

Hur påverkas kolesterolvärden hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi vid intag av isoflavonoider?

- En systematisk översiktsartikel

Emma Edberg och Emma Nilsson

Självständigt arbete 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Lena Hulthén
Examinator: Anna Winkvist
2014-05-26

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

| | |
|-----------------------|---|
| Titel: | Hur påverkas kolesterolvärden hos postmenopausala kvinnor med hyperlipidemi vid intag av isoflavonoider kombinerat med sojaprotein jämfört med mjölkprotein? – En systematisk översiktsartikel. |
| Författare: | Emma Edberg och Emma Nilsson |
| Handledare: | Lena Hulthén |
| Examinator: | Anna Winkvist |
| Linje: | Dietistprogrammet, 180/240 hp |
| Typ av arbete: | Självständigt arbete, 15 hp |
| Datum: | 2014-05-26 |

Bakgrund: Hyperkolesterolemi är en betydande riskfaktor för kardiovaskulära sjukdomar, vilket är den främsta dödsorsaken bland kvinnor i västerländska länder. Sjunkande nivåer av östrogen vid menopaus kan vara en bidragande orsak. Isoflavonoider är ett vegetabiliskt ämne med östrogenlikande egenskaper, detta är en potentiell orsak till dess eventuella kolesterolsänkande effekt. Underlaget av studier på isoflavonoiders effekt på kolesterol är i dagsläget tvetydligt och det finns en osäkerheten kring vad man egentligen kan uttala sig om.

Syfte: Att undersöka det vetenskapliga underlaget för huruvida isoflavonoider i kombination med sojaprotein har en skiljd inverkan på HDL- samt LDL-kolesterol hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi jämfört med mjölkprotein.

Sökväg: Litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus. De sökord som användes var av relevans för översiktsartikelns frågeställning.

Urvalskriterier: Randomiserade kontrollerade studier, gjorda på postmenopausala kvinnor inkluderades. De jämförde isoflavonoider i kombination med sojaprotein med mjölkprotein och var gjorda på kvinnor med förhöjda total- och/eller LDL-kolesterolvärden. Studier gjorda på populationer med hormon- och/eller kolesterolsänkande behandling exkluderades.

Datinsamling och analys: Litteratursökningen gav tre RCT-studier som granskades med hjälp av SBU:s *Granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier*. De inkluderade studiernas evidensstyrka vägdes sedan samman med *Göteborgs universitets sammanfattande evidensformulär*.

Resultat: Två av studierna skattades till en medelhög studiekvalitet och den tredje bedömdes ha en medelhög till hög studiekvalitet. Den sammanlagda evidensstyrkan för valda effektmått bedömdes vara måttlig. Enbart en studie visade en signifikant skillnad i LDL-kolesterol mellan intervention- och kontrollgrupp. Inte någon av studierna visade på en signifikant skillnad i HDL-kolesterol.

Slutsats: Det finns måttlig evidens för att isoflavonoider i kombination med sojaprotein ej ger någon signifikant skillnad i påverkan på HDL-kolesterol i jämförelse med mjölkprotein, hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi. Det vetenskapliga underlaget med uppskattad måttlig evidens, ger ett tvetydligt resultat för utfallsmåttet LDL-kolesterol. Resultatet tyder dock på att intag av högre halter naturligt förekommande isoflavonoider eventuellt kan ge en större sänkning jämfört med mjölkprotein.

Abstract

Title: How does isoflavones in combination with soy protein impact cholesterol levels in hypercholesterolemic postmenopausal women relative to milk protein?
Author: Emma Edberg och Emma Nilsson
Supervisor: Lena Hulthén
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Dietician study programme, 180/240 hp
Type of paper: Examination paper, 15 hp
Date: 2014-05-26

Background: Hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular disease and the number one cause of death among women in Western countries. Declining levels of estrogen at menopause could be a contribution factor. Isoflavones is a vegetable substance, with structural and functional similarities to the human estrogen. This is a potential reason for possible cholesterol-lowering effects. The substrate of studies on isoflavones and its effect on cholesterol found today is ambiguous and there are uncertainties about which statements can be made.

Objective: To examine the scientific evidence on whether isoflavones in combination with isoflavones have a different impact on HDL- and LDL-cholesterol in hypercholesterolemic postmenopausal women in comparison with milk protein.

Search strategy: Literature searches were made in the databases PubMed and Scopus. Search words used were of relevance for the research question of this systematic review.

Selection criteria: Randomized controlled trials done on postmenopausal women were included. They compared isoflavones combined with soy protein with milk protein and were performed on women with elevated levels of total- and /or LDL-cholesterol. Studies conducted on populations with hormone – and/or cholesterol -lowering therapy were excluded.

Data collection and analysis: The literature search yielded three RCTs which were validated using SBUs *Granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier*. The strength of evidence for the included studies was then weighed together with *Göteborgs universitets sammanfattande evidensformulär*.

Main results: Two of the studies were estimated to have a mediate-high study quality and the third was judged to have a mediate-high to high study quality. The summarized grade of evidence for the selected outcome measures were considered mediate-high. Only one study found a significant difference in LDL-cholesterol between intervention- and control group. None of the studies showed a significant difference in HDL cholesterol.

Conclusions: There is moderate evidence that isoflavones in combination with soy protein does not provide any significant difference in impact on HDL-cholesterol compared with milk protein, in hypercholesterolemic postmenopausal women. As the effect on LDL-cholesterol differs between the included studies no conclusions can be drawn. The scientific substrate with estimated moderate evidence shows an ambiguous result for the outcome measure LDL-cholesterol. Though the result indicates that higher levels of naturally occurring isoflavones could potentially provide a greater reduction compared with milk protein.

Förkortningar

| | |
|------|---|
| AHA | - American Heart Association |
| BMI | - Body Mass Index |
| FDA | - Food and Drug Administration |
| FSH | - Follikelstimulerande hormon |
| HDL | - High density lipoprotein, lipoprotein med hög densitet |
| LDL | - Low density lipoprotein, lipoprotein med låg densitet |
| MeSH | - Medical Subject Headings, Medicinska ämnesrubriker |
| RCT | - Randomized Controlled Trial, Randomiserad kontrollerad prövning |
| SBU | - Statens beredning för medicinsk utvärdering |

Ordförklaringslista

| | |
|-----------------------|--|
| Aterogen | - Initierar eller påskyndar ateroskleros |
| Ateroskleros | - Fettinlagring, kalkinlagring samt förändringar i de inre lagren av kärlväggen som gemensamt leder till förträngningar av artärer |
| Baseline | - Första mätningen innan behandling påbörjas |
| Bias | - Systematiska fel, resultatfel som uppstått till följd av effektbedömningsfel, procedurfel eller annat mänskligt fel under undersökningen |
| Blindning | - Maskering, de åtgärder som görs för att hemlighålla vissa centrala omständigheter till interventionens slut |
| Confounder | - Förväxlingsfaktor som påverkar ett orsakssamband och som kan vilseleda vid tolkning av resultat |
| Cross-over studie | - Studiedesign då deltagarna är sina egna kontroller, deltagarna ingår i både interventions- samt kontrollgrupp |
| Dubbel-blindad | - Då varken behandlare eller studiedeltagare vet vilken behandling som ges |
| Endpoint | - Tidpunkt då de sista mätningarna i en studie görs |
| Epidemiologisk studie | - Studie som vanligen syftar till att jämföra risken för sjukdom i olika befolkningsgrupper |

