

# Effekt av tillskott med isoflavonoider från sojabönor på LDL-kolesterol hos vuxna

- En systematisk översikt

**Ruut Reivaara och  
Malin Blomgren Alegria**

Självständigt arbete 15 hp  
Dietistprogrammet 180/240 hp  
Handledare: Lena Hulthén  
Examinator: Frode Slinde  
2014-04-08

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

Titel:	Effekt av tillskott med isoflavonoider från sojaböner på LDL-kolesterol hos vuxna
Författare:	Malin Blomgren Alegria och Ruut Reivaara
Handledare:	Lena Hulthén
Examinator:	Frode Slinde
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete, 15 hp
Datum:	2014-04-08

---

**Bakgrund:** En av de vanligaste dödsorsakerna i Sverige beror på hjärt- och kärlsjukdomar såsom hjärtinfarkt och stroke. Hyperkolesterolemi är en av riskfaktorerna för att drabbas av hjärt- och kärlsjukdom. I Asien är hyperkolesterolemi mindre vanligt än i västvärlden. I asiatiska länder konsumeras sojaprodukter i större mängder än i västvärlden, vilket har lett till att studier har gjorts med avsikt att undersöka sojans eventuella påverkan på kolesterolnivåerna.

**Syfte:** Att undersöka om det finns vetenskapligt underlag för att tillskott med isoflavonoider från soja har en sänkande effekt på LDL-kolesterol i blodet.

**Sökväg:** Databaserna PubMed, Scopus och Cochrane användes vid den systematiska litteratursökningen. Sökord som användes var kolesterol och 9 st. varianter av detta, samt isoflavones och 11 st. varianter av detta.

**Urvalskriterier:** Humanstudier av RCT-typ skrivna på engelska, publicerade från och med år 2011, som fokuserade på interventioner med tillskott av isoflavonoider från sojaböner och dess effekt på LDL-kolesterol, deltagarna var över 18 år och studietiden var minst 24 veckor. Studier som använde sig av interventioner med annat än isoflavonoider exkluderades.

**Datinsamling och analys:** Fyra av artiklarna föll inom urvalskriterierna och dessa kvalitetsgranskades med hjälp av SBU:s ”Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”. Effektmåttet, som var LDL-kolesterol i blodet, graderades med hjälp av Göteborgs universitets ”Sammanfattande evidensformulär”.

**Resultat:** Studierna testade olika komponenter av isoflavonoider som finns i sojabönan. Tre av studierna kunde inte påvisa någon signifikant skillnad på LDL-kolesterol efter intag av isoflavonoider, medan en av studierna påvisade en signifikant skillnad.

**Slutsats:** Evidensen för att intag av tillskott med isoflavonoider från sojabönan har en sänkande effekt på LDL-kolesterol bedöms som Låg (++). Fler studier behövs för att kunna utvärdera effekten av isoflavonoider på kolesterolvärde.

## Abstract

Title: Effects of isoflavone supplementation from soybeans on LDL-cholesterol levels in adult

Authors: Malin Blomgren Alegria and Ruut Reivaara

Supervisor: Lena Hulthén

Examiner: Frode Slinde

Programme: Dietician study programme, 180/240 ECTS

Type of paper: Examination paper, 15 hp

Date: 2013-04-08

---

**Background:** One of the most common causes of death in Sweden is due to cardiovascular diseases such as heart attack and stroke. Hypercholesterolemia is one of the risk factors for cardiovascular disease. In Asia, hypercholesterolemia is less common than in the Western countries. In Asian countries, soy products are consumed in larger quantities than in the Western world, which has led to implemented research with the intention of examining soy's potential effect on cholesterol levels.

**Objective:** To investigate whether there is scientific evidence that isoflavone supplementation from soy bean may have a lowering effect on LDL-cholesterol.

**Search strategy:** The databases used for the systematic literature search were PubMed, Scopus and Cochrane. Keywords used were cholesterol and 9 versions of this, and isoflavones and 11 versions of that.

**Selection criteria:** RCT articles, on humans, written in English, published from 2011 onwards, that focused on interventions with isoflavones from soybeans and its effect on blood cholesterol, the participants were over 18 years old and the study time was at least 24 weeks. Trials with combinations of interventions with other things than isoflavones were excluded.

**Data collection and analysis:** Four of the articles matched the selection criteria and these were assessed for quality using the SBU's "Audit template for randomized controlled trials" ("Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier"). The outcome, which was LDL cholesterol, was graded using the University of Gothenburg's "Summary form of evidence." ("Sammanfattande evidensformulär")

**Main results:** The trials investigated different components of isoflavones found in soy bean. Three of the trials did not make evident any significant difference in LDL-cholesterol after consumption of isoflavones, while one of the trials, showed a significant difference.

**Conclusions:** The evidence of the LDL-cholesterol lowering effect of isoflavone supplementation from soy bean was considered Low (++). More trials are needed to evaluate the effect of isoflavones on cholesterol levels.

## Förkortningar:

**FFQ** = Food Frequency Questionnaire, matfrekvensfrågeformulär.

**FSH** = Follikelstimulerande hormon, ett hormon som bl.a. styr ägglossningen hos kvinnor.

**HDL** = High density lipoprotein, hög-densitets lipoprotein, ”det goda kolesterolet”

**LDL** = Low density lipoprotein, låg-densitets lipoprotein, ”det onda kolesterolet” .

**NSAID** = Non-steroidal anti-inflammatory drugs, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel.

**SNR** = Svenska näringsrekommendationer.

**VLDL** = Very low density lipoprotein, väldigt låg-densitets lipoprotein.

## Ordförklaringar:

**Bias** = Risk för systematiska fel i insamling och bearbetning av data vid vetenskapliga undersökningar.

**Equol** = Ett ämne som bildas från isoflavonoiden daidzein hos vissa människor.

**Hyperkolesterolemi** = Förhöjda kolesterolnivåer i blodet, vanligtvis LDL-kolesterol eller totalkolesterol (LDL + HDL).

