

**BENHELSE I OG ETTER MENOPAUSEN:
EFFEKTEN AV SOYA-ISOFLOAVONER**

Stine Nebb Ervik



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2014

Veileder: Professor Dr.Med. Babill Stray-Pedersen

© Stine Nebb Ervik

År: 2014

Tittel: Har soyaisoflavoner effekt på benhelse hos kvinner i og etter overgangsalderen?

Forfatter: Stine Nebb Ervik

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Hensikt: Målet med denne oppgaven er å undersøke effekten av soya-isoflavoner på benhelse i og etter menopausen.

Bakgrunn: Osteoporose er et omfattende problem hos kvinner etter overgangsalderen. Det er vist at hormonsubstitusjon (HT) har effekt mot bentap som skjer etter menopause, men på grunn av uheldige langtidsbivirkninger har ikke denne behandlingen en sentral rolle i forebyggingen av dette. Soya-isoflavoner har blitt undersøkt for virkning på en rekke av de endringene som skjer i og etter menopause, inkludert bentap.

Metode: Det ble gjort søk i databasene PubMed og Cochrane fram til mars 2014. Fire reviews, fire metaanalyser og fire RCTs er inkludert. Det er kun tatt med materiale skrevet på skandinaviske språk, spansk eller engelsk. Søkene var systematiske og basert på relevante nøkkelord med fokus på sammenhengen mellom isoflavoner i soya og benhelse hos menopausale og postmenopausale kvinner.

Resultater og konklusjon: Studier viser varierende effekt av soya-isoflavoner på benhelse. I tiden før 2002 var antakelsene først og fremst basert på bruk av cellekulturer, dyrestudier og epidemiologiske data. Metaanalyser fra RCTs fram mot 2012 viser også motstridende resultater, det samme gjør enkeltstudier (RCTs) fra de siste tre år. Det har blitt benyttet mange ulike målemetoder og intervensjoner, og populasjoner med stor variasjon. Det foreligger foreløpig ingen endelig konklusjon.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	s. 3
1. Innledning	s. 5
1.1. <i>Bakgrunn for oppgaven</i>	s. 5
1.1.1. Historikk.....	s. 5
1.1.2. Hvorfor jeg valgte denne oppgaven.....	s. 6
1.1.3. Problemstilling.....	s. 7
1.2. <i>Overgangsalderen og årene etter</i>	s. 7
1.2.1. Definisjoner.....	s. 7
1.2.2. Klimakteriet i mikroperspektiv.....	s. 8
1.2.3. Klimakteriet i makroperspektiv.....	s. 9
1.2.4. Benfysiologi og behelse etter menopausen.....	s.10
1.3. <i>Soya</i>	s.11
1.3.1. Hva er soya?.....	s.11
1.3.2. Næringsinnhold.....	s.12
1.3.3. Hva blir soya brukt til?.....	s.12
1.3.4. Hva er egentlig isoflavoner?.....	s.13
2. Metode	s.15
3. Resultater	s.18
3.1. <i>Soya og behelse</i>	s.18
3.1.1. Resultater fram mot 2003.....	s.18
3.1.2. Metaanalyser.....	s.19
3.1.3. Enkeltstudier fra de siste 3 år.....	s.23
4. Diskusjon	s.30
5. Konklusjon	s.35
Referanser	s.36

1 INNLEDNING

1.1 Bakgrunn for oppgaven

1.1.1 Historikk

I den første norske lærebok i gynekologi fra 1901 er det lite spalteplass til beskrivelse av overgangsalderen. Man hadde likevel en teori om hvorfor noen kvinner fikk plager i denne alderen, nemlig at de ikke lenger fikk skylt ut giftstoffer gjennom menstruasjonsblodet. Hadde man plagsomme hetetokter, skulle effektiv behandling være "4 ugentlig skarifikasjon av portio vaginalis, 4 igler i perineum eller på innsiden av lårene". Heldigvis har det tilkommet mye ny kunnskap siden den gang. På slutten av 1800-tallet kom idéen om å avhjelpe overgangsplager med hormoner, og synet endret seg dermed i retning av at noe skulle tilføres kroppen fremfor å fjerne noe. Etter 1920-årene ble det startet opp med østrogen tilskudd som behandling. I 1940 fant man sammenheng mellom beinskjørhet og østrogenmangel, først 60 år etter at man hadde påvist økt hyppighet av brudd hos kvinner etter 50 års alder. I 1970 hadde Norge sitt første faglige symposium om nettopp klimakteriet, 20 år etter ble det arrangert en konsensuskonferanse om østrogen tilskudd i og etter overgangsalderen. Interessen for dette feltet har bare økt på de siste par tiårene, både ved økt forskning og ved økt interesse blant den generelle befolkningen (1).

Bruken av substitusjonsbehandling med hormoner, altså østrogen alene eller østrogen og gestagen i kombinasjon, har hatt sine svingninger. Dette skyldes stadig nye forskningsresultater som har endret på konsensus om nytte, og særlig om risiko. Fra å være ansett som en slags vidundermedisin, har man etter hvert sett at slik behandling kan øke risikoen for venøs tromboembolisme og brystkreft. I den senere tid har man kommet fram til at dette særlig gjelder for eldre kvinner med mange år siden menopause (2). Hormonbehandling benyttes i dag for lindring av plagsomme symptomer hos de som er i sine første år av klimakteriet, og som selv ønsker det etter grundig informasjon (3). Dermed har ikke denne behandlingen fått noen plass i primærprofylakse av kroniske sykdommer, og den kommer langt ned på listen over medikamenter som bør benyttes ved beinskjørhet som oppstår i tiden etter menopausen.

I følge Farmastat har salget av østrogenpreparater sunket kraftig i lys av kjennskap om risiko. Det finnes imidlertid mange alternative behandlingsmetoder. Slike ikke-hormonelle former for behandling er populært i Sverige, Tyskland og USA. Tilgjengeligheten er god i Norge, og det er svært sannsynlig at bruk av alternativ behandling også er utbredt her hjemme. I en norsk undersøkelse utført i 2005, var soya den mest brukte formen for alternativ behandling.

Vasomotoriske symptomer var den vanligste årsaken til bruk av soyapreparater (2). Det finnes også eksempler på salg av slike produkter rettet mot andre tilstander relatert til overgangsalderen. Et slikt eksempel er produktet Natto-K2 som blant annet inneholder fermentert soya og soyaisoflavoner, og som selges for god beinbygning (4).

Soya har blitt brukt som mat i Kina i over 1000 år, men det er den lave forekomsten av bryst- og prostatakreft, hjertesykdom og hetetokter i Japan til tross for høy sosioøkonomisk standard, som i 1990-årene satte fart på interessen for mulige forebyggende effekter av soya på enkelte kroniske sykdommer (5). Asiatiske kvinner angir generelt færre plager i overgangsalderen enn for eksempel amerikanske og europeiske kvinner, men det har vært uvisst om dette skyldes et stort innhold av soya i kosten, genetiske faktorer eller en annerledes kulturell oppfatning av overgangsalderen (6). Blikket ble også rettet mot en mulig effekt på skjelettet. I 1996 ble den første dyrestudien som viste effekt på beinvev av soya publisert, hvor inntak av et isoflavonrikt soyaprotein hadde bedret bentetthet hos rotter. 2 år senere fikk vi den første kliniske studien som viste liknende effekt hos kvinner etter overgangsalderen. Og det er nettopp stoffet isoflavon i soyabønner som har fått mest oppmerksomhet rettet mot seg fra forskningsmiljøet. I 1996 ble det utviklet isoflavon-supplementer, og dette var et viktig bidrag i gjennomføringen av kliniske forsøk (7). Det finnes rikelig med indikasjoner på at isoflavoner kan ha effekter på beinvev, dette har blitt bekreftet gjennom mange eksperimenter in vitro, samt gjennom dyreforsøk.

Epidemiologiske studier har vist i samme retning, men her er det som kjent vanskelig å fastsette årsak/virkning-forholdet (8).

Det som altså har manglet er å få bekreftelse på eventuelle effekter og bivirkninger på menneskekroppen ved hjelp av randomiserte kliniske studier, og det er nettopp dette denne oppgaven skal ta for seg.

1.1.2 Hvorfor jeg valgte denne oppgaven

Selv om overgangsalderen slett ikke er en sykdom, fører den med seg endringer i kvinnens kropp. Disse endringene kan gi merkbare plager hos en del, men i alle fall gradvise prosesser som kan lede til sykdom på sikt. En slik prosess er nedbrytningen av bein som foregår i større grad i denne perioden. Nå som forventet levealder hos kvinner i den vestlige verden er rundt 80 år, kan man forvente at minst 1/3 av kvinners liv tilbringes i den postmenopausale fase (9). Antallet mennesker som opplever overgangsalder og tiden etter taler sitt for hvor viktig dette emnet er, og er en av årsakene til at jeg valgte dette som utgangspunkt for oppgaven. Fordi dette

har vært et mye omtalt emne de siste tiårene, måtte jeg forsøke å finne en naturlig avgrensning av oppgaven. Etter flere søk og gjennomlesning av litteratur, landet valget på bruk av soyaprodukter i og etter overgangsalderen. Flere og flere benytter seg av alternative metoder mot sine plager. Mange kvinner kvier seg for å snakke med legen sin om dette, og i mange tilfeller har legen for lite kunnskap om alternative metoder til å verken fraråde til anbefale. I Norge og ellers i verden er det soyaprodukter som blir mest brukt for plager i overgangsalderen (2). Det er viktig med kunnskap om produkter som tilsynelatende har medisinske egenskaper, både med tanke på effekt, manglende effekt og bivirkninger. Det har blitt gjort mye forskning på soyaprodukter, og fortsatt er mange spørsmål ubesvart. Gjennom årene som medisinstudent har jeg fått interesse for beinhelse i Norge, særlig med tanke på at forekomsten av osteoporotiske benbrudd er høy hos oss. I løpet av de senere årene har det vært mye interesse rundt soyaprodukter sin rolle i forhold til beinhelse, og det ble dermed naturlig for meg å velge denne avgrensningen på min oppgave.

1.1.3 Problemstilling

I denne oppgaven skal jeg forsøke å kartlegge og formidle hvor man i dag står med tanke på kunnskap om soyaisoflavoners innvirkning på kvinners beinhelse i og etter overgangsalderen. Først kommer jeg til å gi en innledning med beskrivelse av endringer i og etter overgangsalderen med fokus på beinhelse, deretter en generell innføring i soyaprodukter. Dette vil kunne gi en bakgrunnsforståelse av problemstillingen. Jeg har valgt å skrive en utfyllende innledende del for å sette oppgaven inn i en større sammenheng. Besvarelse av selve problemstillingen stilte krav til et målrettet og systematisk søk, derfor er metodeavsnittet plassert etter den lengre innledningen. De to nevnte temaer blir deretter knyttet sammen i resultatdelen, hvor den nyeste kunnskapen om isoflavoners betydning for beinhelse blir formidlet kronologisk. Med diskusjonsdelen ønsker jeg å sette resultatene i sammenheng og oppsummere hvor vi står med tanke på problemstillingen.