| | |
|--------------------|--|
| Extern validitet | - Den omfattning som resultat är generaliserbara till andra situationer, personer, platser eller sammanhang |
| Friedewalds formel | - Används vid beräkning av LDL-kolesterol ($LDL = \text{totalkolesterol} - HDL - (0,45 \times TG)$) |
| Intern validitet | - Hur väl forskningen stämmer överrens med verkligheten |
| Lipidprofil | - Hur fördelningen av lipider ser ut i blodet. En lipidprofil innehåller vanligtvis nivåer av totalkolesterol, triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol. |
| Lipoprotein | - Föreningar som transporterar fettämnen i blodet |
| Menopaus | - Klimakterium, upphörandet av kvinnans menstruationer |
| Meta-analys | - Metod för att sammanföra ett antal jämförande undersökningars resultat |
| Metabolit | - Ämnesomsättningsprodukt som uppstått till följd av en kemisk reaktion i kroppen |
| Parallell design | - De grupper som ska jämföras studeras samtidigt |
| Placebo | - Overksam behandling |
| Postmenopaus | - Perioden efter menstruationerna upphört |
| Power | - Den förmåga en studie har att korrekt finna en faktisk skillnad, om det finns en faktisk skillnad. |
| Randomisering | - En slumpmässig indelning av studiedeltagarna mellan grupperna |
| Run-in | - En period innan och i anslutning till en klinisk studie, då studiedeltagarna inte ges någon behandling. Denna period används för att stabilisera värden och ge baseline-information. |
| Washout | - Tid mellan interventioner för att minska risken för att förgående intervention skall ha en påverkan |
| Östrogenreceptor | - Mottagarenhet för det kvinnliga könshormonet östrogen |

Innehållsförteckning

| | |
|---|-----------|
| Introduktion | 8 |
| Bakgrund | 8 |
| Menopaus | 8 |
| Isoflavonoider | 8 |
| Isoflavonoiders potentiella kolesterolsänkande mekanismer | 9 |
| Miljöpåverkan | 10 |
| Problemformulering..... | 10 |
| Syfte..... | 11 |
| Frågeställning | 11 |
| Metod | 11 |
| Inklusions- och exklusionskriterier | 11 |
| Datainsamlingsmetod..... | 11 |
| Databearbetning | 13 |
| Granskning av relevans och kvalitet | 13 |
| Resultat | 13 |
| Enskilda studiers resultat och kvalitet | 13 |
| Shidfar et al, 2009 (21) | 13 |
| Studiedesign | 13 |
| Studiepopulation..... | 13 |
| Intervention | 13 |
| Datainsamling och mätningar..... | 14 |
| Resultat..... | 14 |
| Gardner et al, 2001 (22) | 14 |
| Studiedesign | 14 |
| Studiepopulation..... | 14 |
| Intervention | 14 |
| Mätningar och datainsamling | 15 |
| Resultat..... | 15 |
| Blum et al, 2003 (23) | 15 |
| Studiedesign | 15 |
| Studiepopulation..... | 15 |
| Intervention | 15 |
| Mätningar och datainsamling | 16 |
| Resultat..... | 16 |
| Bedömning av studiekvalitet | 18 |
| Evidensgradering | 18 |

| | |
|---|-----------|
| Diskussion | 19 |
| Sammanfattning av resultat..... | 19 |
| Styrkor..... | 19 |
| Faktorer som eventuellt inverkar på kolesterolnivåer..... | 20 |
| Begränsningar i denna systematiska översikt | 22 |
| Miljöaspekter | 22 |
| Slutsatser | 23 |
| Referenser: | 24 |

Introduktion

Bakgrund

Hyperkolesterolemi är en betydande riskfaktor för kardiovaskulära sjukdomar (1). Dessa sjukdomar är i sin tur den främsta dödsorsaken bland kvinnor i västerländska länder (2). Den vanligaste föreliggande grundorsaken till hjärt- kärlsjukdom är ateroskleros.

Hyperkolesterolemi ökar risken att insjukna i aterosklerotiska sjukdomar, inflammatoriska sjukdomar i artärerna orsakade av ansamlingar av lipider i blodkärlens väggar (1).

Lipider i blodet transporteras av lipoproteiner, varav två sorter spelar en stor roll för den aterosklerotiska processen. Dessa lipoproteiner kallas Low-density lipoproteins (LDL) samt High-density lipoproteins (HDL). Individer med hyperkolesterolemi har oftast förhöjda LDL-nivåer (1), vilket är den partikel som transporterar lipiden kolesterol från levern till vävnaden. Det är främst LDL som är involverad i den aterosklerotiska processen, då LDL-partiklar ansamlas i blodkärlens väggar, oxideras och startar en inflammatorisk process. Tillsammans med inflammatoriska celler skapar LDL aterosklerotiska plack som leder till förträngningar i blodkärlen(3). Enligt läkemedelsboken 2014 anges målvärden vid lipidbehandling till ett LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l (4).

Det har visat sig i flertalet epidemiologiska studier att höga nivåer av HDL har en skyddande effekt och minskar risken för hjärthändelser oavsett nivåer av LDL. En anledning till detta är att HDL har till uppgift att avlägsna kolesterol från vävnaderna och transportera det tillbaka till levern(5). HDL-koncentration < 1,3 mmol/l anges för kvinnor som en indikator för ökad risk för hjärt- kärlsjukdom (4).

Menopaus

Det råder delade meningar kring hurvida menopaus ökar risken för hjärt- och kärlsjukdom eller inte. Kvinnor insjuknar emellertid i aterosklerotiska sjukdomar omkring 10 år senare än män. Vid 50 års ålder utvecklar en kvinna sällan kardiovaskulära sjukdomar, medan risken vid 70 års ålder är lika stor som för en man. Sjunkande nivåer av det kvinnliga könshormonet östrogen efter menopaus är sannolikt en bidragande orsak till detta. Förändringar i omsättning av blodfetter till följd av östrogenbrist tros nämligen vara en del i den ökade risken för kardiovaskulära sjukdomar(2).

Östrogen tenderar att öka nivåerna av HDL-kolesterol, vilket kan förklara varför kvinnor innan menopaus ofta är skyddade mot hjärt- och kärlsjukdom. Postmenopausala kvinnor har nämligen lägre nivåer av HDL-kolesterol samt högre total- och LDL-kolesterol jämfört med kvinnor i fertil ålder. LDL-kolesterol har visats öka med 10-20% i samband med menopaus och den största förändringen verkar ske i början av övergången från pre- till postmenopaus (2). Även andra orsaker till följd av sjunkande östrogennivåer tros medverka till den ökade risken för hjärt- och kärlsjukdom, så som en ökad midje-stusskvot (6), vilket innebär en större andel centralt beläget fett (2).

Isoflavonoider

Isoflavonoider är vegetabiliska ämnen som det finns rikligt av i sojaprodukter av olika slag och ingår under benämningen fytoöstrogen. Fytoöstrogener finns naturligt förekommande i växter och har östrogenliknande funktionella egenskaper och en struktur likande östradiol (7). Östradiol tillhör gruppen östrogener och är det hormon som i störst grad produceras av äggstockarna (8). Legymer så som t.ex. kikärter innehåller en viss mängd isoflavonoider,

likaså rödklöver. Högre koncentrationer finns framförallt i produkter av soja, exempelvis sojamjöl, edamame bönor (gröna sojabönor) och tofu (9).

Intaget av isoflavonoider ser olika ut i världen, framförallt i den Japanska och Kinesiska befolkningen har man ett relativt högt intag, då en stor del av kosten vanligen består av sojabaserade livsmedel. I studier har man i dessa länder noterat mängder på 15-50 mg/dag. I den europeiska samt den amerikanska befolkningen är intaget betydligt lägre, mindre än 3 mg isoflavonoider/ dag intas i genomsnitt (1).

Hälsopåstående angående sojaprotein och isoflavonoider har diskuterats under en längre tid. Food and Drug Administration (FDA) godkände år 1999 märkning av sojainnehållande livsmedel som skyddande mot kranskärlssjukdomar (10). Underlaget till detta baserades främst på studier som sett att ett dagligt intag av 25 gram sojaprotein skulle ge en signifikant minskning av total- och LDL-kolesterol (11).