**Isoflavonoider** = En typ av växtöstrogener som finns i bland annat sojabönor .

**Isokalorisk** = Lika mycket kalorier.

**Kardiovaskulära riskfaktorer** = Faktorer som har visat sig ge högre risk för att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar. Till exempel rökning, fetma, diabetes, högt blodtryck och förhöjda blodfetter.

**Kolesterol** = En typ av steroid som ingår i kroppens cellmembran.

**Lipider** = Fetter. Delas in i fettsyror, fosfolipider, steroider och neutralfetter.

**Metabola syndromet** = Ett samband mellan olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar som ofta ses tillsammans med framförallt övervikt och diabetes/insulinresistens.

**Negativ feedback** = Ett system som reglerar de flesta mekanismer i kroppen. Förhindrar ytterligare utsöndring av ett ämne det redan finns tillräckligt av så att en balans hela tiden upprätthålls, exempelvis blodsocker, blodtryck, kroppstemperatur m.m.

**Post hoc** = Studie gjord i efterhand, på material som samlats in vid ett tidigare tillfälle, till en annan studie.

**Steroider** = En slags lipid, t.ex. kolesterol.

**Triglycerider** = Fettmolekyler som består av en glycerol och tre fettsyror. Ingår i gruppen neutralfetter.

# Innehållsförteckning

<b>Bakgrund .....</b>	<b>6</b>
Lipoprotein.....	6
Kolesterol.....	6
Hyperkolesterolemi.....	6
Sojaböna.....	7
Fytoöstrogener.....	7
Isoflavonoider .....	7
Genistein och daidzein.....	7
Equol.....	7
Problemformulering .....	7
Syfte.....	8
Frågeställning.....	8
<b>Metod .....</b>	<b>9</b>
Inklusions- och exklusionskriterier .....	9
Datainsamlingsmetod.....	9
Databearbetning.....	10
Granskning av relevans och kvalitet .....	10
<b>Resultat .....</b>	<b>13</b>
Beskrivning av studierna.....	13
1. Qin Y. et al.....	13
2. Ye YB et al.....	14
3. Squadrito F. et al .....	15
4. Mangano K.M. et al.....	16
Sammanvägning av evidensstyrka .....	17
<b>Diskussion .....</b>	<b>18</b>
Summering av huvudfynden.....	18
Begränsningar i översiktsartikeln.....	19
Slutsatser.....	20
<b>Referenser .....</b>	<b>21</b>

## Bakgrund

Hjärt- och kärlsjukdomar är den vanligaste dödsorsaken i Sverige(1). Hyperkolesterolemi är en riskfaktor för hjärt- och kärlsjukdomar(2-4) så som hjärtinfarkt och stroke (5).

Den svenska kostrekommendationen för att minska risken för hjärt- och kärlsjukdomar innebär en kost med bland annat mycket frukt och grönt och en bra fettkvalitet. Risken minskar om delar av det mättade fettets byts ut mot fleromättat fett, framförallt omega-3 (6).

I Asien är konsumtionen av sojaprodukter högre än i västvärlden och det har upptäckts att detta har en rad hälsofördelar, speciellt på postmenopausala kvinnor (7). I Asien är hyperkolesterolemi inte alls lika vanligt som i västvärlden (8). Detta har väckt intresse för sojans påverkan på kolesterolnivåer i blodet, då studier på detta har indikerat ett samband mellan sojakonsumtion och lägre kolesterolnivåer. Sojabönornas höga innehåll av isoflavonoider tros vara anledningen till detta (9).

## Lipoprotein

Lipoprotein bildas i levern och behövs för att kunna transportera lipider, framförallt triglycerider och kolesterol (som är fettlösliga) genom blodet (som är vattenbaserat) till cellerna. De delas in i:

- Kylomikroner, som bara består av en procent protein och resten lipider vilket ger dem en extremt låg densitet.
- VLDL, som består av en större andel protein än kylomikronerna men har ändå en väldigt låg densitet.
- LDL, som består av en fjärdedel protein och resten lipider. LDL är känt som det onda kolesterolet eftersom det är detta som fastnar i kärnväggarna och täpper till dem, om det finns för mycket av det.
- HDL, som består till nästan hälften av protein och resten lipider. Är känt som det goda kolesterolet eftersom HDL transporterar kolesterol från kroppens celler tillbaka till levern som gör sig av med det genom att bilda gallsyra.

Lipiderna i kylomikroner och VLDL är framförallt triglycerider, medan det är LDL och HDL som framförallt innehåller kolesterol. För att minska risken för hjärt-kärlsjukdom är det lika viktigt att ha ett tillräckligt högt HDL som ett lågt LDL (10).

## Kolesterol

Kolesterol är en så kallad steroid. Steroider är fetter med en särskild uppbyggnad, som skiljer dem från andra fetter. Steroider finns i olika sammansättningar och dessa bildar exempelvis kolesterol, könshormoner och D-vitamin (11).

Kolesterol har många olika uppgifter i kroppen. Bland annat är den en viktig beståndsdel i kroppens cellmembran (12). Det mesta kolesterol som kroppen behöver tillverkar den själv, detta sker framförallt i levern. Levern skickar ut lipoproteiner, oftast i form av VLDL. Dessa transporterar först triglycerider till fettväven och blir då LDL. Alla celler har receptorer som kan binda till LDL, men cellerna kan även tillverka sitt eget kolesterol. När tillgången på kolesterol överskrider behovet minskar cellens antal av LDL-receptorer och minskar därmed produktionen av kolesterol med hjälp av ett negativt-feedback-system. Cellen kan också producera HDL som släpps ut i blodet och transporterar kolesterol till levern (10).