1.2 Overgangsalderen og årene etter

1.2.1 Definisjoner

Overgangsalderen (klimakteriet) kan inndeles i fire faser:

- *Premenopause*: Regelmessig menstruasjon med 3-5 ukers mellomrom.
- *Perimenopause*: I følge Norsk Gynekologisk forening definert som uregelmessig menstruasjon med kortere intervaller enn 3 uker eller lengre intervaller enn 5 uker (3).

Andre kilder angir at perimenopause begynner med de første tegn på den forestående menopause, slik som vasomotoriske symptomer og uregelmessig menstruasjon, og at den avsluttes definisjonsmessig 12 måneder etter den siste menstruasjonen.

- *Menopause*: Tidspunktet for den siste menstruasjonsblødning som følge av manglende follikkelmodning. Kan stadfestes 12 måneder etter siste blødning og markerer avslutningen av den fertile periode.
- *Postmenopause*: Definert som 12 måneder etter den siste menstruasjonsblødning. (10)

1.2.2 Klimakteriet i mikroperspektiv

Klimakteriet er en naturlig og uunngåelig prosess som følge av endringer i hormonproduksjon i ovariene. Gjennom hele livet reduseres antall follikler i ovariene, og ved fylte 40 år vil det være omkring 10 000 igjen. I denne alderen vil folliklene være mindre følsomme for gonadotropinene FSH og LH, som er de overordnede kjønnshormonene. 5-10 år før den naturlige menopausen inntreffer, vil ovariene gradvis bli mer ustabile i produksjonen av de kvinnelige kjønnshormonene østradiol og progesteron. Dette innebærer igjen en gradvis nedsatt evne til å bli befruktet. I klimakteriet faller ovarienes produksjon av østrogen og progesteron ytterligere, og man ser i tillegg mindre produksjon av inhibiner og antimüllerhormon (AMH). Inhibin produseres i ovariene og hemmer produksjon av FSH, men i selve ovariene forsterker inhibin den stimulerende effekten som LH og FSH har på produksjonen av kjønnshormoner (11). Antimüllerhormon produseres hovedsakelig i tidlige follikler, som indirekte gir et uttrykk for det totale antallet follikler i ovariene (12). For å kompensere for svikt i produksjon av kjønnshormoner, stiger FSH-verdiene. Etter hvert som det blir færre follikler, vil det være store svingninger i hormonnivåene. FSH holder seg noe mer stabil, og er derfor mer anvendelig en serum-østradiol for å monitorere klimakteriet (6) Etter hvert er folliklenes østrogenproduksjon for lav til å bygge opp et proliferativt endometrium, blødningene opphører og menopausen har inntrådt (13). Menopausen fører til en reduksjon i østrogen på 80-90%, mens FSH stiger til 5-10 ganger det tidligere nivå. Etter menopausen dannes det fortsatt testosteron i ovariene, som sammen med androgener fra binyrene kan aromatiseres til østron (et svakere østrogen enn østradiol) i fettvev (6).

1.2.3 Klimakteriet i makroperspektiv

Menopausen inntreffer i gjennomsnitt ved 52,9 år i Norge, men det er store individuelle variasjoner. Ved hvilken alder menopausen inntreffer avhenger av genetikk, det er en korrelasjon mellom tidlig menopause hos mødre og døtre. Faktorer som røyking og underernæring har vist seg å kunne gi tidligere menopause (6). Prematur menopause er beskrevet som menopause før 40 års alder og forekommer hos cirka 1 %. Hos de fleste er årsaken ukjent. Hysterektomi med fjerning av ovarier og cytostatika-behandling bringer kvinnen inn i akutt menopause. Andre årsaker inkluderer infeksjoner, autoimmune sykdommer, dysgenese i ovariene og metabolske sykdommer (10).

Overgangsalderen oppleves forskjellig fra kvinne til kvinne, både med tanke på forekomst av plager og hvordan den enkelte kvinne takler og aksepterer situasjonen. En studie fra USA viste at prevalens av de ulike symptomer varierte basert på etnisitet (14). Generelt sett er uregelmessig menstruasjon hyppigste symptom, og de fleste opplever dette i tiden før menopausen inntreffer. Kun 10-25 % har hetetokter premenopausalt. Ved menopause øker dette til 80-85 %. (3) En norsk studie konkluderte med at rundt 1/3 av norske kvinner rapporterer plagsomme vasomotoriske symptomer i overgangsalderen (15). Hetetektene forsvinner oftest i løpet av fem år, men 10 % har fortsatt hetetokter etter 10 år (3). Noen opplever også symptomer som muskel- og leddsmerter eller opphopning av væske i hender og føtter. Andre får psykiske reaksjoner som humørsvingninger, depresjon eller søvnvansker.

Etter menopausen skjer det degenerative forandringer i ulike vev. Det finnes østrogenreseptorer i stort sett alle organer i kroppen – i slimhinner, urinblære, bindevev- og hud, knokler, hjerne, hjerte og blodkar. Derfor er det sannsynlig at bortfallet av kjønnshormoner som skjer i menopausen har konsekvenser utover endringene i det reproduktive systemet.

Kjønnshormonene inngår i et balansert samspill med andre hormoner, for eksempel veksthormoner og stoffskiftehormoner, og fortsatt er en del mekanismer ukjente.

Endokrinologisk vil menopausen medføre en tiltakende katabol tilstand. Klinisk vil disse endringene kunne komme til uttrykk ved at vaginalslimhinnen atrofierer og kan gi plager som svie, kløe og tørrhet, samt ved urinveisproblemer som urge, økt frekvens, nokturni, inkontinens og gjentakende infeksjon (10). Fettfordelingen hos kvinner endrer seg i tiden etter menopausen fordi ratio mellom androgener og østrogener endrer seg, og fettvevet setter seg i større grad rundt magen. Arterielle tromboembolier som følge av aterosklerose skjer like hyppig hos kvinner som hos menn, men med 10 års forsinkelse. Dette har ført til hypoteser om at

østrogen bidrar med en beskyttende effekt mot hjerte-kar-sykdom (6). Sist men ikke minst: En viktig senfølge av menopausen er bentap fra skjelettet (13).

1.2.4 Benfysiologi og behelse etter menopausen

Knoklene er et dynamisk organ, som gjennom livet oppbygges, nedbrytes og omdannes. Denne prosessen er en betingelse for knokkelvekst i ung alder, men sørger også for at utslitt knokkelvev kan skiftes ut med nytt sterkt vev. Den maksimale benmasse oppnås hos kvinner i 25-30 års-alderen (6). Kvinner har omtrent 20 % lavere beinmasse enn menn ved dette tidspunktet (9). Etter fylte 40 år pågår det et aldersbetinget beintap på cirka 1% av beinmassen per år. Etter menopausen øker dette beintapet hos kvinner med opp mot 5 % årlig (6). Denne fasen med raskere bentap skjer innen de 10 første årene etter menopause (16), men er sannsynligvis hurtigst de første 3 årene (13).

Osteoporose er definert som en tilstand med redusert benmasse og endring av beinvevets mikrostruktur, noe som fører til økt risiko for benbrudd. Osteoporose gir i seg selv ikke symptomer, og er derfor mer en risikotilstand enn en sykdom. Verdens helseorganisasjon (WHO) har definert osteoporose basert på bentetthetsmåling av hofta og ryggrad ved hjelp av en røntgenmetode ved navn Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (17).

Begrepet osteoporose inkluderer alt fra symptomfrie tilfeller med lav bentetthet, til store invalidiserende tilstander med flere brudd og plager. Vi skiller mellom primær og sekundær osteoporose. Den primære inkluderer aldersbetinget osteoporose som rammer begge kjønn, idiopatisk osteoporose og postmenopausal (18).

Postmenopausal osteoporose finner sted fordi benresorpsjon er større enn bendannelse, og er assosiert med tapet av østrogen som skjer etter menopausen (9). Eksakt mekanisme er delvis ukjent, men økt osteoklast-aktivitet antas å bidra. Tilførsel av østrogen etter menopausen forhindrer det postmenopausale bentapet, men når behandlingen opphører, skjer bentapet i samme hastighet som før behandling. Bivirkningene ved denne behandlingen gjør at det ikke anbefales å bruke østrogen som primærprofylakse mot osteoporose (13). Mer enn 50% av kaukasiske kvinner opplever ett eller flere osteoporotiske brudd før fylte 70 år (9). Risikoen for osteoporose avhenger av bentettheten (Bone Mineral Density = BMD) og hastigheten av det postmenopausale bentapet. Arvelig disposisjon og livsstil betyr mye, men østrogen spiller også en rolle. Dette tydeliggjøres av betydningen av hypoøstrogenemi og tidlig

menopausealder på risiko for senere knokkelbrudd som følge av osteoporose (6). Hormonterapi med østrogen har vist seg å være effektiv både for å redusere hastigheten av beintap og minske risiko for brudd (16).

Østrogen, alene eller i kombinasjon med progestin, er kun vurdert som behandling for osteoporose hos kvinner med høy risiko for osteoporotiske brudd i tilfeller der ingen av de non-østrogene medisinene egner seg. Grunnen til dette er den økte risiko for hjertesykdom, brystkreft, venøs trombose og slag som er forbundet med forlenget bruk av østrogen (19).

1.3 Soya

1.3.1 Hva er soya?

Soya (soyabønne) med det vitenskapelige navnet Glycine Max er en belgfrukt, og planten tilhører erteblomstfamilien. Den har sin opprinnelse i Sørøst-Asia hvor den har vært dyrket i over 3000 år. I dag er USA det største soyaproduserende landet. (20). Med sin lange historie finnes det mange varianter, og i den senere tid også genmodifiserte utgaver (21).

Soya dyrkes i dag i stort omfang, først og fremst på grunn av sin spiselige bønne, som har utallige bruksområder og er råstoff for utvinning av flere produkter.

Soyaolje utvinnes ved ekstraksjon. Den har et høyt innhold av umettede fettsyrer, også flerumettede. Fra soyaolje kan det utvinnes soya lechitin, som med sitt innhold av fosfolipider fungerer som emulsjon i framstilling av matprodukter som majones o.l. Restene etter oljeutvinningen har et høyt proteininnhold og brukes i stor utstrekning som husdyrfôr (20). Soyamel er kort sagt oppmalte soyabønner og finnes med varierende innhold av fett. Det er meget næringsrikt, og er et av de mest brukte soyaproduktene. Fra fettfattig soyamel kan det lages produkter som har en konsistens lignende kjøtt og er mye brukt i vegetarkost.

Det asiatiske kjøkken har lang tradisjon for bruk av soya, og vi finner dermed utallige produkter og matretter basert på denne råvaren. Tradisjonelle ikke-fermenterte produkter inkluderer soyamelk og tofu. Fermenterte produkter inkluderer blant flere soyasaus, fermentert bønnepasta, natto og tempeh (21). Soya kan hos en del mennesker framkalle allergi, og produkter i Norge er derfor merket for mulig spor eller innhold av soya.

Soyaolje benyttes i stort omfang i industrien, bruken er utstrakt, blant annet som råstoff for biodiesel, smøreoljer og maling (21).