American Heart Association (AHA) har i flera omgångar gjort sammanställningar kring ämnet för att hälso- och sjukvårdspersonal ska ha rekommendationer att luta sig tillbaka mot (12, 13). År 2006 drog AHA i en sådan sammanställning slutsatsen att ett stort intag av sojaprotein, dvs. hälften av det dagliga proteinintaget, kan sänka LDL-kolesterolet med några få procent om ökningen sker i utbyte mot animaliskt protein eller proteiner från mejeriprodukter. En potentiell orsak till att man i studier har sett en mer fördelaktig lipidstatus och på så vis en minskad risk för hjärt- kärlsjukdom vid utbyte av animaliskt protein mot sojaprotein kan vara en indirekt minskning av intaget mättat fett och kolesterol i kosten (14). Man poängterar dock att osäkerhet kvarstår kring vilken komponent som är orsaken till denna sänkning. Evidensen tyder på att det är andra delar av sojaproteinet än isoflavonoider som skulle kunna bidra till denna effekt (13).

Tidigare studier har visat att extraherade isoflavonoider från soja inte har någon inverkan på varken total- eller LDL-kolesterol (15, 16). Forskning har dock visat att isoflavonoider i kombination med sojaprotein har en större total- samt LDL-kolesterolsänkande effekt jämfört med sojaprotein utarmat på isoflavonoider, framförallt bland individer med hyperkolesterolemi (16, 17). En meta-analys publicerad 2005 visar även en signifikant ökning av HDL-kolesterol vid intag av isoflavonoider i kombination med sojaprotein (16).

Det stora underlag av studier på isoflavonoider och dess effekt på kolesterol som finns i dagsläget är tvetydligt och det finns en osäkerheten kring vad man egentligen kan uttala sig om. Fler studier med framförallt fokus på vilka doser isoflavonoider som är optimala för postmenopausala kvinnor har efterfrågats. I en meta-analys har det uppmärksammats att lägre doser av isoflavonoider, dvs. < 40 mg, ger sänkande effekt på total- och LDL-kolestrol medan en högre dos på > 80 mg påverkar lipidnivåerna ytterligare. Interventionens längd kan även vara av betydelse för utfallet på kolesterolvärden. Man har observerat att isoflavonoiders sänkande effekt på LDL-kolesterol avtar med längre interventionsperioder, medan längre interventioner, dvs. över 12 veckor, har associerats med större effekt på ökade HDL-kolesterolnivåer (16). En mer uttalad effekt av isoflavonoider på kolesterolnivåer har man sett hos personer med hyperlipidemi (11).

Isoflavonoiders potentiella kolesterolsänkande mekanismer

Det är framförallt tre förmodade mekanismer som tros vara de bakomliggande orsakerna till isoflavonoiders positiva inverkan på det kardiovaskulära systemet. En direkt påverkan sker genom aktivering av östrogenreceptorer (18). Isoflavonoider har egenskapen att aktivera östrogenreceptorernas specifika cellulära vägar (6), genom att binda till dessa hos människa och djur (18).

Andra effekter på kardiovaskulära riskfaktorer och den aterosklerotiska processen oberoende av östrogenreceptorer har studerats. En metabolit till isoflavonoider har man sett fungera som antioxidant och genom att hämma oxidation av LDL kan detta motverka modifiering av LDL-kolesterol till aterogena partiklar (18).

En tredje förklaring skulle kunna vara en indirekt mekanism genom utbyte av animaliskt protein mot vegetabiliskt och därmed ett minskat intag av mättat fett (18).

Miljöpåverkan

Brasilien är en av de största sojaproducenterna i världen, här odlas soja på omkring 20 miljoner hektar. Det svenska klimatet är inte tilltalande för sojaodling och en stor del av den import som sker är från Brasilien (19, 20). Varje år skövlas ungefär 1,2 miljoner hektar regnskog i Amazonas för att odling av soja ska möjliggöras.

Trots att konsumtionen av sojainnehållande livsmedel ökar i Sverige är andelen soja som går till produktion av djurfoder mycket stor. I en rapport av jordbrukverket från 2010 redovisas att omkring 90 % av den importerade sojan går till foder och resterande till livsmedel (20).

Sojabönan har en kvävebindande effekt, denna fixering är mycket aktiv och upp till 100 kg N kan bindas per hektar odling och säsong (19). Tack vare denna förmåga är behovet att kvävetillförsel i form av konstgödsel liten. Man kan dock ej dra samma slutsatser kring sojaodlingarnas inverkan på miljön i alla sammanhang. Vart odlingen sker är en viktig del som bör tas i akt. Om odlingsjorden är för sur krävs t.ex. konstgödsel då sojaväxtens kvävefixering inte är effektiv i denna miljö (20).

Det sker en snabb ökning av den globala odlingen av genmodifierad soja. Med genmodifiering kan man exempelvis ge en växt helt nya egenskaper och välja ut en precis egenskap som man vill att växten ska ha. Växten kan exempelvis göras mer tålig mot insekter eller bekämpningsmedel (20). Förhoppningen med genmodifierade organismer är bland annat att de kan vara en del i lösningen av miljö- och försörjningsproblem, bland annat genom att minska mängden bekämpningsmedel. Undersökningar har dock visat att det i nuläget används mer bekämpningsmedel och att skördarna av soja blir sämre med utsäde som är genmodifierat (19).

Problemformulering

Då postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi löper ökad risk att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom (1, 2), är det av intresse att undersöka denna grupp av individer. Sjunkande nivåer av det kvinnliga könshormonet östrogen är troligtvis en bidragande orsak till utvecklingen av kardiovaskulära sjukdomar (2). Eftersom fytoöstrogener i form av isoflavonoider har funktionella likheter med östrogen (7), är det speciellt intressant att undersöka dess effekt i denna population.

Underlaget av studier på isoflavonoiders påverkan på kolesterol är i nuläget tvetydigt. Det saknas meta-analyser som enbart inkluderat interventioner gjorda på postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi och då halten av isoflavonoider är preciserad till högre mängder. Eftersom tidigare studier har sett att doser över 80 mg kan bidra till en större effekt på kolesterolnivåer är detta av intresse att undersöka. I denna översiktsartikel är målet att sammanställa studier enbart gjorda på postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi. Detta för att se om sambandet ser annorlunda ut i denna mer homogena grupp jämfört med tidigare meta-analyser som gjorts på mindre specifika studiepopulationer.

Tidigare studier har främst fokuserat på sambandet mellan intag av isoflavonoider och LDL-kolesterol. I denna översiktsartikel kommer även HDL-kolesterol att inkluderas som utfallsmått, för att se till en helhet vad gäller kolesterolnivåer.

Enbart behandling med isoflavonoider sker i form av supplement. För att underlätta överförbarheten till praktiken har denna översikt för avsikt att jämföra två lika komponenter i form av soja- och mjölkprotein som kan ingå i jämförbara livsmedel. Detta då den kliniskt verksamma dietistens arbete vid behandling av blodfettrubbningar främst innebär att råda kring fördelaktiga kostförändringar och inte enbart supplement.

Syfte

Syftet med denna systematiska litteraturöversikt är att undersöka det vetenskapliga underlaget för huruvida isoflavonoider i kombination med sojaprotein har en skiljd inverkan på HDL- respektive LDL-kolesterol jämfört med mjölkprotein, hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi.

Frågeställning

Hur påverkar intag av isoflavonoider i kombination med sojaprotein kolesterolvärden hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi i jämförelse med mjölkprotein?