Kolesterol förekommer också i livsmedel, som t.ex. mjölk och ägg och en del kolesterol tillförs därför via maten. Detta kolesterol är en annan form än det som finns i blodet (12).

## Hyperkolesterolemi

Hyperkolesterolemi innebär att halten LDL-kolesterol i blodet är förhöjd samtidigt som HDL-kolesterolet är sänkt (13). Vilket som anses vara det optimala kolesterolvärdet i blodet skiljer sig åt i olika länder (14, 15), och kan också skilja sig beroende på om personen även har andra

riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom. Andra riskfaktorer kan vara högt blodtryck, rökning, övervikt och diabetes typ 2. Rekommendationerna för behandlingsmål i Europa är att LDL-kolesterol ska ligga under 3,0 mmol/l (16). Nyare forskning tyder på att ett ännu lägre LDL-kolesterolvärde kan ge en större riskminskning (4).

## Sojaböna

Sojabönan är en baljväxt, som torkad och kokt består av ca 11 g protein, 6 g fett, 6 g kolhydrater och 71 g vatten per 100 g (17). Tack vare sitt höga proteininnehåll kan den ersätta kött i många sammanhang. Sojabönan är en viktig gröda i bland annat mellanöstern och Asien, där den har odlats i årtusenden. Den används för produktion av en rad livsmedel, t.ex. sojamjolk och tofu (12). Sojabönan och livsmedel som innehåller sojaprotein är de största källorna till isoflavonoider (18).

## Fytoöstrogener

Vissa växter innehåller ämnen som liknar det kvinnliga könshormonet östrogen. Detta växt-östrogen kallas även för fitoöstrogen. Dessa kan fästa vid östrogenreceptorer i människokroppen och ger då liknande effekter som östrogen (19). Livsmedel som innehåller fitoöstrogener är bland annat baljväxter, linfrön, sesamfrön, fullkorn, groddar och olika bär, frukter och grönsaker (7).

## Isoflavonoider

Isoflavonoider är en av sju olika grupper av fitoöstrogener. Det finns över 1000 typer av isoflavonoider (7). De skapas av växter i familjen baljväxter och återfinns därför i dessa (20).

## Genistein och daidzein

De dominerande isoflavonoiderna i sojabönan kallas genistein och daidzein (21). På grund av deras förmåga att aktivera östrogenreceptorer har det forskats mycket på just dessa typer av isoflavonoider. De har bland annat visat sig minska risken för hormonrelaterad cancer, som t.ex. bröst- och prostatacancer. Troligtvis kan de ha mycket fler positiva effekter än så (20).

## Equol

Equol är ett ämne som hos vissa människor bildas av bakterier i tarmen från isoflavonoiden daidzein (22). Asiater har en högre andel personer med den typen av tarmbakterier (18). Equol binder lättare till östrogenreceptorer än vad isoflavonoider gör (23), men förekommer inte i växter och räknas därför inte in i gruppen fitoöstrogener. Man tror att tillskott av isoflavonoider hos människor med equol-produktion i tarmen ger större effekt hos dessa än hos människor som inte kan tillverka equol (24).

## Problemformulering

Hjärt-kärlsjukdomar är en vanlig dödsorsak i Sverige och i världen. Att ha ett kolesterolvärde inom rekommenderade gränsvärden i blodet är ett sätt att minska risken för att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar. Vid behandling av högt LDL-kolesterol används idag framförallt läkemedelsbehandling med statiner, vilket sänker LDL-kolesterol i varierande grad hos olika individer (25). Som alla läkemedel har statiner biverkningar (26). Det finns evidens för att även livsstilsfaktorer påverkar kolesterolvärdet. Exempel på det kan vara faktorer i kosten (27).

The Cochrane Collaboration har gjort en systematisk översiktsartikel på isoflavonoiders påverkan på kolesterolvärdena hos vuxna med hyperkolesterolemi som publicerades år 2013. Slutsatsen av denna blev att ingen evidens fanns för att isoflavonoider under 3-6 månader hade en påverkan på LDL-kolesterol. I artikeln efterfrågas fler och längre, välgjorda studier (22).

## **Syfte**

Syftet med denna översiktsartikel var att undersöka om nyare och längre studier kan ge vetenskapligt underlag för att isoflavonoider kan ha en sänkande effekt på LDL-kolesterolet i blodet.

## **Frågeställning**

Kan isoflavonoider från sojaböner sänka LDL-kolesterolvärdet hos vuxna män och kvinnor?



## Metod

En systematisk litteratursökning genomfördes.

## Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier

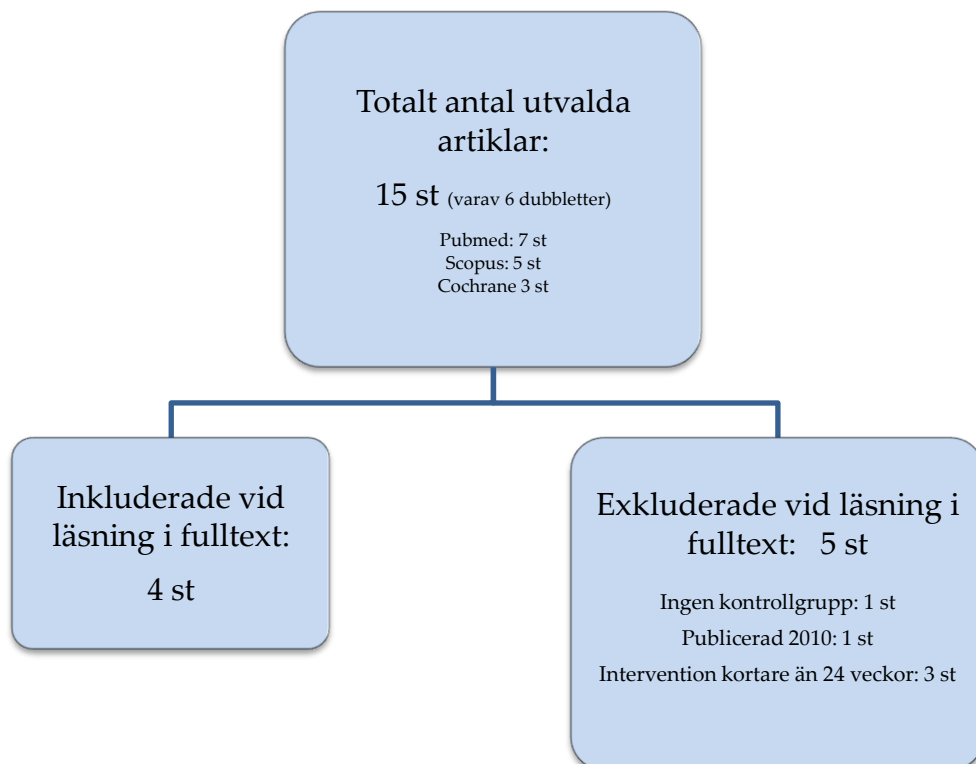
- Randomiserade kontrollerade studier
- Humanstudier
- Intervention med isoflavonoider från sojabönor
- Utfallsmått LDL-kolesterol
- Vuxna över 18 år
- Artiklar skrivna på engelska
- Publikationsdatum från och med år 2011
- Studietid minst 24 veckor

Exklusionskriterier

- Intervention med annat än isoflavonoider från sojabönor

## Datainsamlingsmetod

En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna PubMed, Cochrane och Scopus. 22 sökord valdes ut och dessa delades upp i två block, uppdelade på 12 varianter av ordet ”isoflavones” och 10 varianter av ordet ”cholesterol”. Anledningen till att så många sökord användes var för att inte missa några studier då nyckelorden i artiklarna ofta skilde sig väldigt mycket åt. För mer detaljerad information om sökningen, se tabell 1.



Figur 1, flödesschema. Urval av litteratursökningen.

## **Databearbetning**

Totalt 15 artiklar valdes ut som relevanta i sökningarna. 6 av dessa var dubletter. Av de 9 som återstod var det 6 som inte matchade inklusions- och exklusionskriterierna efter närmare genomgång, se figur 1.

## **Granskning av relevans och kvalitet**

För kvalitetsgranskning av de fyra återstående studierna användes ”*Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier*” utformad av Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU. Evidensstyrkan för utfallsmåttet bedömdes sedan med hjälp av ”*Sammanfattande Evidensformulär*” utformat av Göteborgs Universitet.

**Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen**

<i>Sökning</i>	<i>Databas</i>	<i>Datum</i>	<i>Sökord</i>	<i>Avgränsningar</i>	<i>Totalt antal träffar</i>	<i>Antal utvalda artiklar*</i>	<i>Referenser till utvalda artiklar</i>
1.	PubMed	25 februari 2014	(cholesterol (MeSH) OR hypercholesterolemia (MeSH) OR serum cholesterol OR plasma cholesterol OR blood lipid OR blood lipids OR lipid OR lipids OR lipoprotein OR lipoproteins (MeSH)) AND (isoflavones (MeSH) OR isoflavonoids OR isoflavonoid OR soy isoflavones OR soy isoflavone OR soybean isoflavones OR soybean isoflavone OR soya isoflavones OR soya isoflavone OR soy protein isoflavones OR soy protein isoflavone OR flavonoids)	- Randomized controlled trial - Humans - Adults >19 years - English - Publication date 2011-2014	88 st.	7 st.	Qin Y (23). Squadrito F (28). Kim J (29). Rebholz CM (30). Yang TS (31). Ye YB (32). Liu ZM (33).
2.	Scopus	25 februari 2014	(cholesterol (MeSH) OR hypercholesterolemia (MeSH) OR serum cholesterol OR plasma cholesterol OR blood lipid OR blood lipids OR lipid OR lipids OR lipoprotein OR lipoproteins (MeSH)) AND (isoflavones (MeSH) OR isoflavonoids OR isoflavonoid OR soy isoflavones OR soy isoflavone OR soybean isoflavones OR soybean isoflavone OR soya isoflavones OR soya isoflavone OR soy protein isoflavones OR soy protein isoflavone OR flavonoids) AND (RCT OR randomized controlled trial) AND (human OR humans)	- Publication date 2011-2014	79 st	5 (3) st	Mangano KM(34). Wong JMW (35). Kim J (29). Liu ZM (33). Ye YB (32).
3.	Cochrane	25 februari 2014	(cholesterol (MeSH) OR hypercholesterolemia (MeSH) OR serum cholesterol OR plasma cholesterol OR blood lipid OR blood lipids OR lipid OR lipids OR lipoprotein OR lipoproteins (MeSH)) AND (isoflavones (MeSH) OR isoflavonoids OR isoflavonoid OR soy isoflavones OR soy isoflavone OR soybean isoflavones OR soybean isoflavone OR soya isoflavones OR soya isoflavone OR soy protein isoflavones OR soy protein isoflavone OR flavonoids)	-Trials	348 st.	3 (3) st av 33 träffar från 2011-2014.	Liu ZM (33). Ye Y.B. (32). Qin Y. (23).