Soya selges i Norge i form av ulike matprodukter, og ekstrakter fra soya som naturmiddel. Et viktig eksempel er isoflavoner som finnes i mange naturmidler, og som markedsføres som et naturlig alternativ til østrogensubstitusjon (22). Soyapreparater er altså ikke klassifisert som naturlegemiddel. Naturmidler kan finnes på markedet uten forhåndsgodkjenning. I utgangspunktet finnes det ingen krav til standardisering, effekt, sikkerhet eller kvalitet av slike preparater. Salg av naturmidler foregår på mange ulike vis, for eksempel helsekostforretninger, apotek, dagligvarehandel og ikke minst gjennom postordre og internett (23). En vanlig oppfatning blant folk er at preparater av denne typen er naturlige og harmløse, og nevner derfor ikke bruken til legen (24). Juridisk er alle disse produktene definert som mat, og tilsynet er lagt til Mattilsynet.

1.3.2 Næringsinnhold

Soyabønner har på grunn av sitt artsmangfold, varierende fordeling av de ulike næringsstoffene, men er gjennomgående meget næringsrike (21). Rå soyabønner inneholder gjennomsnittlig 13 prosent protein, og dermed produserer soya signifikant mer protein per areal dyrket mark enn de fleste andre råvarer. Proteinet inneholder alle de essensielle aminosyrene. I gjennomsnitt inneholder soyabønner 7 prosent olje med et lavt innhold av mettede fettsyrer og er kilde til omega-3-fettsyrer og vitamin E. Soya har A- og B-vitaminer, samt mange mineraler som kalsium, jern, kalium, magnesium og sink. Soyabønner består av omkring 11 prosent karbohydrat og er kilde fiber. Nærings sammensetningen endres noe fra soyaprodukt til soyaprodukt avhengig av tilberedning og bruk (20). Soyabønner inneholder også isoflavoner.

1.3.3 Hva blir soya brukt til?

Bruken av soya som menneskemat har økt i popularitet i den vestlige verden, mye skyldes en oppfatning blant mange forbrukere om at soya inneholder sunne stoffer uavhengig av næringsinnholdet. Soya appellerer også til de som ønsker å spise en plantebasert kost av etiske - og miljømessige årsaker (25).

En forholdsvis godt etablert konsensus er at soyaprodukter som tofu og soyanøtter er fordelaktig mot kardiovaskulær sykdom på grunn av høyt innhold av flerumettet fett, fiber, vitaminer og mineraler, samt lavt innhold av mettet fett. I praksis vil dette si at å erstatte mat med høyt innhold av animalsk protein, som også inneholder mettet fett og kolesterol, kan være bra for kardiovaskulær helse. Soyaprotein kan også brukes til å øke totalt innhold av protein i

kosten, og redusere totalt inntak av karbohydrat og fett. Dette var konklusjonen i American Heart Association sin review i 2006. Det gjenstår fortsatt å fastsette om soyaprotein har positive effekter på kolesterol, hypertensjon og kardiovaskulær sykdom. (21). Det pågår dermed i dag omfattende forskning på soyaproteiner, men det er soya isoflavoner som har fått mest oppmerksomhet gjennom de senere år (5).

Et mylder av publikasjoner har blitt gitt ut om fytokjemikalier, deres farmakologiske egenskaper og assosierte helseeffekter i forbindelse med soyabønner og soyamat. Det finnes et stadig økende antall rapporter som foreslår en hel rekke farmakologiske egenskaper hos disse stoffene. Herunder finner vi nevnt: antioksidativ, antihypertensiv, anticancerøs, antimutagen, hepatoprotektiv, antiosteoporotisk, antiviral, anti-inflammatorisk, immunmodulerende, neuroprotektiv, sårtilhelende og antimikrobiell. I tillegg har det blitt foreslått at substanser i soya kan forsinke aldring av hud, interferere med thyroidea og dens opptak av jod, samt forsterke veksten av bifidobakterier i tarm eller produkter. De fleste utgivelsene har omhandlet isoflavoner. Bidrag fra både cellebiologisk -og molekylærbiologisk forskning, dyreforsøk og til en viss grad forskning på mennesker, har rapportert om potensielle fordelaktige effekter av isoflavoner på ulike tilstander. Inkludert her er kardiovaskulær sykdom, menopausale symptomer og ulike kreftformer. Det er fortsatt under diskusjon om det har noen helseeffekter å supplere med isolerte stoffer fra soya, som for eksempel fytokjemikalier (5). Det trengs altså mer forskning før man er i havn med tanke på anbefalinger til folket om bruk mot disse tilstandene. Ikke minst er osteoporose nevnt som mulig kandidat for nytte, dette vil bli nærmere diskutert i denne oppgaven (21).

1.3.4 Hva er egentlig isoflavoner?

Isoflavoner er en gruppe organiske molekyler som er sparsomt distribuert i naturen, og finnes i ernæringsmessig relevante mengder stort sett kun i soyabønner. Dermed har tradisjonelt sett isoflavoninntaket vært betydelig mye høyere i land som Japan (30-50 mg per dag), sammenliknet med Europa og USA (<3 mg per dag). Isoflavoner er i likhet med mange andre fytokjemikalier substanser som dannes av planten som respons på fysiologisk stimuli eller infeksjose agens. Isoflavonkonsentrasjonen øker i tider med ytre stress, og på denne måten kan soyabønner i større grad bli motstandsdyktig mot mikroorganismer. Soyabønner inneholder flere isomeriske former av isoflavoner, med genistein som den største bidragsyteren. I tillegg finner vi isomerene daidzein og glycitein (7). Isoflavoner eksisterer enten som glykosider koblet til en sukkerenhet eller som aglykoner, det vil si i fri form. Det foregår en diskusjon angående forskjell i biotilgjengelighet av disse to hos mennesker. Det har blitt rapportert at

glykosidvarianten ikke absorberes intakt, og at deres biotilgjengelighet først krever en frakobling av suktermolekylet ved hjelp av tarmflora (26). Det har for eksempel blitt foreslått at en større andel av den asiatiske befolkningen har evne til deling av dadzein til metabolitten equol i forhold til vestlige. Equol er foreslått å ha økt biotilgjengelighet i forhold til dadzein (27).

Man må gå tilbake til 1940-årene for å finne det som skulle bli starten på forskningens interesse for de biologiske effektene av isoflavoner. Da ble det oppdaget at hunn-sau i Australia som beitet på en type rødkløver rik på isoflavoner, hadde problemer med forplantningsevnen. I løpet av 1960-årene ble isoflavoners bindingsaffinitet til østrogenreseptor bestemt, og med dette ble disse soya-bestanddelene plassert i gruppen av fytoøstrogener (7). Isoflavon har en kjemisk struktur som likner på 17-østradiol, det mest potente østrogenet hos mennesket (28). I 90-årene ble det i større grad anerkjent at isoflavoner har blandede antagonistiske og agonistiske egenskaper på østrogen, og at de derfor var et mulig alternativ til konvensjonell hormonterapi. Senere ble isoflavoner klassifisert som naturlige selektive østrogenmodulatorer, med foretrukket binding til beta-reseptorer (ERB) fremfor alfa-reseptorer (ERA) på østrogen. Isoflavon har 200 ganger svakere bindingsaffinitet til disse østrogenreseptorer enn 17-østradiol (29). På molekylært nivå, er fortsatt mye uvisst om mekanismene bak isoflavoners foreslåtte fysiologiske effekter (7). Det man vet er at fordelingen av østrogenreseptorer avhenger av type vev. Reproduktivt vev, særlig livmor og bryst, har rikelig med alfa-reseptorer, mens benvev har større mengder beta-reseptorer. Dermed er det ikke usannsynlig at isoflavoner har en vevstypeavhengig effekt (8). Man tenker seg også at ERB har anti-proliferative effekter, og at dette gir en mulig vei for å for eksempel motvirke reproduktiv kreft og innvirke positivt på benhelse hos postmenopausale kvinner. Forsøk på hunnrotter uten ovarier har understøttet den sistnevnte effekten om at fytoøstrogener kan beskytte ben ved å binde seg til ER (30). Gjennom in vitro-studier og flere dyrestudier har det blitt vist at isoflavoner kan yte eventuelle effekter på ben på mange vis. I følge disse studiene kan isoflavon påvirke både osteoblaster og osteoklaster gjennom de klassiske østrogenreseptorene og andre reseptorer (31).

2 METODE

For å gjennomføre denne prosjektoppgaven har jeg utført litteratursøk i store vitenskapelige databaser innen medisin og alternativ medisin. Jeg ønsket i første omgang å benytte søkeord som ville kunne gi svar på problemstillingen. Deretter gjorde jeg et mer generelt søk som bidrag til helhetsbildet, og plukket ut relevante publikasjoner etter gjennomlesning av abstracts, dette sistnevnte søket vil ikke bli omtalt i detalj. I tillegg ble informasjon funnet gjennom de artiklene jeg allerede hadde plukket ut, ved at disse refererte til interessante studier. For bakgrunnskunnskap har jeg benyttet lærebøker, masteroppgaver, leksikon på internett, samt retningslinjer fra anerkjente medisinske foreninger.

Jeg startet med et søk i Medline. Senere søkte jeg i Cochrane og det viste seg da at de metaanalysene jeg ønsket å benytte, inkluderte mange av de relevante enkeltstudiene. Dermed valgte jeg å heller ta med enkeltstudier som hadde blitt gjort i tiden etter den nyeste inkluderte metaanalysen. Studiene inkludert i metaanalysene gikk tilbake til omkring 2002, derfor ønsket jeg å beskrive perioden før dette separat.

For svar på problemstillingen, benyttet jeg først og fremst databasen Medline som er ansett som vår viktigste medisinske database. Hovedfokus her er biomedisin og klinisk medisin fra amerikanske tidsskrifter, men mye annet er også inkludert. Den oppdateres ukentlig. Publikasjonene indekseres ut fra en emneordliste (MeSH – Medical Subject Headings).

Følgende søk ble gjort:

```
((("menopause"[MeSH Terms] OR "menopause"[All Fields] OR "climacteric"[All Fields] OR "climacteric"[MeSH Terms]) NOT ("premenopause"[MeSH Terms] OR "premenopause"[All Fields]) NOT ("andropause"[MeSH Terms] OR "andropause"[All Fields])) AND soy[All Fields] AND ("bone"[All Fields] OR ("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms] OR ("osteoporosis"[All Fields] AND "postmenopausal"[All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[All Fields] OR "osteoporosis"[MeSH Terms])) NOT ("rats"[MeSH Terms] OR "rats"[All Fields] OR "rat"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Danish[lang] OR Norwegian[lang] OR Swedish[lang])) = 143 treff
```

Det ble også gjort et separat søk for å inkludere de aller nyeste artiklene som ennå ikke hadde blitt indeksert for MedLine. Det aller siste søket ble gjort 12.03.14.