Metod

Inklusions- och exklusionskriterier

I denna översiktsartikel inkluderades endast randomiserade kontrollerade studier (RCT) gjorda på postmenopausala kvinnor, vilket definitionsmässigt innebär > 12 månader sedan sista menstruationsperioden. De inkluderade studiedeltagarna hade alla hyperkolesterolemi, dvs. total-kolesterol > 5 mmol/L eller LDL-kolesterol > 3 mmol/L. Studier med interventionen sojaprotein + isoflavonoider \geq 80 mg och en kontroll med mjölkprotein i samma mängd som sojaprotein inkluderades. Interventionsperioden var minst 6 veckor i de inkluderade studierna. Om studiedeltagarna fått behandling med vitaminer och/eller mineraler utöver sojaprotein och isoflavonoider har denna varit densamma i båda kontroll- och interventionsgrupp.

Exkluderades gjorde studier på populationer med hormon- eller kolesterolsänkande behandling. Studier som inkluderade probiotika som en del av interventionen, eller en kolesterolsänkande behandling i form av en lågfett, lågkolesterol diet uteslöts från översiktsartikeln.

Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar gjordes i två databaser, PubMed och Scopus (se tabell 1). För att hitta lämpliga sökord användes svensk MeSH. Sökfunktioner AND och OR användes för att få en heltäckande sökning med flera synonymer. Sökning efter översiktsartiklar gjordes i The Cochrane Library. Genomgång av referenslistor till fyra relevanta meta-analyser och en Cochrane review gjordes för att säkerhetsställa att all aktuell forskning till översiktsartikeln hade insamlats. Granskning av referenslistor till de artiklar som mötte inklusions- och exklusionskriterier gjordes även.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning

| Sökning | Databas | Datum | Sökord, fri sökning | Avgränsningar | Antal träffar* | Antal utvalda artiklar* | Författare, år |
|-----------------------------|---------|------------|---|-------------------------------------|----------------|-------------------------|--|
| 1 | PubMed | 2014-03-21 | (isoflavones[MeSH] AND cholesterol[MeSH] AND postmenopause[MeSH] AND (hyperlipidemia OR hypercholesterolemic OR hypercholesterolemia OR dyslipidemia) | Randomized Controlled Trial Humans | 11 | 1 | Gardner et al, 2001(20) |
| 2 | PubMed | 2014-03-21 | (isoflavone OR isoflavones OR "soy derived phytoestrogens") AND (cholesterol OR lipid OR lipids OR lipoprotein OR lipoproteins) AND (postmenopause OR post menopause) AND (hyperlipidemia OR hyperlipoproteinemia OR hypercholesterolemia OR hypercholesterolaemia OR dyslipidemia OR "elevated cholesterol") AND (soy\$ OR soy protein) AND (milk protein OR whey OR casein) | Randomized Controlled Trial Humans | 6 [4] | 1 [1] | Gardner et al, 2001 (20) |
| 3 | Scopus | 2014-03-21 | ("isoflavone" OR "isoflavones" OR "soy derived phytoestrogens") AND ("cholesterol" OR "lipid" OR "lipids" OR "lipoprotein" OR "lipoproteins") AND ("postmenopause" OR "post-menopause") AND ("hyperlipidemia" OR "hyperlipoproteinemia" OR "hypercholesterolemia" OR "hypercholesterolaemia") AND ("casein" OR "whey" OR "milk protein") AND "Randomized controlled trial" AND "humans" | Randomized Controlled Trial English | 25 [8] | 3 [1] | Shidfar et al, 2009 (21) Gardner et al, 2001(22) Blum et al, 2003 (23) |
| Totalt antal studier | | | | | 42 [12] | 3 | |

*Dubletter anges inom parantes []

Databearbetning

Litteratursökning i PubMed och Scopus gav ett resultat på sammanlagt 42 träffar, av dessa var 12 dubletter. En systematisk genomgång av sökresultatet startade. Genom att läsa titlar kunde vissa studier sorteras bort. Om studietiteln gav otillräcklig information eller om den ansågs vara av relevans i förhållande till frågeställningen lästes vidare i abstraktet. Med hjälp av inklusionskriterier kunde vissa studier sällas bort även i detta led. Vidare lästes hela artiklar överskådligt med avsikt att utifrån inklusions- och exklusionskriterier kunna hitta de studier som var lämpade för denna översiktsartikels frågeställning. Slutligen inkluderades tre studier till den sammanvägande evidensgraderingen.

Granskning av relevans och kvalitet

Granskning av utvalda artiklar gjordes med hjälp av SBU:s granskningsmall för randomiserade kontrollerade studier. En sammanfattande bedömning av risk för systematiska fel uppskattades till låg, medelhög eller hög för respektive studie. Bearbetning gjordes för de tre artiklarna, först av författarna var för sig, sedan diskuterades de enskilda granskningarna för att tillsammans komma fram till en enhetlig slutsats. Dessa granskningar användes som underlag för bedömning av studiekvalitet.

De tre studiernas sammanvägda bedömning gjordes med hjälp av Göteborgs Universitets sammanfattande evidensformulär. En evidensgradering gjordes per utfallsmått, dvs. för HDL- och LDL-kolesterol, med hög evidensstyrka (++++), som utgångspunkt då alla tre studier var RCT-studier. Utifrån detta kan evidensstyrkan sänkas till måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+), beroende på eventuella brister i studiedesign, överrensstämmelse, studiepopulation, oprecisa data och osäkert underlag.

Resultat

Enskilda studiers resultat och kvalitet

Sammanfattning visas i tabell 2.

Shidfar et al, 2009 (21)

Effects of soy bean on serum paraoxonase 1 activity and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women

Studiedesign

Randomiserad, dubbel-blindad, placebo-kontrollerad studie med parallell design.

Studiepopulation

Alla deltagare var icke rökare och friska bortsett från nivåer av triglycerider och total-kolesterol över 200 mg/dl, vilket motsvarar 5,172 mmol/L som var ett kriterier för att inkluderas i studien. Andra inklusionskriterier var > 12 månader sedan sista menstruation, förhöjda FSH-värden och ett BMI mellan 19 och 30. Vegetarianer, personer som åt en diet rik på soja protein eller isoflavonoider samt de som hade minskat eller ökat mer än 4-5 kg i vikt det senaste året uteslöts. 42 postmenopausala kvinnor slutförde studien. Bortfallet var lågt (7%) och balanserat mellan grupperna.

Intervention

Studiedeltagarna började med en tre veckor lång run-in period då studiedeltagarna åt sin vanliga diet. Efter denna period skedde en randomiserad indelning i kontroll- respektive interventionsgrupp. De båda grupperna var jämförbara utan signifikanta skillnader i ålder,

kolesterolvärden, BMI och näringsintag vid baseline. Studien pågick under 10 veckor och innebar ett dagligt intag av kokta rostade sojabönor eller vassleprotein. Utseendemässigt var det inte möjligt att se någon skillnad på om man fick sojabönor eller vassleprotein.

Under run-in och interventionen ombads studiedeltagarna att undvika alla supplement av vitaminer, mineraler och naturläkemedel. De uppmanades att bibehålla nuvarande kostvanor, att fortsätta med samma nivå av fysisk aktivitet och att undvika andra livsstilsförändringar. Studiedeltagarna fick en lista på livsmedel rika på isoflavonoider och instruerades att undvika dessa under interventionsperioden.

Datainsamling och mätningar

Vikt togs i början av och i slutet av studietiden. Kontroll av kostintaget gjordes av en och samma dietist kontinuerligt under interventionsperioden genom skriftliga formulär. Ett livsstilfrågeformulär med frågor angående bland annat bl.a. fysisk aktivitet fylldes i vid baseline och efter tio veckor. Uppföljning skedde varje vecka över telefon eller varannan vecka med besök på kliniken. Följsamhet till interventionen mättes genom antalet returnerade tomma förpackningar vid studiens slut. Enligt denna kontroll konsumerades 100 % av sojabönorna. Blodprover togs vid studiestart och vid avslut efter en nattfasta på 12-14 timmar. LDL- och HDL-kolesterol analyserades med hjälp av direkta metoder.