\*Dubletter redovisas inom parentes

Tabell 2. Beskrivning av studier

<i>Författare, år</i>	<i>Studie-design</i>	<i>Studie-population</i>	<i>Intervention</i>	<i>Effektmått LDL-kolesterol</i>	<i>Övrigt</i>	<i>Studie-kvalitet</i>
<b>Qin Y. et al, 2013</b>	RCT	210 män och kvinnor, 40-65 år, hyperkolesterolemi (minst 5,18 mmol/liter fastetotalkolesterol), för övrigt friska, BMI 18-30	0 mg, 40 mg eller 80 mg daidzein/dag i 6 månader	I-40 = 0,09 mmol/liter I-80 = -0,15 mmol/liter* K = -0,03 mmol/liter  Ingen signifikant skillnad		Medelhög-Hög
<b>Ye YB. et al, 2011</b>	RCT	90 kinesiska, postmenopausala kvinnor (minst 5 år sen menopausen), 45-60 år, BMI under 30, med klimakteriebesvär, övrigt friska	0 mg, 84 mg eller 126 mg isoflavonoider/dag (pulver gjort på sojagrodden)  3 gånger 2 kapslar efter måltid, i 24 veckor	I-84 = -0,03 mmol/liter I-126 = -0,14 mmol/liter K = -0,06 mmol/liter  Ingen signifikant skillnad	Enkelblindad	Medelhög
<b>Squadrito F. et al, 2013</b>	RCT	120 kvinnor, 49-67 år, postmenopausala minst 12 månader, diagnos metabola syndromet	0 mg eller 54 mg genistein/dag  Två tabletter/dag i 12 månader	I = -0,77 mmol/liter K = -0,26 mmol/liter  Signifikant skillnad		Hög
<b>Mangano KM. et al, 2013</b>	RCT	131 kvinnor, friska postmenopausala, över 60 år.	Sojaprotein + 105 mg isoflavonoider (SPI), Kontrollprotein + 105 mg isoflavonoider (KPI), Sojaprotein + placebotabletter (SPP), Kontrollprotein + placebotabletter (KPP)  20 g proteinpulver + 3 st tabletter/dag i 12 månader	SPI = -0,13 mmol/liter KPI = -0,04 mmol/liter SPP = -0,06 mmol/liter KPP = -0,01 mmol/liter	Bortfall 25% varav 1/3 inte relaterat till studien, 1/3 relaterat till studien och 1/3 av ej angiven anledning	Låg-Medelhög

## Resultat

### Beskrivning av studierna

För en sammanfattande beskrivning av studierna, se tabell 2.

#### **1. Qin Y. et al, Daidzein supplementation decreases serum triglycerides and uric acid concentration in hypercholesterolemic adults with the effect on triglycerides being greater in those with the GA compared with the GG genotype of ESR-beta RsaI, 2013 (23), Studiekvalitet Medelhög-Hög**

### Metod

Denna studie utfördes i Kina med syftet att utvärdera effekterna av daidzein och equolstatus på kardiovaskulära riskfaktorer och även för att titta på interaktioner mellan equolstatus och individer med en specifik genetik. Studien använde sig av isoflavonoiden daidzein. Till studiedeltagare valdes 210 personer med hyperkolesterolemi ut, varav 108 personer var män och 102 var kvinnor.

Gränsen för vad som ansågs vara hyperkolesterolemi var en fastande total kolesterol-koncentration på  $> 5,18$  mmol/l.

Alla deltagare ombads att konsumera en lågfett- och lågkolesterol-kost och i övrigt behålla sin vanliga livsstil under studietiden. Konsumtion av sojaprodukter eller isoflavonoider var inte tillåtet under studietiden.

I placebogrupperna gavs deltagarna 5 g sojaprotein per dag (vilket gav 0,7 mg isoflavonoider). I interventionsgrupperna I-40 och I-80 kompletterades sojaproteinet med 40 respektive 80 mg daidzein per dag. Alla interventionsprodukter bestod av ett gult pulver som smakade soja. Dessa pulver var förpackade och såg identiska ut. Deltagarna instruerades att konsumera en förpackning per dag tillsammans med vatten, mjölk eller gröt varje morgon eller kväll under 6 månader. Förpackningarna delades ut vid baseline och efter 3 månader och paketen som blivit över samlades in efter 3 och 6 månader.

Alla deltagare fyllde i en 3-dagars kostregistrering vid baseline och efter 6 månader. Innan studiestarten ombads deltagarna att konsumera 150 g tofu, 3 dagar i följd och därefter samla ett urinprov dag 4. Från urinprovet identifierades de personer som hade förmågan att omvandla daidzein till equol.

### Resultat

Deltagarnas bakgrundsdata vid baseline var likartade. Av de 86 kvinnliga deltagarna var 76 postmenopausala och 10 premenopausala. Av det totala deltagarantalet på 210, fullföljde inte 33 deltagare studien, vilket motsvarar ca 16 %. Av dessa var det 27 st. som hoppade av på grund av att studieprotokollet ansågs för krävande och de övriga 6 avhoppen berodde på andra orsaker. Enligt artikelns powerberäkning var en stickprovsstorlek på 209 personer tillräcklig för att testa den primära hypotesen (vilken var LDL-kolesterol) med upp till 20 % bortfall. Inga biverkningar förekom under denna studie. Enligt registreringar efter återlämnade förpackningar konsumerades 93-94 % i alla grupper.