Av alle treff ble kun 4 enkeltstudier til slutt inkludert i resultatdelen av oppgaven og beskrevet detaljert. Dette skyldes at de tilfredsstilte mine forhåndsbestemte kriterier for inklusjon, og at de var av nyere dato og relevante. Jeg hadde et krav om randomisering, placebokontrollert og dobbeltblindet fordi dette er gullstandard og fordi en inklusjon av alle typer studier ville blitt for omfattende. Det ble ekskludert tilskudd i form av matvarer og studier som tok for seg soyaprotein med isoflavon. Det har blitt gjort mange studier på soyaprotein med isoflavon og effekten av disse to kombinert, her er det valgt å kun fokusere på isoflavoners isolerte effekt. Det er likevel ikke utelukket at soyaprotein har effekt på bein (8). Min begrunnelse for valg av begrensning baserer seg på at isoflavoner markedsføres som ekstrakt, og med færre variabler er det teoretisk sett enklere å utføre et godt randomisert blindet forsøk (isoflavon kan gis i tablett- eller kapselform og enkelt gjøres identisk med placebo-preparat). Ikke minst vil det kunne være enklere å tolke resultatene.

Virkningsmekanismer har ikke vært hovedfokus, derfor er det kun inkludert noen få artikler. Kun studier på skandinaviske språk, engelsk og spansk ble inkludert.

For tiden før 2002, ble det ved bruk av det første søket i Medline funnet 2 relevante reviews. De resterende 2 reviews som blir beskrevet under resultatdelen for denne perioden, ble funnet ved det mer generelle søket ((climacteric NOT premenopause NOT andropause)) AND soy = 457 treff).

Det ble som tidligere nevnt også gjort et søk i Cochrane Collaborations. Det ble kun søkt på "soy" fordi dette ville gi alle relevante publikasjoner. Søk på "soy" de siste 5 år ga 26 treff. 9 av disse var reviews fra Cochrane, 17 var andre reviews. Noen ble ekskludert fordi de konsekvent inkluderte soyaprotein. Andre fordi de inkluderte kvinner i alle aldre. Etter nøye gjennomlesning ble det besluttet å inkludere de 4 nyeste relevante metaanalyser, alle gjennomført av Cochrane Collaborations.

Det ble forsøkt å benytte databasen AMED som er en av de største databasene for alternativ medisin. Her ble det funnet én enkeltstudie som tilfredsstilte kriteriene for å bli tatt med i resultatdelen, men denne var allerede inkludert gjennom søk i Medline. De resterende publikasjonene var enten for gamle definert ut fra mine kriterier, eller hadde ikke fulltekst tilgjengelig.

Metoden genererte som nevnt en kronologisk inndeling av resultatene som starter med en kort omtale av resultatene i tiden før 2002 ved hjelp av reviews. Perioden etter dette og fram til 2012 er framstilt ved bruk av metaanalyser fra Cochrane fordi det i løpet av disse årene hadde blitt publisert flere randomiserte kontrollerte forsøk med resultater som kunne sammenstilles i metaanalyser. Etter 2012 har det blitt utført ytterligere forsøk, og funnene fra disse enkeltstudiene kommer som et tredje punkt i resultatdelen.

3 RESULTATER

3.1 Soya og benhelse

3.1.1 Resultater fram mot 2002

Forskning på isoflavoner og benhelse for kvinner i og etter overgangsalderen baserte seg i perioden fram mot 2002 i stor grad på bruk av cellekulturer, dyrestudier og epidemiologiske data. Varierende, men lovende resultater av slike studier bidro til å vedlikeholde interessen for dette feltet, og det ble publisert en god del studier utført på mennesker. Antallet randomiserte kontrollerte forsøk av god kvalitet som kun tok for seg isoflavoner isolert, uten soyaprotein, var derimot fortsatt lavt. Generelt vil man kunne si at disse få studiene genererte flere spørsmål enn svar.

Eksperimenter fra slutten av 1990-årene av det syntetiske isoflavonet ipriflavon (med strukturell likhet til isoflavon i soya), var en av grunnene til at man begynte å spekulere i effekter av soyaisoflavoner på ben (32). Studiene i årene fram mot 2002 av dette syntetiske isoflavonet viste først lovende effekter (33), men den største og nyeste studien kunne ikke finne positive effekter på BMD (34).

I 2002 ble det publisert en omtale av soyamat og soyaisoflavoner skrevet av Messina et al. i *Journal of Nutrition in Clinical Care*. Der ble det slått fast at mange studier publisert fram til da kunne tyde på at det kunne være en effekt i favør isoflavoner på beinhelse hos postmenopausale kvinner. Det ble poengtert at dette langt ifra gjaldt alle studiene, og at det fram til da primært hadde vært påvist effekt i lumbale ryggrad. Dessuten hadde flesteparten av studiene få deltakere og kort varighet (34).

I 2002 ble det i det amerikanske *Journal of Nutritional Biochemistry* presentert en oversikt over soyaisoflavoners osteoprotektive mekanismer hos postmenopausale kvinner (35). De konkluderte med at den foreløpige litteraturen var for begrenset til å kunne stadfeste en rolle for soya i forebygging av postmenopausalt bentap. Forskning på mennesker viste varierende innflytelse av soyaprotein, isolerte isoflavoner og kombinasjonen av disse to når det gjaldt beskyttelse mot osteoporose ved nedsatt produksjon av hormoner fra ovariene. Studier utført på mennesker viste antydning til at soyaprotein (med isoflavon) kunne gi positive effekter på bakgrunn av analyser gjort av benmarkøren urin DPD. Nevnt i oversikten var to randomiserte kontrollerte studier fra 1998, den ene på menopausale kvinner (36) og den andre på postmenopausale kvinner (37). I begge ble det påvist en økning i BMD i lumbale ryggrad ved

intervensjon med 40 g soyaprotein med omkring 90 mg isoflavoner i 24 uker. I den sistnevnte ga tilsvarende dose soyaprotein med en mindre dose isoflavon ingen effekt. I den forbindelse erklærte forfatterne et videre behov for kontrollerte og langvarige dose-respons-studier for å stadfeste hvor stor innvirkning dose ville ha på effekt. Basert på indirekte observasjoner av dyrestudier på isoflavoners virkningsmekanisme, ytret forfatteren ønske om videre forskning for kartlegging av mulige mekanismer. Det hadde tidligere blitt antydnet virkning gjennom aktivering av østrogenreseptorer, samt økt produksjon av insulinliknende vekstfaktor (IGF-1). Sistnevnte ble også funnet i et studie utført på mennesker. Forfatteren reiste også et ønske om mer forskning for å kunne svare på om en mulig effekt kun var transitorisk og avhengig av hyppighet av inntak, og nytteverdien av en kombinasjon av isoflavon og østrogenbehandling. Et annet spørsmål som manglet et klart svar, var hvilke former av soyaisoflavoner som eventuelt vil kunne ha en positiv effekt på ben. I rekken av mange ubesvarte spørsmål føyde det seg også et krav om sikkerhetsvurdering av ulike regimer for inntak av isoflavoner, før det vil bli aktuelt å gå ut med en anbefaling (35).

3.1.2 Metaanalyser

En metaanalyse fra 2010 av Taku et al. i regi av The Cochrane Collaborations (27), ønsket å analysere effekten av isoflavonekstrakt på bentetthet (BMD) hos menopausale kvinner. 7 databaser ble gjennomført for studier fra 1966 til 2008, med følgende inklusjonskriterier: 1) Randomisert parallellgruppekontrollert forsøk publisert på engelsk, kinesisk eller japansk; 2) forsøk med crossover design som inneholdt data fra den første perioden; 3) testet effekten av inntak av ekstrakt av soya isoflavon (ikke soyaprotein eller soyamat med isoflavoner) på beintetthet (BMD) av lumbalcolumna eller hofta hos menopausale/postmenopausale kvinner; og 4) BMD ble målt ved DXA.

Behandlingseffekt i hvert av forsøkene ble beregnet som gjennomsnittlig differanse i endring fra baseline i BMD. 12 artikler på 11 studier ble inkludert, se tabell 1. (Én studie ble ekskludert fordi varigheten av studien kun var på 3 måneder. Begrunnelsen var at det tar tid å påvirke ben, at en komplett remodelleringsyklus av ben tar opp mot 6 måneder, og at studier som varer kortere enn dette ikke er tilstrekkelige til å evaluere effekten av intervensjon på BMD.) Deltakere i kontrollgruppene hadde liknende inntak av kalsium og vitamin D. Bivirkninger var generelt sett sammenliknbare for både isoflavongruppene og kontrollgruppene, og ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. Enkelte av studiene manglet dog tydelig adressering av bivirkninger.

Tabell 1. Enkeltstudiene i Cochranes metaanalyse 2010 (27)

Studie	Design	Land	Deltakere	Follow-up	Intervensjon
Brink 2008	RCT Parallell Dobbeltblindet	Italia Nederland Frankrike	n=300/237 Gj.alder: 53 år Postmenopausale	27, 53 uker	110 mg IAE (60-75% Ge, 25-35% De, 1-5% Gle) vs. placebo
Chen 2003	RCT Parallell Dobbeltblindet	Hong Kong	n=203/175 Gj.alder: 54.2 år Postmenopausale	1 år	40 og 80 mg IAE (46% De, 15% Ge, 39% Gle) vs. placebo
Dong 2008	RCT Parallell	Kina	n=60/52 Gj.alder: 54.7 år Postmenopausale	1 år	100 mg IC (66 mg IAE: 61% Ge, 39% De, 1% Gle) + kalsium vs. kalsium (ktr.)
Gao 2006	RCT Parallell	Kina	n=50/50 Alder: 48-62 år Postmenopausale	2 år	60, 90 og 150 mg IF vs. ingen behandling (ktr.)
Harkness 2004	RCT Crossover Dobbeltblindet	USA	n=20/19 Gj.alder: 70.6 år Postmenopausale	6 mnd	110 mg IAE (40% De, 52% Ge, 9% Gle) vs. placebo
Huang 2006	RCT Parallell Open-label	Taiwan	n=43/42 Gj.alder: 52.4 år Postmenopausale	1 år	100 og 200 mg IAE (29% De, 71% Ge) vs. vanlig diett (ktr.)
Marini 2007	RCT Parallell Dobbeltblindet	Italia	n=389/389 Gj.alder: 54.5 år Postmenopausale	1 år, 2 år	54 mg ren Ge vs. placebo
Morabito 2002	RCT Parallell Dobbeltblindet	Italia	n=90/90 Gj.alder 51.5 år Postmenopausale	1 år	54 mg ren Ge vs. placebo
Wu 2006	RCT Parallell Dobbeltblindet	Japan	n=136/128 Gj.alder: 54.4 år Postmenopausale	6, 12 mnd	75 mg IC (47 mg IAE: 54% De, 13% Ge, 34% Gle) vs. placebo
Xin 2006	RCT Parallell Dobbeltblindet	Kina	n=76 Alder: 54-55 år Menopausale	6 mnd	50 mg ren De + kalsium vs. kalsium (ktr.)
Ye 2006	RCT Parallell Singelblindet	Kina	n=90/84 Gj.alder: 52.3 år Postmenopausale	6 mnd	84 og 126 mg IAE (52% D(e), 15% G(e), 33% Gl(e)) vs. placebo

n=antall intervensjon/antall kontroll.

IAE: Isoflavone aglykon ekvivalent, IC: Isoflavon konjugat inneholdende glykosid- og aglykonformer, IF: Isoflavon (form og sammensetning ukjent), D(e): Dadz(e)in, G(e): Genist(e)in, Gl(e): Glycet(e)in.