Resultat

En statistisk analys gjordes genom att jämföra skillnader mellan interventions- samt kontrollgruppens medelvärden av de sammanlagda endpointvärdena för effektmåtten HDL- respektive LDL-kolesterol. Med en signifikansnivå på 0,05 visade resultatet inte någon signifikant skillnad i HDL-kolesterol. Däremot visade sig LDL-kolesterolnivåerna vid endpoint vara signifikant lägre i gruppen som fått sojabönor. Studien undersöker även förändringar i LDL- samt HDL-kolesterol inom interventionsgruppen, genom att jämföra prover tagna på samma kvinna vid baseline och endpoint. En signifikant skillnad sågs i LDL-kolesterol som sjunkit och HDL-kolesterol som ökat.

Gardner et al, 2001 (22)

The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women

Studiedesign

Randomiserad, dubbel-blindad, placebo-kontrollerad studie med parallell design.

Studiepopulation

Kvinnorna som inkluderades var postmenopausala (>12 månader sedan senaste menstruation), <80 år, hade ett BMI mellan 20-31, LDL-kolesterol i plasma mellan 3.37-4.92 mmol/L. Kvinnorna exkluderades bl.a. om de var rökare eller hade en historia av hjärt- och kärlsjukdom. 61 kvinnor slutförde interventionen. Bortfallet var balanserat mellan grupperna och lågt, då 8 % av kvinnorna valde att inte fullfölja. Anledningar till bortfallen var bl.a. gastrointestinala problem så som uppblåsthet och förstoppning, vilket en kvinna i varje grupp drabbades av. En kvinna i interventionsgruppen fick även ökat antal värmevallningar.

Intervention

Studiedeltagarna genomförde till en början en 4 veckor lång run-in period, då de åt ett tillskott av mjölkprotein. De randomiserades efter detta till interventions- eller kontrollgrupp. Mätningar vid baseline visade att grupperna var jämförbara, med undantag för ålder och antal

år sedan menopaus. Under 12 veckor fick interventionsgruppen dagligen supplement innehållande sojaprotein och kontrollgruppen fick mjölkprotein. I tillägg till proteinet fick båda grupper, av oklar anledning, 30 g kolhydrat samt 500 mg Kalciumfosfat. Supplementen var identiska i färg, smak och lukt.

Mätningar och datainsamling

Deltagarna var på sammanlagt elva klinikbesök. För att kvinnorna skulle vara viktstabla instruerades de av en dietist samt vägdes vid varje besök. De fick även instruktioner om att undvika alla livsmedel och mat som innehöll soja eller lin. Självrapporterade skriftliga enkäter med frågor om bl.a. fysisk hälsa samt fysisk aktivitet fylldes i vid flera tillfällen under studien. De fick även fylla i ett frågeformulär angående följsamhet samt blindning vid slutet av studien. För att undersöka följsamhet räknades returnerade tomma förpackningar. Deltagarna ombads även att uppskatta hur många supplement de missat eller glömt att ta. Följsamheten var hög bland deltagarna, då >90% av supplementen konsumerades. Blodprov efter >12 timmars fasta togs vid sex tillfällen under studiens gång. Vid analys och bestämning av HDL-kolesterol användes direkta metoder. LDL beräknades med Friedewalds formel.

Resultat

Resultaten för kolesterolnivåer redovisades som signifikansnivå för skillnad mellan gruppernas inbördes förändring från randomisering till studieslut. Signifikansnivån 0.05 användes vid alla statistiska test. Studien visar på en signifikant sänkning av LDL-kolesterol från början av run-in till endpoint i både interventions samt kontrollgrupp, men ej någon signifikant skillnad mellan grupperna. Studien visade inte heller på någon signifikant skillnad i HDL-kolesterol

Blum et al, 2003 (23)

Effekts of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hyperkolesterolemia

Studiedesign

Randomiserad, dubbel-blindad, placebo-kontrollerad, crossover studie.

Studiepopulation

Kvinnorna som inkluderas i studien var postmenopausala och hade LDL-kolesterolvärde över 3,36 mmol/L. Inga av studiedeltagarna hade högt blodtryck, diabetes eller var rökare. Ingen av kvinnorna hade fått behandling med kolesterolsänkande, antioxidanter (vitamin A, C, E) eller hormoner de senaste 2 månaderna. 24 kvinnor slutförde hela interventionsperioden. Bortfallet var högt, då 20 % av kvinnorna valde att inte fullfölja. De studiedeltagare som valde att avbryta studien gjorde detta pga. illamående eller att man inte tyckte om smaken på proteinpulvret. Två av dessa kvinnor tillhörde kontrollgrupp och fyra stycken interventionsgrupp, inga av deras värden inkluderades vid analys av resultatet.

Intervention

Studien pågick under en 6 veckor lång period. Studiedeltagarna randomiserades till vilken behandling de skulle börja med. Mellan dessa perioder genomfördes en 4 veckors washout. Deltagarna fick supplement i form av pulver av sojaprotein då de ingick i interventionsgruppen och mjölkprotein då de ingick i kontrollgruppen. Både placebo och intervention innehöll även maltodrexition, fruktos, sockros, artificiell smaksättning och berikades med vitamin D, E, B₆, B₁₂, riboflavin, folsyra, kalcium och magnesium. Varken

anledning till detta eller vilka mängder framkommer i artikeln. Alla studiedeltagare uppmanades att inte ändra på sina kostvanor under studiens gång.

Mätningar och datainsamling

Ingen kontroll av dieten vid sidan av interventionen gjordes och studiedeltagarnas vikt redovisas ej. Följsamheten kontrollerades genom att studiedeltagarna själva fick rapportera antalet paket proteinpulver som konsumerats. Alla deltagare var fastande vid provtagning som togs vid slutet av varje behandlingsperiod. Vid analys och bestämning av LDL- samt HDL-kolesterolvärden användes direkta metoder.

Resultat

Resultatet redovisas genom att jämföra skillnaderna i LDL- och HDL-kolesterol från baseline till endpoint under kontroll- respektive interventionsperioden. Med en signifikansnivå på 0,05 såg man i denna studie inte någon signifikant skillnad i varken HDL- eller LDL-kolesterol. En signifikant sänkning av LDL-kolesterol från baseline till endpoint kunde dock ses inom både inom interventions- samt kontrollgrupp.

Tabell 2. Beskrivning av studier

| Författare, år | Studie-design | Studiepopulation | Intervention | Placebo | Effektmått: HDL* | Effektmått: LDL* |
|--------------------------|---------------|---|---|--------------------|---|---|
| Shidfar et al, 2009 (21) | RCT | Postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi n= 54 | 50 g sojaprotein och 164 mg isoflavonoider 10 veckor | 50 g vassleprotein | K: 38,73 ± 9,75 mg/dl I: 40,94 ± 3,29 mg/dl P= > 0,05 | K: 192,06 ± 12,54 mg/dl I: 171,49 ± 13,12 mg/dl P= 0,0001 |
| Gardner et al, 2001 (22) | RCT | Postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi n= 66 | 42 g sojaprotein och 80 mg isoflavonoider 12 veckor | 42 g mjölkprotein | K: 1,5 ± 0,4 mmol/L I: 1,6 ± 0,3 mmol/L P= > 0,05 | K: 3,7 mmol/L ± 0,6 I: 3,5 mmol/L ± 0,5 P= > 0,05 |
| Blum et al, 2003 (23) | RCT | Postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi n= 30 | 25 g sojaprotein och 85 mg isoflavonoider 6 veckor | 25 g mjölkprotein | K: 1,60 ± 0,39 mmol/L I: 1,53 ± 0,33 mmol/L P= > 0,05 | K: 3,57 ± 0,74 mmol/L I: 3,70 ± 0,77 mmol/L P= > 0,05 |

* $\bar{X} \pm SD$ n= antal studiedeltagare vid studiestart K= Kontroll I= Intervention P= Signifikansnivå, för skillnaden mellan grupper

Bedömning av studiekvalitet

De tre studier som inkluderats i denna översiktartikel har generellt en relativt låg risk för systematiska fel. Detta då alla var randomiserade och dubbelblindade och de utfallsmått som utvärderas är okänsliga för bedömningsbias. Något som drar ner alla studiers bedömning av risk för rapporteringsbias är bristen på publicerade studieprotokoll samt att det inte redovisas specifika biverkningar av interventionen. För ytterligare information om bedömning av de enskilda studiernas kvalitet se tabell 3.