Resultatet visade ingen signifikant skillnad i total-, HDL-, eller LDL-kolesterol i serum efter intervention. Ingen skillnad noterades heller i effekten av daidzein mellan män och kvinnor eller kvinnor med olika menopausal-status.

Det fanns fler individer med förmågan att producera equol bland kvinnorna (69 %) än hos männen (51 %) ( $P < 0,05$ ) vid baseline. Enligt resultaten i studien hade equol ingen påverkan på effekterna av daidzein hos deltagarna.

## Studiekvalitet

Studien bedömdes ha Medelhög till Hög kvalitet. Det som var till studiens nackdel var att inget studieprotokoll redovisades och att det var oklart om bakgrundsdata vid baseline var liknade mellan de som hoppade av och de som fullföljde studien samt hur bortfallet hanterades statistiskt. Dessutom baserades utvärdering av följsamhet bland deltagarna på återlämnade förpackningar istället för identifiering av isoflavonoider i urin- eller blodprov.

## **2. Ye YB et al, Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial, 2012 (28)** Studiekvalitet Medelhög

### Metod

Denna studie utfördes i Kina i syfte att hitta ett alternativ till östrogenbehandling, som idag är den mest effektiva behandlingen av klimakteriebesvär. Förhoppningen är att behandlingen med isoflavonoider ska ha mindre biverkningar än östrogenbehandling. Studien undersöker isoflavonoider från sojagroddar och dess effekt på klimakteriebesvär som primärt utfall och serumlipider som sekundärt utfall.

90 kvinnor deltog i studien. Kraven på deltagarna var att de var kinesiska, i åldern mellan 45 och 60 år och att de skulle vara i naturlig menopaus sedan minst 5 år tillbaka. Kvinnorna skulle ha ett BMI under 30 kg/m<sup>2</sup>, samt FSH-nivåer över en viss gräns och bestämda klimakteriebesvär. Deltagarna ombads att inte ta kosttillskott, att konsumera mer kalciumrika och färre sojabaserade livsmedel.

Grupperna gavs 0 mg (placebo), 84 mg (I-84) respektive 126 mg (I-126) isoflavonoider. Alla grupper fick kapslar som såg identiska ut. Dessa skulle tas tre gånger om dagen, morgon och kväll under 24 veckor.

Intaget av kalcium, protein och soja-isoflavonoider via kosten utvärderades vid baseline och efter 24 veckor med hjälp av en FFQ, ett matfrekvensfrågeformulär med 95 livsmedel. Deltagarna förde även 24-timmars dagbok under tre tillfällen under studien. Fasteblodprover togs vid veckorna 0, 12, och 24 i syfte att mäta deltagarnas lipid- och hormonnivåer.

### Resultat

Vid baseline var deltagarnas bakgrundsdata mycket lika bland de tre grupperna. Bortfallet i denna studie blev 12 personer av de 90 ursprungliga deltagarna, vilket motsvarar ca 13 %. Sex deltagare hoppade av på grund av sjukdom, trafikolycka eller flytt. De övriga sex nekade till att ge blod och urinprov vid uppföljning. Ingen information om biverkningar finns i artikeln.

Ingen signifikant skillnad upptäcktes i de procentuella förändringarna i serumlipiderna bland de tre grupperna under studieperioden. Resultatet av kostutvärderingen blev att intaget av isoflavonoider från kosten minskade i alla grupper. Proteinintaget redovisas inte i artikeln.

### Studiekvalitet

Studiens totala kvalitet bedömdes som Medelhög. Det som var till studiens nackdel var att studien endast var enkelblindad, då endast studiedeltagarna var blindade. Även i denna studie har utvärdering av följsamhet bland deltagarna baserats på återlämnade förpackningar istället för identifiering av isoflavonoider i urin- eller blodprov.

Ingen power-beräkning har gjorts utifrån förändring på blodlipider, då lipidnivån är ett sekundärt utfallsmått i denna studie. Det var oklart om bakgrundsdata vid baseline var liknande mellan de som hoppade av och de som fullföljde studien. Även denna studie saknar studieprotokoll, detta beroende på att studien var en post hoc.

### **3. Squadrito F. et al, Genistein in the Metabolic Syndrome: Results of a Randomized Clinical Trial, 2013 (32)** Studiekvalitet Hög

#### **Metod**

Denna studie utfördes i Italien på postmenopausala kvinnor med metabola syndromet, där det primära utfallsmåttet var att utvärdera påverkan av genistein på insulinresistens. De sekundära utfallsmåtten var riskfaktorer associerade med hjärt- och kärlsjukdom, där blodlipider undersöktes.

Totalt 120 kvinnor i åldrarna 49-67 år deltog i studien. Alla deltagarna var i naturlig menopaus sedan minst 12 månader, vid studiens början, och deras hormonnivåer mättes.

Metabola syndromet definierades genom att personen uppfyllde minst 3 av följande 5 kriterier:

- 1) Midjemått 88 cm eller mer.
- 2) Triglycerider 150 mg/dl (= 1,69 mmol/liter) eller mer, alternativt pågående läkemedelsbehandling för höga triglycerider.
- 3) HDL-kolesterol mindre än 50 mg/dl (= 1,29 mmol/liter), alternativt pågående läkemedelsbehandling för sänkt HDL-kolesterol.
- 4) Fasteglukos 100 mg/dl (= 5,56 mmol/liter) eller mer, alternativt pågående läkemedelsbehandling för högt blodsocker.
- 5) Blodtryck 130/85 mmHg eller mer, alternativt läkemedelsbehandling för hypertoni (högt blodtryck).

Under 4 veckor fick deltagarna en medelhavsinspirerad diet och blev därefter randomiserade till interventionsgruppen eller placebogruppen.