Metaanalyse av 11 forsøk med 1240 deltakere totalt, avdekket at daglig inntak av soyaisoflavoner på gjennomsnittlig 82 (47-150) mg i 6 måneder til 1 år signifikant økte beintetthet i lumbale ryggrad med 2,38 prosent sammenliknet med kontrollene. 7 av 11 forsøk viste signifikant positiv differanse i forhold til baseline hos isoflavongruppene. Sensitivitetsanalyser indikerte at disse resultatene er robuste.

Det ble utført subgruppeanalyser for studiene som målte BMD i lumbale ryggrad med hensyn til varighet av intervensjon, dose, region og utgangsverdi av BMD. Her fant man bedre resultater etter 1 år sammenliknet med etter 6 måneder, samt bedre resultater hos kvinner fra Vestlige land sammenliknet med kvinner fra Asiatiske land. Det ble ikke funnet at effekten varierte avhengig av dose. Man fant ingen signifikant effekt av isoflavoner hos kvinner med normal utgangsverdi av BMD i ryggrad.

Metaanalysen viste ikke-signifikante positive effekter på total BMD i hofte og lårhals (27).

En annen Cochrane metaanalyse fra 2012 (16) av 14 randomiserte kontrollerte forsøk, analyserte effekten av soya isoflavoner på bentetthet (BMD), urin deoksylysylpyridinolin (DPD) og benspesifikk alkalisk fosfatase (BAP). De to sistnevnte går inn under gruppen av biokjemiske beinmarkører. (DPD er et matriksprotein som gir strukturell styrke til benvev. Det skilles ut i urin, og kan brukes som spesifikk markør for nedbrytning av ben ved behandling med medikamenter som virker på ben. BAP er nedbrytningsprodukt fra benmatriks, og kan benyttes som markør for beinnydannelse. Når benomsetningen øker, det vil si når det er økt aktivitet av nedbrytning av ben, stiger konsentrasjonen av de nevnte biokjemiske markørene i henholdsvis urin eller serum). (38)

3 databaser ble gjennomført for forsøk publisert til og med oktober 2011, med følgende inklusjonskriterier: 1) peri- eller postmenopausale kvinner; 2) soyatilskudd med isoflavoner med tydelig dosering; 3) kontrollgruppe med placebo uten østrogen eller isoflavon med identiske eller like egenskaper som isoflavontilskuddet; 4) rapporterte utfall i form av minst én av de nevnte kjemiske benmarkørene og 5) RCT.

Deltakerne var sammenliknbare med hensyn til fysisk aktivitet og inntak av kalsium og vitamin D. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i noen av forsøkene. Oppfølgingstiden varierte mellom 1 måned og 2 år. 14 RCT ble inkludert, se tabell 2.

Resultatene viste at soyaisoflavoner signifikant økte bentettheten med 54 prosent (odds ratio), og reduserte biomarkøren DPD med 23 prosent sammenliknet med baseline.

Sensitivitetsanalyse endret ikke resultatene. Det ble ikke vist signifikant prosentvis endring av BAD. Man gjorde subgruppeanalyser av effekten på BMD og DPD basert på menopausal status, type tilskudd, dose og varighet av intervensjon. For BMD ble det ved bruk av random effect model vist størst effekt hos postmenopausale kvinner, og ved dose over 75 mg per dag. For DPD ble det observert forskjeller i effekt mellom alle subgruppene. Metaregresjonsanalyse kunne ikke bekrefte noen av forskjellene i de ulike subgruppene (16).

Tabell 2. Enkeltstudiene i Cochranes metaanalyse 2012 (16)

Studie	Design	Land	Deltakere	Follow-up	Intervensjon	Utfall
Wong 2009	RCT	USA	n=135/136 Perimenopausal	2 år	80/120 mg IF vs. placebo	BMD
Kenny 2009	RCT	USA	n=32/33 Postmenopausal	1 år	105 mg IF vs. placebo	BMD
Brink 2008	RCT	Frankrike	n=45/46 Postmenopausal	1 år	90 mg (98.9% Ge) vs. placebo	BAP, DPD
Marini 2007	RCT	Italia	n=198/191 Postmenopausal	2 år	54 mg (98% Ge) vs. placebo	BMD, BAP, DPD
Shao 2007	RCT	Kina	n=30/30 Postmenopausal	6 mnd	90 mg IF vs. placebo	BMD, BAP
Wu 2005	RCT	Japan	n=34/34 Postmenopausal	1 år	47 mg IF vs. placebo	BMD, BAP, DPD
Ye 2006	RCT	Kina	n=30/30 Postmenopausal	6 mnd	84/126 mg IF vs. placebo	BMD, DPD
Brooks 2004	RCT	Canada	n=13/15 Postmenopausal	4 mnd	41.9 mg Ge (mel) vs. placebo kapsler	DPD, BAP
Harkness 2004	RCT	USA	n=19/19 Postmenopausal	1 år	110 mg IF vs. placebo	BMD
Kreijkamp-K. 2004	RCT	Nederland	n=88/87 Postmenopausal	1 år	99 mg IF vs. placebo	BAP
Nikander 2004	RCT	Finland	n=28/28 Postmenopausal	6 mnd	114 mg IF vs. placebo	DPD
Dalais 2003	RCT	Australia	n=38/40 Postmenopausal	3 mnd	69 mg IF vs. placebo	DPD
Uesugi 2002	RCT	Japan	n=12/11 Perimenopausal	1 mnd	38.4 mg IF vs. placebo	DPD
Yamori 2002	RCT	Brasil	n=20/20 Postmenopausal	2.5 mnd	22.7 mg IF vs. placebo	

IF: Isoflavoner, BMD: Bone mineral density, DPD: Urin deoksylysylpyridinolin, BAP: Beinspesifikk alkalisk fosfatase, Ge: Genistein

Siden 2009 har Cochrane publisert til sammen 5 metaanalyser (16, 27, 39-41) om isoflavoner og effekt på benhelse. Den ene (40) er ikke nevnt her fordi det store flertallet av inkluderte artikler omhandler den samlede effekten av soyaprotein og isoflavoner. De to andre metaanalysene har også tatt med forsøk med soyaprotein, men hovedresultat og relevant subgruppeanalyse nevnes kort.

I 2009 publiserte Liu et al. i regi av Cochrane en metaanalyse som ønsket å se på langvarig effekt av soyaisoflavoner på bentetthet hos kvinner (39). Dermed var også kvinner før menopause inkludert i enkelte av studiene. En stor del av studiene som så på effekten av isoflavoner isolert, er også inkludert i de to tidligere beskrevne metaanalysene. I hovedresultatet ble det ikke påvist effekt av inntak på gjennomsnittlig 87 mg soya isoflavoner i minst ett år målt ved BMD i lumbale ryggrad, hofter og lårhals. Subanalyser viste en marginal positiv effekt på BMD i lumbale ryggrad i gruppen med største dose isoflavon (>80 mg per dag) i motsetning til i gruppen med lavere dose. Subgruppeanalyse viste ikke variasjon i effekt mellom de som fikk både soyaprotein og isoflavon, sammenliknet med de som fikk rent isoflavontilskudd (39).

Året etter ble det utført en metaanalyse av biokjemiske beinmarkører hos menopausale og postmenopausale kvinner (41). Resultatene totalt sett viste en signifikant økning av urin DPD etter inntak av gjennomsnittlig 56 mg isoflavon i alt fra 10 uker til 12 måneder sammenliknet med placebo. Metaanalysen tok også for seg osteocalcin (OC), en markør for benformasjon. Det ble ikke vist signifikant påvirkning av denne markøren. Subgruppeanalysen viste antydning til ytterligere effekt ved inntak av isoflavoner som ekstrakt, altså uten soyaprotein. Effekten på BAP var også insignifikant; totalt sett og for isoflavonekstrakt. Ved metaregresjon-analyse ble det funnet en signifikant økning i serum BAP i subgruppen som brukte under 75 mg per dag (41).

3.1.3 Enkeltstudier fra de siste 3 år

Tabell 3. Enkeltstudier fra de siste 3 år (42-45)

Studie	Design	Land	Deltakere	Follow-up	Intervensjon	Utfall
Alekel 2010	RCT DB	USA (Nord-California, Iowa, Minnesota)	n=224 Alder: 46-65 år	3 år	80 mg IF vs 120 mg IF vs placebo Begge: 500 mg Ca + 600IU vit D	BMD lumbale rygggrad, femur, helkropp
Levis 2011	RCT DB	USA (Florida)	n= 122/126 Alder: 45-60 år	2 år	200 mg IF (<i>Ge: 91mg, Da:103mg</i>) vs. Placebo Begge: 500/1000mg Ca + 200IU/400IU vit D avhengig av inntak ellers	BMD lumbale rygggrad, total hofte, femur , NTx/Cr
Tai 2012	RCT DB	Taiwan	n=431 Alder: 45-65 år	2 år	300 mg IF (<i>Ge:172.5mg Da:127.5mg</i>) + vs. Placebo Begge: 600mg Ca + 125IU vit D	BMD femur og lumbale rygggrad, BAP, NTx/Cr
Chi 2013	RCT DB	Kina (Nord)	n=40/40 Alder: 45- 55år PreM/M	6 mnd	90 mg IF (<i>Ge: 52.2%, Da: 47.8%</i>) + vs. Placebo Begge: 5 mcg vit D	BMD tibia + radius. ALP, Ca, P, IL-6, TNF- α

RCT = Randomisert kontrollert studie, DB = Dobbelblindet

PreM = Premenopausal, M = Menopausal, PostM = Postmenopausal

IF = Isoflavon, Ge = Genistein, Da = Dadzein

BMD = Bone Mass Density, ALP = Alkalisk fosfatase, Ca = Kalsium, P = Fosfor

BAP = Beinspesifikk alkalisk fosfatase, NTx/Cr = Urinary N-telopeptide/creatinine

Alekel et al. 2010: The soy isoflavones for reducing bone loss study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women (42)

Formålet med denne studien var å vurdere effekten av isoflavoner fra soya i 3 år på bentetthet (BMD) hos postmenopausale kvinner uten osteoporose. Hypotesen var at isoflavontabletter ville spare tap av BMD og at mulige modulerende (konfunderende) faktorer kunne være av biologisk art (alder, vekt, vitamin D-nivå), livsstilsfaktorer (fysisk aktivitet og kosthold), samt biotilgjengelighet (evne til å produsere equol). I tillegg ytret forfatterne en hypotese om at det ville bli en endring i spesifikk alkalisk fosfatase (BAP) uten endring i C-telopeptid av type I beinkollagen (CTx), og at behandling ikke ville stimulere endometriret eller gi økte bivirkninger.

Inklusjonskriteriene var: 1) friske postmenopausale kvinner (mellom 1 og 8 år siden menopause); 2) BMI mellom 18.5 og 29.9; 3) BMD SD mellom -1.5 og 1 (sammenliknet med gjennomsnittlig ung kvinne).

I tillegg skulle de ikke ha stor grad av vasomotoriske symptomer, røyke, ha stort inntak av alkohol eller bruke faste medisiner. Kvinner med brystkreft hos 1.gradslektning ble ekskludert. Det samme ble veganere.