Tabell 3. Studiekvalitet

| Författare, år | Studie-design | Studiekvalitet | Kommentar |
|--------------------------|---------------|-------------------|--|
| Shidfar et al, 2009 (21) | RCT | Medelhög | Information om hur bortfallet påverkar baslinjevariabler framkommer ej. Inga anledningar eller någon analys av bortfallet diskuteras heller. Den statistiska hanteringen av studiedeltagarnas avhopp framkommer inte. Isoflavonoiders påverkan på lipider och lipoproteiner anges som primärmått. |
| Gardner et al, 2001 (22) | RCT | Medelhög till hög | Följsamheten till intervention och placebo mättes med tillförlitliga metoder och bortfallet var tillfredställande lågt. Studiedeltagare, behandlare och även de som utvärderade resultatet var blindade. Friedewalds formel som i denna studie används för att beräkna LDL-kolesterol är i dagsläget en ifrågasatt metod. |
| Blum et al, 2003 (23) | RCT | Medelhög | Då interventionen var en crossover anses risken för selektionsbias som låg eftersom randomisering är av mindre vikt och gruppens sammansättning helt lik under de olika interventionerna. Kontroll av följsamhet anses som något tvivelaktig då den mättes genom självrapportering. Ett stort bortfall drog ner studiekvaliteten något. Dock skedde bortfallet i början av studien och inga mätningar från dessa deltagare inkluderas i resultatet. Kolesterolvärden anges som sekundära utfallsmått. Studiedeltagare, behandlare och även de som utvärderade resultatet var blindade. |

Evidensgradering

Med Göteborgs universitets sammanfattande evidensformulär bedömdes den sammanlagda evidensstyrkan för valda effektmått vara måttlig (+++), se tabell 4. Det bedömdes finnas vissa begränsningar i den interna validiteten då bortfallet var stort i en av studierna samt ej analyserades i en annan studie. För effektmåttet LDL föreligger det viss heterogenicitet vid överensstämmelse mellan studierna då resultaten har olika riktning och storlek, enbart en studie visade en signifikant sänkning av LDL-kolesterol i interventionsgrupp till skillnad från kontrollgrupp (21). För både HDL och LDL fanns en viss osäkerhet i den externa validiteten, då en av studierna (21), till skillnad från de andra två jämförde skillnaden mellan gruppernas endpoint-värden och inte skillnaden från interventionens början till endpoint. Det fanns dock ingen signifikant skillnad i LDL- samt HDL-kolesterolvärden mellan grupperna vid

randomisering i denna studie. Uppföljningstiden för HDL bedömdes i samtliga studier vara kort för att med säkerhet kunna utesluta effekt av interventionen. På grund av små och få studier föreligger det även vissa problem i underlagets säkerhet. Summan av smärre brister var orsaken till en nedgradering med ett steg för effektmåten LDL och HDL.

Tabell 4. Evidensstyrka

| | Effektmått | |
|--|---------------------|----------------------|
| | HDL-kolesterol | LDL-kolesterol |
| Antal studier: | 3 | 3 |
| Studiedesign -Intern validitet: | Vissa begränsningar | Vissa begränsningar |
| Överrensstämmelse: | Inga problem | Viss heterogenicitet |
| Studiepopulation –Extern validitet: | Viss osäkerhet | Viss osäkerhet |
| Oprecisa data: | Inga problem | Inga problem |
| Osäkert underlag: | Vissa problem | Vissa problem |
| Evidensstyrka: | Måttlig (+++) | Måttlig (+++) |

Diskussion

Sammanfattning av resultat

De granskade artiklarna visar olika resultat, enbart en studie med medelhög studiekvalitet (21), visar en signifikant sänkning i LDL-kolesterol mellan interventions- och kontrollgrupp. Två studier redovisar en signifikant sänkning i LDL-kolesterol från randomisering till endpoint inom den grupp kvinnor som konsumerat sojaprotein (21, 23). Den tredje studien visar en signifikant skillnad från start av run-in till endpoint (20). Ingen av studierna visar någon signifikant skillnad i HDL-kolesterol mellan grupperna. En studie redovisar dock en signifikant höjning av HDL-kolesterol inom den grupp kvinnor som konsumerade sojaprotein (21).

Styrkor

De ingående studierna har flera styrkor. Alla studier är Randomiserade kontrollerade studier, vilka generellt värderas högst då studien undersöker behandlingseffekter (24). Alla undersöker samma specifika population, då studiedeltagarna enbart är postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi, vilket underlättar resultatets applicerbarhet. Samtliga inkluderade studier i denna översiktsartikel undersöker påverkan av isoflavonoider enbart från soja jämfört med mjölkprotein. Detta anses vara en styrka som underlättar överförbarheten till det kliniska arbetet, då en dietist genom att ge kostråd kan undervisa patienter till ett utbyte av livsmedel rika på mjölkprotein till sojaproteinrika livsmedel innehållande isoflavonoider.

För att specificera översiktsartikeln ytterligare och eftersom tidigare studier har visat på en större inverkan på kolesterolvärden vid större mängder, är endast studier med doser över 80 mg isoflavonoider inkluderade. Detta är en styrka i sig trots att en av studierna har en betydligt högre halt isoflavonoider på 164 mg som intervention. Genom att utesluta studier där deltagarna samtidigt får hormonbehandling, probiotika, medicinering med kolesterolsänkande läkemedel eller en lågfett- lågkolesterol- kost minskar risken för att felaktiga slutsatser dras pga. confounders. Samtliga inkluderade studier i denna översiktsartikel är dubbelblindade.

Faktorer som eventuellt inverkar på kolesterolnivåer

En begränsning i denna systematiska översikt är det faktum att underlaget som undersökts inte kan visa på om det är sojaproteinet eller enbart isoflavonoidernas verkan. Ett stort antal tidigare studier visar på att sojaprotein har en kolesterolsänkande effekt bland personer med förhöjda nivåer av kolesterol. Weggemans et al ifrågasätter huruvida andra komponenter i soja, utöver isoflavonoider, bidrar till sänkningen av kolesterol eller inte (25). Shidfar et al ställer bland annat frågan om sammansättningen av aminosyror har en påverkan, då en ökning av arginin har visats efterföljas av en sänkning i serum kolesterol (21).

Sojaproteininnehållet i interventionen är jämförbart, dvs. 42 gram respektive 50 gram i två av studierna (21, 22), medan skillnaden i isoflavonoider är nästintill det dubbla, dvs. 164 mg i den ena och 80 mg i den andra. Då studien med den högre halten isoflavonoider är den som visar på en signifikant skillnad mellan kontroll- och interventionsgrupp, ställer vi oss frågan; är den höga halten av isoflavonoider den komponent som är avgörande för en mer uttalad sänkning av LDL-kolesterol? I framtiden skulle det vara av intresse att se fler studier som undersöker effekten på kolesterolnivåer vid intag av större mängder isoflavonoider.