Under de följande 12 månaderna fick studiedeltagarna som var med i placebogruppen 0 mg genistein och deltagarna i interventionsgruppen fick 54 mg genistein. Båda gruppernas tabletter var identiska till utseende och smak och dagsdosen var 2 tabletter.

Deltagarna fick rådgivning om en isokalorisk medelhavsinspirerad diet som de skulle följa under hela studietiden och att de skulle hålla intaget av baljväxter konstant. Inga sojalivsmedel var tillåtna under studietiden. Även rådgivning om fysisk aktivitet gavs.

Före randomiseringen användes en FFQ för att uppskatta isoflavonoidintaget, vilket bedömdes vara ett typiskt för västerländska populationer, 1-2 mg/dag. Följsamheten till behandlingen bedömdes genom att mäta genistein-nivåerna i serumprover. Biverkningar mättes systematiskt och utvärderades.

#### **Resultat**

Det fanns inga dokumenterade skillnader i bakgrundsdata hos studiedeltagarna vid baseline.

Totalt 12 av 120 deltagare, 10 %, hoppade av under studietiden, men inget av dessa berodde på biverkningar av preparatet. Ingen övrig information om biverkningar framgår av artikeln.

Följsamheten till kost- och träningsråden skilde sig mellan studiedeltagarna. Nivån av genistein i serum ökade från 16 till 790 mmol/liter efter 12 månader i interventionsgruppen medan ingen signifikant skillnad sågs i kontrollgruppen.

LDL-kolesterol var signifikant lägre i interventionsgruppen än i placebogruppen vid studiens avslut. Skillnaden från baseline var 0,77 mmol/liter lägre LDL i interventionsgruppen och 0,26 mmol/liter lägre i placebogruppen.

Efter 12 månaders deltagande i studierna matchade en del av deltagarna inte längre de kriterier som krävdes för metabola syndromet. Det gällde för 14 av 53 deltagare i placebogruppen och 39 av 55 i genisteingruppen. Värdena för total kolesterol och triglycerider sänktes också med statistisk signifikans hos interventionsgruppen jämfört med placebogruppen.

## Studiekvalitet

Studiekvaliteten i denna studie bedömdes som Hög. Enligt kriterierna för GRADE fanns ingenting att anmärka på, utom att den statistiska hanteringen av bortfallet inte redovisas. Dock var bortfallet litet (10 %).

### **4. Mangano K.M. et al, Soy Proteins and isoflavones reduce interleukin-6 but not serum lipids in older women: a randomized controlled trial, 2013 (34, 36)** Studiekvalitet Låg-Medelhög

#### Metod

Studien är utförd i USA och det primära syftet var att se på sojaproteins och isoflavonoiders påverkan på serumlipider och triglycerider. Det sekundära utfallsmåttet i studien var lipid-kvoten, alltså förhållandet mellan totalkolesterol/HDL och LDL/HDL, och det tertiära utfallsmåttet var att se på inflammatoriska markörer. Studien är en post hoc. I studien ingick 131 postmenopausala kvinnor.

Varje deltagare i studien fick kostråd från en dietist inom forskargruppen om att minska proteinintaget med 3 oz (ca 85 g) för att hålla proteinintaget konstant. Råd om att minska fett- och kolhydratintag gavs under studiens gång bara till de deltagare som gick upp i vikt. Livsmedel som innehöll soja var inte tillåtna under studietiden, inte heller kost- eller örttillskott tilläts.

Studiedeltagarna delades in i fyra olika grupper; sojaprotein+isoflavonoidtabletter (SPI), sojaprotein + placebotabletter (SPP), kontrollprotein + isoflavonoid-tabletter (KPI) och kontrollprotein + placebotabletter (KPP). Kontroll- och sojaprotein bestod av 20 gram pulver som innehöll 18 gram protein. Deltagarna instruerades att blanda proteinpulvret i sina vanliga drycker eller maträtter. För att proteinintaget totalt sett skulle vara densamma som vid baseline fick deltagarna rådet att minska på intaget av protein från kött med ungefär 3 oz/dag (= ca 85 gram).

Deltagarna fick även tre identiska tabletter att konsumera varje dag under ett års tid och dessa innehöll antingen isoflavonoider från soja eller placebo. Varje tablett med isoflavonoider från soja innehöll 35 mg.

Deltagarna besökte forskargruppen var tredje månad. Vid dessa besök lämnades alla oanvända proteinpulver och tabletter tillbaka och en ny 3-månads förbrukning delades ut. Alla deltagare fyllde i en 4-dagars kostdagbok var tredje månad.

Subanalyser utfördes även i syfte att jämföra riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdom mellan de deltagare som kunde producera equol och de som inte kunde det.

#### Resultat

Intaget av totalfett och mättat fett skilde sig signifikant mellan behandlingsgrupperna vid baseline. Det fanns dock inga skillnader i förändring av fettintag mellan behandlingsgrupperna under de 12 månader som studien pågick. Alla andra bakgrundsdata var likvärdiga mellan grupperna.

Antalet biverkningar skilde sig inte åt mellan grupperna. Bland besvären från deltagarna fanns störningar i mag-tarmkanalen, förändringar på mammografi, ökat blodtryck och infektioner i luftvägarna. Bortfallet var 34 av de ursprungliga 131 deltagarna, vilket motsvarar ca 26 %. En tredjedel av dessa avbröt sitt deltagande i studien på grund av orsaker som inte hade med studien att göra, ca en tredjedel avbröt på grund av orsaker som hade med studien att göra (bland annat tidsåtgång och förändringar i mag-tarmkanalen) och resterande tredjedel avbröt utan att ange orsak. Konsumtionen av proteinpulver och tabletter med isoflavonoider och placebo skilde sig inte mellan grupperna. Följsamheten för



proteinpulvret var i genomsnitt 79 % och för tableterna 90 %. Halten isoflavonoider i serum mättes för att utvärdera om tableterna konsumerats.