Deltakerne ble stratifisert i tre grupper avhengig av beintetthet (høy/medium/lav), og for hver av gruppene ble det gjort en randomisert fordeling til enten a) placebo, b) inntak av 80 mg isoflavon eller c) 120 mg isoflavon. Baseline karakteristika av inkluderte deltakere var sammenliknbare innad i de stratifiserte gruppene. 92 prosent av de inkluderte var etnisk hvite.

Data ble samlet inn etter 6, 12, 24 og 36 måneder. BMD ble målt ved hjelp av dual-energy X-ray absorptiometry røntgen (DXA). Det ble målt serumkonsentrasjon av 25-hydroksyvitamin D, markør for bendannelse (BAP) og benresorpsjon (CTx), i tillegg til benrelaterte mineraler i urin (kalsium, fosfor, magnesium, natrium og kalium). Compliance ble målt ved opptelling av gjenværende tabletter, samt ved å se på isoflavoner i urin hvor tolkning ble gjort ut fra om deltakeren var equol-produsent eller ikke. Det ble beskrevet god compliance.

Det ble utført mammografi og gynekologiske undersøkelser årlig. Ved 1 og 3 år ble det utført måling av endometrietykkelse. Det ble også utført blodprøver og gjort en utspørring av symptomer ved hvert besøk. Det ble ikke funnet noen signifikante bivirkninger av isoflavon.

Resultatene ble analysert ved intent-to-treat (n=224), og sekundært ble det gjort en analyse kun for de som hadde fullført behandling etter protokoll og samtidig hadde fått målt alle variabler i

modellen (n=208). Den sekundære analysen så på effekten av behandling etter justering for variabler som kan ha innvirkning på BMD. Disse variablene inkluderer alder, nivå av vitamin D, CTx, BAP, fysisk aktivitet, kosthold (kalsium, fosfor, magnesium, protein), mineraler i urin og gjennomsnittsverdi for ekskresjon av equol i urin.

Resultatene viste at inntak av soyaisoflavon på 120 mg per dag hadde en svakt beskyttende effekt på BMD i lårhals, med de nevnte variablene tatt i betraktning. Total fettmasse, tid siden menopause og benresorpsjon målt ved CTx i denne studien, viste seg å påvirke hastigheten av bentapet. Det ble ikke påvist effekt av behandling på BMD i lumbale ryggrad eller på de biokjemiske markørene.

Det ble ikke vist innvirkning av de andre antatte variablene, ei heller for equol. Forfatterne medgir at studien ikke var laget for å fokusere på equol-produsenter. Det ble ikke funnet antydning til negativ innvirkning på endometriet eller andre bivirkninger av behandling, noe som indikerer at disse stoffene er relativt benigne i den dosen som ble gitt. Konklusjonen var at denne studien ikke kunne understøtte en anbefaling om at isoflavoner i tablettform skal bli brukt til å beskytte mot osteoporose (42).

Levis et al. 2011: Soy Isoflavones in the Prevention of Menopausal Bone Loss and Menopausal Symptoms - A Randomized, Double-blind Trial (43)

Innledningsvis i Levis et al. sin studie ble det nevnt at det finnes få tidligere studier med langvarig intervensjon og mange deltakere, samt at kvinnene har hatt svært varierende menopausal status. Denne studien ønsket å teste hypotesen om at 200 mg isoflavon vedlikeholder baselineverdier av bentetthet (BMD) ved måling etter 2 år med behandling. Virkningen på den biokjemiske beinmarkøren urin-NTx ble også testet. Alle utfall ble målt etter 1 år og etter 2 år. Den fulgte også endringer i menopausale symptomer, vaginale cytologiske karakteristika, lipidverdier og tyroideafunksjon. De sistnevnte vil ikke bli omtalt her.

Inklusjonskriterier var: 1) Kvinner mellom 45 og 60 år innen 5 år etter menopause eller FSH <40 IU/L i 6-12 måneder; 2) 2 standardavvik (SD) eller mindre fra normal BMD hos ung kvinne. Studien ekskluderte kvinner med BMI > 32, de med unormale funn på mammografi, kreft i løpet av de siste 10 årene eller de med inntak av medikamenter med påvirkning av benmetabolisme, de som brukte urteprodukter eller hadde et habituell inntak av soyaprodukter. Deltakerne gikk gjennom en omfattende screeningprosess før oppstart og ved studiets slutt. Demografiske karakteristika bortsett fra alder, var sammenliknbare i de to gruppene. 60 prosent av deltakerne var hvite av spansk opprinnelse.

BMD ble målt ved hjelp av dual-energy X-ray absorptiometry (RXA). N-telopeptid av type I beinkollagen (NTx) ble målt i urin. Totalt innhold av isoflavoner ble testet ved urinprøve. Nivået ved baseline var svært lavt hos begge gruppene, og steg som forventet hos de som fikk isoflavontilskudd. 25-hydroxyvitamin D ble målt ved baseline og etter 2 år.

Av sikkerhetsmessige grunner ble det utført mammografi og tatt blodprøver før oppstart og deretter årlig.

Ingen signifikante forskjeller ble funnet mellom gruppene i rapporterte bivirkninger bortsett fra obstipasjon, som forekom marginalt hyppigere hos de som mottok isoflavon.

Resultatene fra denne studien viste ingen bedre effekt av tablett med 200 mg soyaisoflavon sammenliknet med placebo hos kvinner i tidlig postmenopausal alder. Subgruppeanalyse viste ingen forskjell mellom gruppene, verken med tanke på etnisitet, BMI eller østradiolstatus. Det ble heller ikke vist økt effekt hos kvinner som produserer equol. Nivået av vitamin D var sammenliknbare mellom gruppene både ved baseline og etter 2 år. Post-hoc-analyse viste at det kun var nedsatt hastighet av beintap i ryggraden i isoflavongruppen sammenliknet med placebogruppen, hos de som i utgangspunktet hadde 25-hydroxyvitamin-D-nivå lavere enn 20 ng/mL. Forfatterne nevner at det bør tas i betraktning i resultatene at bentapet i kontrollgruppen var lavere enn forventet. Tilstrekkelige nivåer av kalsium kan ha medvirket. En delvis årsak kan man muligens finne i at mange av kvinnene i studiekohorten var overvektige, og det er kjent at hastigheten av bentap er redusert hos kvinner med høyere fettmasse. Man vet ellers lite om risikofaktorer og beskyttelsesfaktorer for bentap hos spanskkættede, men det er mulig de generelt sett er mindre utsatt for bentap. Det lave bentapet i kontrollgruppen kan ha bidratt til en mindre effektforskjell i forhold intervensjonsgruppen.

Egenerklærte begrensninger av studien var blant annet frafallet av deltakere, som var høyere enn forventet. Det at baseline karakteristika av de som droppet ut og de som ble igjen var sammenliknbare, kan ha dempet en mulig bias basert på frafall. Egenerklærte styrker ved studien var deltakere med ulik etnisitet og den store daglige dosen som ble benyttet. Studien var designet for å gi omtrent dobbel dose av isoflavon i forhold til det som inntas fra mat i det typiske asiatiske kostholdet.

88 prosent fullførte studien, det var signifikant høyere frafall i placebogruppen i forhold til i isoflavongruppen. Årsakene til frafallet er beskrevet i studien (43).

Tai et al. 2012: The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study 2012 (44)

Denne studien ønsket å undersøke effekten av soyaisoflavoner på beinmetabolisme hos postmenopausale kvinner med osteopeni eller osteoporose ved å bruke høyere dose (300 mg isoflavon), inkludere flere deltakere og ved å følge opp over lengre tid (2 år) enn tidligere utførte RCTs.

Inklusjonskriteriene var: 1) alder mellom 45 og 65 år; 2) postmenopausal <10 år; 3) BMD lumbale ryggrad under 1 standardavvik fra normal verdi for ung voksen kvinne; 4) BMI 18.5-30; 5) FSH >40 IU/L og østradiol <40 pg/ml. Kvinnen skulle være frisk definert ut fra en lang liste med eksklusjonskriterier og ikke bruke medikasjon som kunne innvirke på benmetabolismen. Deltakerne skulle vedlikeholde habituell diett og treningsmønster. Demografiske karakteristika var sammenliknbare ved baseline hos de to gruppene, dette baserte seg på måling av fysiske egenskaper, intervju om trenings-, mat-, alkohol- og tobakksvaner, samt blodprøver tatt før oppstart. Daglig fysisk aktivitet, energiinntak og isoflavoninntak var ikke signifikant forskjellige mellom de to gruppene ved 48 uker og 96 uker etter randomisering. Compliance av behandling ble kontrollert ved opptelling av gjenværende kapsler, samt ved måling av serum-isoflavon.

BMD i lumbale ryggrad og høyre proksimale femur ble målt ved dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ved baseline og 24, 48, 72 og 96 uker etter randomisering. Forfatterne valgte å bruke det primære endepunktet ved måling av endring i BMD fordi det hadde vært noen forskjeller mellom de tre måleinstrumentene som hadde blitt brukt. Det ble målt benspesifikk alkalisk fosfatase (BAP) i serum og N-telopeptide av type 1 kollagen (NTx) ved baseline, etter 48 og 96 uker. Disse er som tidligere nevnt biomarkører for benomsetning.

Resultatene indikerte at et daglig inntak av 300 mg isoflavon i 2 år ikke utgjør noen forskjell med tanke på bentap ved lumbale ryggrad eller femur sammenliknet med placebo. På samme vis fant man heller ikke en signifikant forskjell mellom de to gruppene med hensyn til verdier av BAP eller NTx/kreatinin etter behandling. Måling av isoflavon i serum indikerte god compliance og biotilgjengelighet.

Det ble også gjort en oppfølging av deltakerne ved baseline og etter 2 år med hensyn til sikkerhet. Det ble utført mammografi, gynekologisk ultralyd for vurdering av endometriets tykkelse, cervix cytologi for cervix dysplasi eller kreft, og røntgen for vertebrale brudd. Den totale forekomsten av alvorlige bivirkninger var ikke forskjellige mellom de to gruppene (44).

Chi et al. 2013: The effects of soy isoflavone on bone density in north region of climacteric Chinese women (45)

Denne studien ønsket å undersøke effekten av inntak av soyaisoflavoner i 6 måneder på BMD i radius og tibia, som er risikosteder for osteoporotiske brudd, i tillegg til benmarkører og to typer cytokiner i serum som er forbundet med bentap. Samtidig undersøkte de effekt på det klimakteriske syndrom, dette vil ikke bli omtalt nærmere her. Deltakerne i studien var premenopausale eller menopausale kinesiske kvinner, alle med ett eller flere typiske symptomer på menopause. Inklusjonskriterier var: 1) alder mellom 45 og 55 år; 2) i perimenopause eller mindre enn 5 år siden menopause; 3) Cervix cytologi negativ; 4) Moderate klimakteriske symptomer, målt ved Kupperman score. Eksklusjonskriterier var tidligere kirurgi for neoplasia genitalt eller i mammae, gjennomgått hormonterapi de siste 6 måneder, kardiovaskulær sykdom, endokrinologisk sykdom, overvekt, allergi eller misbruk av alkohol/narkotika. 80 kvinner ble randomisert til hver sin gruppe.