I en studie av Crouse et al gjord på män och kvinnor med LDL-kolesterolnivåer mellan 3,62 och 5,17 mmol/l vid studiestart, sågs ett linjärt samband mellan ökad mängd isoflavonoider och en LDL-kolesterolsänkning trots samma mängd sojaprotein (25 gram) i alla interventionsgrupper. Varken 3 mg eller 27 mg isoflavonoider gav någon signifikant effekt på LDL-kolesterol, dock var skillnaden signifikant då intervention på 37 och 62 mg isoflavonoider gavs (26). I samma studie analyserades även resultatet genom att dela in deltagarna i subgrupper efter lipidkoncentration vid baseline. Man kunde då se en större sänkning av LDL-kolesterol hos den grupp med högre baseline-värden (26).

Anderson et al har även i en meta-analys kunnat se samband mellan ett högt initialt totalkolesterolvärde och större sänkning i LDL-kolesterol vid intervention med isoflavonoider. I grupper med normala kolesterolvärden och mild hyperkolesterolemi fann man ingen signifikant skillnad, medan man i en grupp med initiala värden på 6,7-8,61 mmol/l såg en signifikant minskning på 7,4 %. I gruppen med värden över 8,66 mmol/l såg man en signifikant minskning på hela 19,6 % (11). Med dessa fynd i åtanke, kan sammansättningen av studiepopulation i studierna vara en anledning till skillnader i resultat, då medelvärdet i totalkolesterol i en av studierna (21) var 291,40 mg/dl, vilket ungefär motsvarar 7,16 mmol/l, medan studiedeltagarna i en annan studie (22) hade baseline-värden i medeltal på 6,1 mmol/l? I den tredje studien (23) var medelvärdet för totalkolesterol vid studiestart 7,0 mmol/l. Här kunde man dock inte se någon signifikant skillnad i sänkning av LDL-kolesterol i jämförelse med placebo. Kan detta bero på studiens upplägg som var en crossoverdesign och att washout-perioden på en månad inte var tillräcklig för att utesluta ihållande effekter från den tidigare interventionen?

En skillnad i studieupplägg som bör diskuteras är att interventionen innebar supplementering av sojaprotein och isoflavonoider i två av studierna (22, 23) medan interventionsgruppen i den studie där resultatet var signifikant (21) gavs sojaböner. Fördelningen av isoflavonoider skiljer sig åt beroende på vilken del av sojabönan som används (18). Skulle denna skillnad kunna vara en bidragande faktor till de oförenliga resultaten i de ingående studierna? En möjlig förklaring till detta kan eventuellt vara andra komponenter i sojabönan utöver isoflavonoider som kan ha en inverkan på kolesterolnivåer.

Fördelningen av fett, kolhydrater och protein har visats påverka lipidprofilen. Fettkvalité spelar bland annat in, då utbyte av mättat fett och transfett mot omättat fett i kosten har visat

sänka nivåerna av LDL-kolesterol. Detta har dock inte visats ha någon påverkan på nivåerna av HDL-kolesterol (27). I den studie som visar en signifikant skillnad i sänkning av LDL-kolesterol mellan interventions samt kontrollgrupp gavs deltagarna hela sojaböner (21), till skillnad från de andra två studierna där deltagarna enbart får sojaprotein (22, 23). Sojabönan innehåller till stor del omättat fett, vilket varken supplementen av soja- eller mjölkprotein gör. Intaget av mättat fett minskade i interventionsgruppen till skillnad från kontrollgruppen och intaget av omättade fetter ökade i både interventions- och kontrollgrupp. En hypotes är att detta är bidragande faktorer till sänkningen av LDL-kolesterol.

Två av studierna (22, 23), visar en liknande sänkning av LDL-kolesterol i både interventions- samt kontrollgrupp. Detta tyder på att det är andra faktorer än intaget av isoflavonoider som har en kolesterolsänkande effekt. Ett ökat intag av protein har även kopplats samman med en förbättrad lipidprofil. Humanstudier har visat att intag av protein påverkar lipid metabolismen, genom en påverkan av både fria aminosyror samt peptider (28). Även utbyte av kolhydrater och/eller fett mot protein har visats sänka koncentrationen av aterogena lipoproteiner. En kost med en stor andel protein men låg andel mättat fett har till skillnad från en kost med en lika stor mängd protein men större andel mättat fett, visat sig sänka LDL-kolesterol (28). I en av studierna (22), ökar deltagarna sitt intag av protein och minskar även intaget av mättat fett under perioden baseline till endpoint i både interventions- samt kontrollgrupp. I den andra studien (23), redovisas dock inte kostens sammansättning, eller förändring under interventionens gång. Den gemensamma nämnaren i interventions- samt kontrollgrupperna i dessa studier är emellertid ett supplement av protein. Kan proteinet i sig vara betydande del i sänkningen av LDL-kolesterol i dessa två studier?

Utöver intaget av sojaprotein och mjölkprotein får deltagarna i två av studierna även ett tillskott av vitaminer och/eller mineraler (22, 23), vilket kan betraktas som en svaghet då det på grund av detta finns flera potentiella orsaker till sänkningen av LDL-kolesterol. Med hänsyn till detta ställs frågan huruvida berikningen av vitaminer och mineraler kan vara en del i sänkningen av LDL-kolesterol, då sänkningen är likartad i både interventions- samt kontrollgrupp?

Studier har visat att viktnedgång kan minska nivåerna av LDL-kolesterol, främst under de första två månaderna. Viktnedgång samt fysisk aktivitet har även visats höja nivåerna av HDL-kolesterol (29). En av de studier som visar en sänkning av LDL-kolesterol både i interventions- samt kontrollgrupp redovisar inte viktutveckling under studiens gång (23). Den studie som visar en signifikant sänkning i LDL-kolesterol mellan grupperna samt en signifikant ökning i HDL-kolesterol inom interventionsgruppen (21), redovisar inte heller viktutveckling eller fysisk aktivitet. Kvinnor exkluderades dock ur studien om de hade en viktförändring på mer än 4-5 kg det senaste året innan studiestart. Kaloriintaget redovisas och är detsamma under interventionsperioden och jämförbart i de olika grupperna. Man är även i denna studie noga med att instruera studiedeltagarna att inte förändra sin fysiska aktivitet, vilket även kontrollerades med validerade frågeformulär. Trots detta kan påverkan av en eventuell viktnedgång samt ökad fysisk aktivitet ej uteslutas i dessa två studier. I den tredje studien (22), redovisar man att viktförändringar som skett från randomisering till endpoint inte är av signifikans i varken interventions- eller kontrollgrupp.

Begränsningar i denna systematiska översikt

En svaghet är de ingående studiernas längd. Detta speciellt då utfallsmåttet HDL redovisas i denna systematiska översikt. Som tidigare nämnt har studier visat en påverkan på HDL då interventionstiden varit över 12 veckor lång (16). Ingen av de studier som inkluderats i denna översiktsartikel har denna interventionslängd, det kan därmed vara befogat att ifrågasätta huruvida en längre interventionstid hade haft en annan inverkan på nivåer av HDL-kolesterol.

Ytterligare en begränsning i denna systematiska översiktsartikel är att jämförelsemetoderna skiljde sig åt. Två av studierna (22, 23), redovisas skillnaden från randomisering till endpoint mellan grupperna och en av studierna redovisar enbart skillnaden i endpointvärden (21). Det är endast den studie som redovisar skillnaden i endpoint-värden som visar en signifikant skillnad mellan grupperna (21). Frågan ställs utifrån detta faktum: hade sänkningen fortfarande varit av signifikant skillnad om jämförelsemetoden hade varit exakt densamma? Något som skulle kunna tyda på att detta är av mindre vikt är att baseline-värdena inom interventionsgrupp respektive jämförelsegrupp är likvärdiga.

Ett lågt antal studiedeltagare, sammanlagt 151 kvinnor, inkluderades i denna översiktsartikel. I två av tre studier används powerberäkning. En av studierna utformades med power över 80 % för att upptäcka en 10 % skillnad i LDL-kolesterol mellan grupperna (22). En annan studie var designad med 90 % power för att finna en 10 % skillnad i totalkolesterol (21). I den tredje studien (23), användes inte powerberäkning för att finna en skillnad i kolesterolvärden då detta utfallsmått var sekundärt, vilket i sig är en svaghet.