BMD ble målt ved hjelp av kvantitativ ultralyd (QUS), og blir beskrevet som en ny metode for å bestemme styrken av ben i ekstremitetene. I følge forfatterne er den reproducerbar og forholdsvis eksakt i sin måling, og kan brukes til å følge opp behandling og måle endringer over tid i klinisk praksis. Markører for benmetabolisme var serum kalsium, serum fosfor og serum alkalisk fosfatase. Kalsium og fosfor er bestanddeler i ben, og sistnevnte kan reflektere grad av benresorpsjon. Ved hjelp av ELISA-teknikk ble det også målt konsentrasjoner av interleukin-6 (IL-6) og tumor nekrose faktor- α (TNF- α). Disse stoffene er kjent for å være viktige faktorer i kroppens immunsystem for regulering av benmetabolisme. IL-6 spiller en viktig rolle for differensiering og modning av osteoblaster og osteoklaster, spesielt i aktivering av osteoklaster. Mye tyder på at konsentrasjonen av IL-6 reguleres av østrogen, og det er dermed en mulig sammenheng mellom postmenopausal osteoporose og osteoblasters økte sekresjon av IL-6. TNF- α har i studier vist seg å være stimulator av benresorpsjon, og østrogen kan sannsynligvis inhibere sekresjon av dette stoffet. Dette innebærer at når det er tilstrekkelig østrogen, altså før klimakteriet, vil produksjonen av disse cytokinene være lav og normal benformasjon vedlikeholdes.

Resultatene viste en signifikant økning i BMD i tibia hos intervensjonsgruppen, men ingen signifikant økning i radius. Konsentrasjonen av ALP ble redusert i begge gruppene, men kun

signifikant i isoflavongruppen. Kalsium i serum økte signifikant i begge gruppene, fosfor økte insignifikant.

Behandling med isoflavon i 6 måneder ga signifikant reduksjon i både IL-6 og TNF- α i serum, i motsetning til ingen signifikant reduksjon i placebogruppen. Ingen av deltakerne rapporterte bivirkninger (45).

4 DISKUSJON

I diskusjonen vil jeg i samme rekkefølge som ovenfor ta for seg kritisk tolkning av resultatene. Dette inkluderer artikkelforfatterne egne tolkninger og selverklærte begrensninger og styrker, samt mine egne tanker.

I oppgaven er en viktig begrensning at alle publikasjoner inkludert, ble gitt ut etter 2002. Dessuten har jeg bare tatt med engelskspråklige studier. Dermed har det blitt ekskludert materiale fra Asia, hvor soya har lang tradisjon. Dessuten måtte det gjøres et skjønnsmessig utvalg av kilder. Søket ble gjort systematisk, men fordi dette er et omfattende felt, kan det ikke garanteres at mine søkeord med tilhørende treff gir et fullstendig bilde av situasjonen.

Basert på de utvalgte reviews (32-35), framstår tiden fram mot 2002 som en periode hvor interessen for dette temaet var stor. Studiene ga dessverre ikke tilstrekkelig bevis til å konkludere med hensyn til bruk på mennesker. Journal of the British Menopause Society publiserte i 2003 en artikkel (46) hvor det sto at det hadde blitt antydnet effekt på benhelse ved et langvarig eksperiment utført på menopausale kvinner. Mangelen på store randomiserte forsøk innen dette feltet ble imidlertid også understreket (46). Gullstandarden for evidensbasert medisin er dobbeltblindende randomiserte forsøk, og det manglet slike studier av god kvalitet. Det var et sårt behov for flere studier.

I den første Cochrane-analysen fra 2010 (27), tolkes resultatene av forfatterne dithen at tilskudd med isoflavon kan brukes både til å begrense bentapet som naturlig skjer hos kvinner etter menopausen, og at dette kan være et alternativ hos pasienter med postmenopausal osteopeni eller osteoporose som ikke tåler annen medikasjon. Det bør nevnes at effekten kun ble funnet i ryggrad og ikke i lårhals. Selv tror Taku et al. at dette kan skyldes at benformasjon tar lengre tid på enkelte steder i forhold til andre, eller at studiene var for få i antall. Bak forfatterne konklusjon skjuler det seg også store variasjoner mellom de ulike enkeltstudiene, det fantes altså en signifikant heterogenitet. Dette kunne ifølge forfatterne skyldes variabler som mengde soya i mat, tid siden menopause, varighet av tilskudd, dose, kjemisk utforming og sammensetning av isoflavontilskuddet, samt etnisitet. Effektmessig viste det seg at vestlige kvinner kom bedre ut enn kvinner fra asiatiske land, og at behandling i 1 år var bedre enn behandling i 6 måneder. Mulig årsaker til at det ikke ble funnet at effekten varierte avhengig av dose, kunne ifølge forfatterne være at de ulike forsøkene testet varierende former og sammensetninger av isoflavontilskudd (som etter all sannsynlighet har forskjellig biotilgjengelighet og effekt på beinmasse), eventuelt det begrensede antallet forsøk. De samme årsakene vil åpenbart gjøre det vanskeligere å konkludere med noe håndfast i forhold til

anbefalinger for behandling. På grunn av utilstrekkelige data, ble det ikke undersøkt for mulig innflytelse av blodkonsentrasjon av isoflavon, ekskresjon i urin og evne til produksjon av equol. Analysen måtte basere seg på den såkalte "random effects model" fordi man ikke kan slå fast hva årsaken er til forskjellene i effekt i de ulike studiene (27).

I Cochrane-analysen fra 2012 (16) ble det konkludert med at funnene kunne bidra med mer informasjon i forebygging av osteoporose og brudd, med positive effekt på beinmasse og den ene av beinmarkørene (DPD). Forfatterne selv framhevet at mekanismene fortsatt ikke er velkjente, men at effekten kan skyldes isoflavoners biologiske og kjemiske likhet til humane østrogener. En analyse av undergruppene for bentetthet viste at det var særlig i doser over 75 mg (altså over middels dose) og for postmenopausale kvinner isoflavoner hadde effekt. For beinmarkøren DPD ble det observert forskjeller i effekt avhengig av både menopausestatus, type tilskudd, dose og varighet av intervensjon. Denne observasjonen kan ifølge forfatterne selv skyldes en begrensning i statistisk kraft på grunn av et lavt antall studier, og det trengs videre forskning for å verifisere påvirkning fra de ulike variablene. I likhet med den andre metaanalysen, var det også her betydelig heterogenitet, selv etter subgruppeanalyse. Det er dermed stor sannsynlighet for at det finnes andre variabler som skulle vært tatt i betraktning i analysen. Forfatterne nevner selv faktorer som habituel inntak av soya fra kosten, samt kjemiske isoformer og sammensetning av de ulike isoflavonene i preparatene. En annen selverklært begrensning for denne studien var at metaregresjonsanalysen ikke klarte å verifisere innvirkning av de forhåndsbestemte variablene. Dette kan skyldes det lave antallet studier, som i seg selv også er en åpenbar svakhet. Jeg ønsker i tillegg å bemerke at flere av de inkluderte studiene hadde kort varighet, og at etnisitet ikke ble tatt i betraktning i subgruppeanalysene (16).

I Cochranes metaanalyse fra 2009 angående BMD (39), som kun kortfattet ble beskrevet i resultatdelen, ble også kvinner før menopause inkludert. En av subgruppeanalysene er delvis relevant for problemstillingen i og med at den kun tok for seg postmenopausale kvinner. Ulempen er at den også inkluderte studier som tok for seg soyaprotein sammen med isoflavon. To av de inkluderte studiene er også med i de foregående beskrevne metaanalysene. Det ble ikke funnet effekt av isoflavoner i denne metaanalysen. Sett i lys av at subanalyse av de som fikk isoflavon isolert, samt subanalyse av postmenopausale kvinner, ikke viste noen avvik fra hovedresultatet, kan man trolig til en viss grad ta denne studien i betraktning for den gjeldende problemstillingen (39).

Metaanalysen som ble nevnt til slutt (41) viste signifikant økning av den ene biokjemiske markøren (DPD), men ikke de andre markørene (BAP og OC). Det at det ble funnet større effekt av isoflavoner som ekstrakt i forhold til isoflavon gitt sammen med soyaprotein, kan muligens peke i retning av at isoflavoner yter sin effekt på ben uten å måtte ha hjelp av soyaproteiner. Problemet er det få antallet studier denne påstanden bygger på. I undergruppen av de som brukte under 75 mg isoflavon per dag, ble det overraskende nok funnet signifikant økning av BAP. Denne gruppen var sterkt preget av to av studiene som benyttet 54 mg ren genistein per dag, og dermed tyder det på at inntak av ren genistein synes å påvirke økningen i BAP mer enn andre kjemiske former for isoflavon. Igjen var resultatene bygget på få studier, og det trengs mer forskning for å verifisere denne hypotesen. Når det gjelder den manglende påviste effekten på BAP og OC, kan dette skyldes den korte varigheten av mange av de inkluderte studiene. En effekt på disse markørene er ved østrogenbehandling forsinket i forhold til markøren DPD, og en måling er ikke anbefalt før etter 6 måneder. Det samme fenomenet kan dermed også muligens gjelde behandling med isoflavoner. Mange av studiene hadde kortere varighet enn 6 måneder. I forhold til problemstillingen (som kun tar for seg isolert isoflavon), vil disse resultatene (som blant annet baserer seg på soyaprotein med isoflavon) i mindre grad være gjeldende enn de to første metaanalysene som ble beskrevet. Generelt sett var det store variasjoner mellom resultatene i enkeltstudiene, og forfatterne antar at det finnes én eller flere mulige variabler som kan spille inn. Kanskje er det forskjeller i habituell inntak av soya som har innvirkning, eventuelt tid siden menopause, ulike kjemiske former og sammensetninger av isoflavon-preparatene eller etnisitet/biotilgjengelighet. Denne metaanalysen kunne ikke vurdere disse mulige variablene på grunn av utilstrekkelig data (41).

De fire enkeltstudiene (42-45) trekker fram nye elementer gjeldende for problemstillingen. Felles for to av studiene er at de har lang oppfølgingstid og bruker høye doser isoflavon (43) (44). Ingen av disse kunne finne effekt på BMD i ryggrad eller i hofte. I den ene av dem fant man noe nedsatt hastighet av beintap i ryggrad hos de med lave nivåer av vitamin D (43). Dette fenomenet kan like gjerne skyldes effekter av tilført vitamin D, som effekter av isoflavon.

I en tolkning av de generelle resultatene fra den sistnevnte (43), bør det nevnes at det skjedde et mindre (naturlig) bentap i kontrollgruppen enn forventet, noe som igjen påvirker resultatet når man skal regne ut hvor stor effekt isoflavon hadde. Her kan tilstrekkelige nivåer av kalsium ha medvirket. En delvis årsak kan man muligens finne i at mange av kvinnene i studiekohorten var overvektige, og det er kjent at hastigheten av bentap er redusert hos kvinner med høyere fettmasse. Man vet ellers lite om risikofaktorer og beskyttelsesfaktorer for bentap hos

spanskættede, men det er mulig de generelt sett er mindre utsatt for bentap. Det lave bentapet i kontrollgruppen kan ha bidratt til en mindre effektforskjell i forhold intervensjonsgruppen (43).

I den andre studien (44) som ikke viste effekt, heller ikke på BAP eller NTx/kreatinin, antyder forfatterne selv enkelte begrensninger i studien. Forsøket ble gjennomført på Taiwanesiske kvinner, og baseline serumnivå av isoflavon var høyere hos denne populasjonen enn det som er rapportert hos kaukasiske populasjoner. Dette kan maskere en eventuell effekt. Dog var nivåene etter behandling betraktelig mye høyere enn ved baseline, noe som gjør en maskering mindre sannsynlig. For det andre ble det ikke målt verdier av vitamin D gjennom studien, og innflytelsen av eventuelle lave nivåer på resultatene kan ikke vurderes. Bruken av tre ulike apparater for måling av BMD kan ha påvirket resultatene, men analyse av resultatene hver for seg, viste ingen andre trender enn det totale resultatet. Forfatterne mener at en mulig årsak til at resultatene avviker fra mange tidligere, er fordi de andre inkluderte få forsøkspersoner, hadde kort oppfølgingstid, samt at det ikke ble målt serumverdi av isoflavon underveis (44).

De to andre studiene (42, 45) hadde til felles at de kunne finne en viss effekt av isoflavon på BMD og at de benyttet moderate doser isoflavon. Den ene ble utført i USA og målte BMD på den tradisjonelle måten i lårhals (42), mens den andre ble utført i Kina og målte BMD i ekstremiteter og fant effekt i tibia (45). Studien utført i USA fant ikke effekt på ryggrad, og mener selv at den svake effekten funnet for lårhals skyldes konfunderende faktorer. Grunnen til dette er at total fettmasse, alder og benresorpsjon målt ved CTx i denne studien viste seg å påvirke hastigheten av bentapet. Høyere andel fett syntes å ha en viss beskyttelse mot benmassetap, mens de med færre år siden menopause og høyere nivå av CTx hadde raskere bentap. I denne studiepopulasjonen kan det hende at disse faktorene har skapt en kunstig effekt. Studien fra Kina (45) valgte en alternativ tilnærming til problemstillingen ved å fokusere på ben i ekstremitetene, og konklusjonen er at soyaisoflavoner kan være effektive i å forhindre reduksjon av BMD i tibia hos klimakteriske kvinner. Målinger i radius viste også en positiv trend, men denne var ikke signifikant. Mekanismene for effekt av soyaisoflavoner på benhelse kan ha sammenheng med konsentrasjonen av ALP, IL-6 og TNF- α i serum.

Det er interessant at studien (45) inkluderer nye elementer i forskningen, og samtidig finner effekter. Det er muligens verdt å merke seg IL-6 og TNF- α som kandidater for videre forskning på forebygging av osteopeni og osteoporose hos menopausale og postmenopausale kvinner. Disse øker når østrogennivået hos kvinner synker, og dette kan sannsynligvis medføre en ubalanse i benmetabolismen og føre til økt resorpsjon av ben. Forfatterne beskriver ikke selv begrensningene for studien. Naturlig nok er det vanskelig å gjennomføre en RCT uten

begrensinger, og dermed bør dette ha vært inkludert. Ved vurdering av denne studien, mener jeg mye har blitt utført på en god måte. Metodebeskrivelsen er derimot dårlig, dessuten er frafallet ikke beskrevet i detalj. Ved analyse ble det ikke benyttet intent-to-treat. (45).

Det er fortsatt ukjent på hvilken måte isoflavoner utøver sin eventuelle effekt, foreløpig har det blitt foreslått at det kan skyldes den østrogenliknende effekten eller gjennom effekt på østrogenreseptorer (ER) i beinceller. Det er vist at genistein kan være den monomeren som har høyest affinitet for ER (45).

Isoflavoner ekstrahert fra soya er lett tilgjengelig for befolkningen. Med tanke på sikkerhet, er det ikke påvist alvorlige bivirkninger av de gitt preparatene i studiene. Innholdet i de ulike preparatene er lite kontrollerbare. Dette kan bli et problem hvis preparatene inneholder stoffer som ikke er undersøkt godt, og heller kanskje ikke nevnes på pakningen.

Soyaisoflavoner som tilskudd er et naturmiddel og føyer seg inn under rekken av alternative behandlingsmetoder. Leger åpner sjeldent for samtale omkring bruk av alternative metoder. Dette fører til en opplevelse av at legene vet lite om dette emnet og at pasientene kvier seg for å nevne denne bruken. Den primære kilden til informasjon om alternative behandlingsmetoder ble vist å være internett (47). Samtidig anser pasienten legen som den mest pålitelige kilden til informasjon omkring menopausebehandling, inkludert alternative medikamenter og urteprodukter (48). Selv om leger naturlig nok er best skolerte innenfor de mer tradisjonelle behandlingsmetodene, kan det altså være ønskelig at legen løfter blikket og bruker et øyeblikk på å skue utover det alternative landskapet. Slik kan man på best mulig måte åpne opp for en helhetlig samtale med pasienten og deretter gi råd.

5 KONKLUSJON

En gjennomgang av studier etter 2002 viser at det fortsatt er mange ubesvarte spørsmål: Enkelte kliniske studier har vist at isoflavoner har effekt på benhelse hos kvinner i og etter overgangsalderen, andre har vært inkonklusive, mens atter andre har konkludert med manglende effekt. Med et mylder av målemetoder, behandlingsdose og sammensetning av isoflavoner har man ikke det enkleste utgangspunktet for å danne seg et klart bilde. Når man i tillegg antar at det finnes ulik effekt avhengig personkarakteristika, blir ikke forskningen mindre komplisert. Både tid siden menopause, vekt og ernæringsstatus med tanke på soyainntak, vitamin- og mineralstatus kan ha innvirkning.

Svarene man har søkt etter i mange år med tanke på om man kan anbefale soyaisoflavoner til kvinner i og etter overgangsalderen for å bedre benhelse, lar dessverre vente på seg. Samspillet mellom disse mer eller mindre naturlige plantestoffene og menneskekroppen er kompleks. Det kreves mer forskning og langtidsstudier for å gi et klarere bilde.

Det er ikke sikkert at soya er svaret, men man håper at man i fremtiden kommer nærmere en forebyggende løsning av benskjørhet hos eldre kvinner. Problemet er stort, og forebyggende tiltak er viktig.

REFERANSER *

1. Moen MH, Rud T, Seeberg T. Klimakteriehandboken. Oslo: Gyldendal akademisk; 2003.
2. Bruk av østrogen og alternativ behandling blant norske kvinner 50-69 år. Tidsskr Nor Laegeforen 2006; 126: 318-20.
3. Klimakteriet 2010 <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-gynekologisk-forening/Veiledere/veileder-i-generell-gynekologi-2009/klimakteriet-2010/> (24.02. 2014).
4. Natto: <http://sunkost.no/produkter/vitaminer-og-mineraler-vitaminer/natto-30-tabletter/> (24.02. 2014).
5. Messina M, Watanabe S, Setchell KD. Report on the 8th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment. J Nutr 2009; 139: 796s-802s.
6. Mogensen O, Forman A, Ottesen B. Gynækologi. København: Munksgaard; 2011.
7. Messina M. A brief historical overview of the past two decades of soy and isoflavone research. J Nutr 2010; 140: 1350-4.
8. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ. Isoflavones: effects on bone health. Climacteric : the journal of the International Menopause Society 2011; 14: 204-11.
9. Bain C, Callander R, Ramsden I, et al. Gynaecology illustrated. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2011.
10. Impey L, Child T. Obstetrics and Gynaecology. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012.
11. Inhibin: <http://sml.snl.no/inhibin> (25.02. 2014).
12. Kalra GS. Antimüllerhormon ved behandling av ufrivillig barnløshet. Tidsskr Nor Laegeforen 2009; 129.
13. Bergsjø P. Obstetikk og gynekologi. Oslo: Gyldendal akademisk; 2010.
14. Green R, Santoro N. Menopausal symptoms and ethnicity: the Study of Women's Health Across the Nation. Womens Health (Lond Engl) 2009; 5: 127-33.
15. Gjelsvik BE. The menopause: symptoms, use of hormones and general practitioners' attitudes and advice : studies of a Norwegian female cohort and Norwegian general practitioners. Oslo: Unipub; 2013.
16. Wei P, Liu M, Chen Y, et al. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women (Provisional abstract). Asian Pac J Trop Med 2012; 243-8.
17. Sayegh RA, Stubblefield PG. Bone metabolism and the perimenopause overview, risk factors, screening, and osteoporosis preventive measures. Obstet Gynecol Clin North Am 2002; 29: 495-510.
18. Hunskaar S. Allmennmedisin. Oslo: Gyldendal akademisk; 2003.
19. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1-66.
20. Soyabønne: <http://snl.no/soyab%C3%B8nne> (27.02. 2014).
21. Lim TK. Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants: Volume 2, Fruits. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012.
22. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. Front Neuroendocrinol 2010; 31: 400-19.
23. Samsonstuen L. Dvergpalme, gresskarfrø, soya og rødkløver: en gjennomgang av kliniske studier. Oslo: L. Samsonstuen; 2006.

24. Kelley KW, Carroll DG. Evaluating the evidence for over-the-counter alternatives for relief of hot flashes in menopausal women. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2010; 50: e106-15.
25. Messina M. Insights gained from 20 years of soy research. *J Nutr* 2010; 140: 2289s-95s.
26. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause Int* 2012; 18: 20-7.
27. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, et al. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 33-42.
28. Anupongsanugool E, Teekachunhatean S, Rojanasthien N, et al. Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. *BMC Clin Pharmacol* 2005; 5: 2.
29. Haimov-Kochman R, Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Herbal remedies for menopausal symptoms: are we cautious enough? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13: 133-7.
30. Park CY, Weaver CM. Vitamin D interactions with soy isoflavones on bone after menopause: a review. *Nutrients* 2012; 4: 1610-21.
31. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15: 748-57.
32. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 649-58.
33. Kang HJ, Ansbacher R, Hammoud MM. Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79: 195-207.
34. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 272-82.
35. Arjmandi BH, Smith BJ. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 13: 130-7.
36. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 1998; 1: 124-9.
37. Potter SM, Baum JA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1375s-9s.
38. Urdal P, Brun A, Åsberg A, et al. Brukerhåndbok i medisinsk biokjemi. Haugesund: Akademisk forl.; 2009.
39. Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *Bone* 2009; 44: 948-53.
40. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, et al. Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal western women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *J Womens Health* 2010; 19: 1609-17.
41. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47: 413-23.
42. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218-30.

43. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363-9.
44. Tai TY, Tsai KS, Tu ST, et al. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1571-80.
45. Chi XX, Zhang T. The effects of soy isoflavone on bone density in north region of climacteric Chinese women. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 53: 102-7.
46. Cassidy A. Dietary phytoestrogens and bone health. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 17-21.
47. Posadzki P, Lee MS, Moon TW, et al. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas* 2013; 75: 34-43.
48. Ma J, Drieling R, Stafford RS. US women desire greater professional guidance on hormone and alternative therapies for menopause symptom management. *Menopause* 2006; 13: 506-16.

* Referanseverktøyet EndNote tillater ikke å oppgi benyttet sidetall i referanselisten ved bruk av Vancouver-stil