I en av studierna beräknas LDL-kolesterolvärden med Friedewalds formel (22), en metod som det riktats viss kritik mot. Detta då LDL-kolesterol beräknas utifrån bland annat värdet av triglycerider. Med stigande nivåer av Triglycerider får man en gradvis sämre överrensstämmelse (30). I denna studie redovisas inte de värden då nivån av triglycerider överstiger 4,52 mmol/l. Tre mätningar av LDL-kolesterol utesluts på grund av detta, en i kontrollgruppen och två i interventionsgruppen. Vilken inverkan skulle de exkluderade mätningarna kunnat ha på resultatet och har metoden givit ett tillförlitligt resultat? LDL-kolesterol kan numera analyseras direkt, vilket ger ett mer pålitligt resultat (4). Denna typ av metod används i de övriga två studierna, vilket är en styrka.

Miljöaspekter

Då denna översiktsartikel syftar till att jämföra sojaprotein innehållande isoflavonoider med animaliskt protein i form av mjölkprotein kan man ur miljösynpunkt se stora fördelar. Ett utbyte av animaliskt protein till vegetabiliskt, i form av sojaprotein skulle minska miljöpåverkan genom en minskad import av soja.

Kunskapen är liten kring vilken effekt de genmodifierade grödorna har på lång sikt. Flera eventuella oönskade konsekvenser av genmodifiering har diskuterats. Bland annat att det eventuellt kan leda till antibiotikaresistens samt öka risken för allergiska problem, då gener från en viss gröda kan föras över till exempelvis sojabönan och på så vis utlösa en allergisk reaktion. Man befärar även att genmodifierade växter kan korsa sig med andra vilda släktingar och att de kan ha en negativ påverkan på den ursprungliga floran och faunan då dessa växter kan ha mer motståndskraftiga egenskaper. Man är även oroad för att de genmodifierade organismerna kan ha en negativ inverkan på den ekologiska odlingen, då de kan göra insekter resistent mot biologiska bekämpningsmedel (19).

Utifrån detta kan slutsatsen i nuläget dras att de miljömässiga fördelarna med en ökad sojakonsumtion är större om sojan inte är genmodifierad.

Slutsatser

De ingående studiernas resultat är inte samstämmigt vad gäller skillnader i förändring av LDL-kolesterol vid intervention med sojaprotein och isoflavonoider gentemot kontrollgrupp med mjölkprotein. En studie med uppskattad medelhög risk för systematiska fel (21), redovisar en signifikant större sänkning i interventionsgrupp jämfört med kontroll. Skillnaden i de andra två studierna (22, 23), med medelhög respektive medelhög till hög studiekvalitet, är dock inte av signifikans. Detta vetenskapliga underlag med uppskattad måttlig evidens (+++) ger ett tvetydligt resultat för huruvida LDL-kolesterol påverkas olika vid intag av isoflavonoider i kombination med sojaprotein eller mjölkprotein hos postmenopausala kvinnor med hyperkolesterolemi. Resultatet tyder dock på att högre halter av naturligt förekommande isoflavonoider som en del i sojabönan kan ge en större LDL-kolesterolsänkning jämfört med mjölkprotein. En mer uttalad kolesterolsänkande effekt kan inte uteslutas vid intag av större doser (> 85 mg) isoflavonoider vid utbyte av mjölkprotein till sojaprotein.

Utifrån en sammanfattande gradering av de ingående studierna till måttlig evidensstyrka (+++) för utfallsmåttet HDL-kolesterol, kan slutsatsen dras att isoflavonoider i kombination med sojaprotein ej ger en mer uttalad effekt än mjölkprotein. Detta resultat är samstämmigt i alla tre ingående studier.

De ingående studierna tyder på att högre halter av isoflavonoider har en större inverkan på nivåer av LDL-kolesterol, samt att påverkan är störst hos postmenopausala kvinnor med mer uttalad hyperkolesterolemi. Vilket överensstämmer med tidigare forskning. Därför skulle det vara av intresse att fler studier görs med högre halter av isoflavonoider, på just denna specifika population. Med denna systematiska översiktsartikel kan endast slutsats dras utifrån interventionsperioder på 6-12 veckor. Då tidigare forskning visat att HDL-kolesterol påverkas först efter 12 veckor med isoflavonoider som intervention, efterfrågas längre studier.

Studier som undersöker om inverkan på kolesterolnivåer ser olika ut vid intag av livsmedel med höga halter sojaprotein och därmed isoflavonoider, jämfört med likvärdiga livsmedel med samma mängd animaliskt protein skulle vara av intresse. Detta för ett resultat som är mer relevant och överförbart till den kliniskt verksamma dietistens kostbehandling av patienter med hyperkolesterolemi.

Referenser:

1. Qin Y, Niu K, Zeng Y, Liu P, Yi L, Zhang T, et al. Isoflavones for hypercholesterolaemia in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;6:Cd009518.
2. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2003;88(6):2404-11.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England journal of medicine. 2005;352(16):1685-95.
4. Wiklund O, Håkansson J. Hjärta-Kärl, Blodfettsubbningar. Läkemedelsboken. 18. Uppsala: Läkemedelsverket; 2011-2012. p. 331-8.
5. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. Thrombosis and haemostasis. 2011;105 Suppl 1:S34-42.
6. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. Maturitas. 2010;67(3):219-26.
7. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, et al. Soy isoflavones: a safety review. Nutrition reviews. 2003;61(1):1-33.
8. Lackie J. oestradiol. A Dictionary of Biomedicine. Oxford: Oxford University Press; 2010.
9. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. Obstetrics and gynecology. 1996;87(5 Pt 2):897-904.
10. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. Federal register. 1999;64(206):57700-33.
11. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. The New England journal of medicine. 1995;333(5):276-82.
12. Erdman JW, Jr. AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. Circulation. 2000;102(20):2555-9.
13. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. Circulation. 2006;113(7):1034-44.
14. Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. The Journal of nutrition. 1998;128(10):1589-92.
15. Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutics and clinical risk management. 2008;4(5):1097-103.
16. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. The American journal of clinical nutrition. 2005;81(2):397-408.
17. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. The American journal of clinical nutrition. 2007;85(4):1148-56.
18. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). Menopause (New York, NY). 2011;18(7):732-53.
19. Rosén. Nilsson B, Tengnäs B. Sojan... Var kommer den från och vart tar den vägen? -En redovisning för WWF Sverige. Solna: 2002.
20. Heimer A. Soja som foder och livsmedel i Sverige – konsekvenser lokalt och globalt. Stockholm: 2010.

21. Shidfar F, Eshrahmposh E, Heydari I, Haghghi L, Hosseini S, Shidfar S. Effects of soy bean on serum paraoxonase 1 activity and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009;60(3):195-205.
22. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(4):728-35.
23. Blum A, Lang N, Vigder F, Israeli P, Gumanovsky M, Lupovitz S, et al. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale*. 2003;26(1):20-6.
24. Statens beredning för medicinsk u. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013.
25. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2003;57(8):940-6.
26. Crouse JR, 3rd, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Archives of internal medicine*. 1999;159(17):2070-6.
27. Nordiska m. Nordic Nutrition Recommendations 2004: integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2004.
28. El Khoury D, Anderson GH. Recent advances in dietary proteins and lipid metabolism. *Current opinion in lipidology*. 2013;24(3):207-13.
29. Ades PA, Savage PD. Potential benefits of weight loss in coronary heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):448-56.
30. Kallner A. Measurements of serum LDL cholesterol--uncertainty and sources of errors. *Läkartidningen*. 2004;101(13):1199.