När det gäller serumlipiderna sågs inget signifikant samspel mellan sojaprotein och isoflavonoider efter studietiden. Av studiedeltagarna kunde 49 % producera equol och hos dessa sågs en liten, men statistiskt signifikant förbättring i lipidkvoten från baseline till studiens avslut efter 12 månader.

### Studiekvalitet

Studiekvaliteten totalt sett i denna studie bedömdes som Låg till Medelhög.

Kvaliteten bedömdes från början lägre eftersom mycket information om studiens genomförande saknades i artikeln. Istället hänvisades ibland till Kenny AM et al, 2009 (36). Detta var en studie som tittade på effekten av isoflavonoider på benhälsa hos postmenopausala kvinnor. Vid närmare granskning framgick att det var samma population som studerades i de två studierna och bedömningen kunde göras att studien från 2013 var en post hoc.

Vid granskning av båda studierna får studien som ska kvalitetsbedömas (34) betyget låg till medelhög eftersom det fortfarande fanns oklarheter gällande följsamheten samt bortfallet. Det var svårt att läsa ut om följsamheten var acceptabel. Det saknades information om ifall baslinjevariablerna var balanserade för deltagare som avbröt och som fullföljde sitt deltagande, ifall bortfallet hanterades på ett lämpligt sätt samt om storleken på bortfallet var tillräckligt lågt, eftersom ingen powerberäkning var rapporterad.

Det fanns också tveksamhet kring om den analyserade populationen var lämplig för den fråga som var föremål för studien. Grupperna var inte heller helt lika, bland annat när det gäller intag av fett och mättat fett. Biverkningar och komplikationer verkade inte ha mätts på ett systematiskt sätt, samt det verkade saknas ett i förväg publicerat studieprotokoll.

### Sammanvägning av evidensstyrka

De fyra studiernas sammanvägda evidensstyrka bedömdes som Låg. Förtydligande av sammanvägningen finns redovisad i tabell 3.

Tabell 3. Evidensstyrka

	<i>LDL-kolesterol</i>
<b>Antal studier:</b>	4
<b>Studiedesign - Intern validitet:</b>	Inga begränsningar
<b>Överensstämmelse:</b>	Bekymmersam heterogenitet
<b>Studiepopulation – Extern validitet:</b>	Osäkerhet
<b>Oprecisa data:</b>	Vissa problem med precision
<b>Osäkert underlag:</b>	Inga problem
<b>Evidensstyrka:</b>	Låg (++)

## Diskussion

### Summering av huvudfynden

Fyra studier av typen RCT inkluderades, varav en bedömdes ha hög kvalitet (28), en medelhög-hög (23), en medelhög (32) och en låg-medelhög (34). Deltagarantalet skilde sig mellan 90 och 210 per studie och de pågick under 24 veckor till ett år. Deltagarna i tre av studierna var alla postmenopausala kvinnor (28, 32, 34) och en inkluderade både män och kvinnor (pre- och postmenopausala) (23).

På grund av studiernas heterogenitet blir evidensen låg för isoflavonoiders förmåga att sänka LDL-kolesterol. I tre av de fyra studierna ses ingen signifikant förändring av LDL-kolesterol, medan den fjärde visar signifikant sänkning. Detta är samtidigt studien med högst studiekvalitet, vilket gör det svårt att sammanväga dem.

I en studie (34), ses en signifikant sänkning i LDL-kolesterol i en subgruppsanalys på de deltagare som bedömts kunna producera equol. Detta skulle kunna ha betydelse vid behandling med isoflavonoider.

Samtliga studier gav deltagarna kostrekommendationer som bland annat innefattade restriktioner av sojaintaget. Detta kan ha inneburit en större förändring för deltagare i de kinesiska studierna eftersom konsumtionen av soja är större i Asien än i västerländska länder (7). Det hade varit av intresse om någon av de asiatiska studierna hade delgivit information om vad deltagarna ombads konsumera istället för soja. Om proteinintaget byts ut till animaliskt protein kan detta påverka fettkvaliteten och även LDL-kolesterol.

I en studie (23) gavs råd om att äta en kost med låg fett- och kolesterollhalt medan en annan studie(34) gav råd att minska fett och kolhydratintag endast till de deltagare som gick upp i vikt under studietiden. Däremot fick alla deltagare i denna studie (34) kostråd om att minska proteinintaget.

Deltagarna i studien med Squadrito F et al. (28) fick rådgivning om en medelhavsinspirerad kost, som motsvarade SNR vad gäller procentuell energifördelning och intag av kolesterol och fibrer. Dessutom fick de råd om fysisk aktivitet. En kost med mindre fett och kolesterol under 24 veckor till ett år skulle kunna ha en gynnsam effekt på blodfetterna, även utan ett intag av isoflavonoider. Dock har placebogruppen fått samma råd som interventionsgrupperna i alla studier.

En viktig aspekt att lyfta fram är sojabönans påverkan på den hållbara utvecklingen. I Asien, där konsumtionen av sojabönor är högre än i västvärlden, kommer en större andel av proteinintaget från vegetabiliska livsmedelskällor, vilket medför en mindre miljöpåverkan jämfört med livsmedelsvalen där konsumtionen av animaliska proteiner är en högre andel av kosten jämfört med de vegetabiliska proteinkällorna (7). Ett lägre intag av animaliska proteinkällor samt ett högre intag av vegetabiliska proteinkällor stämmer även in på de Svenska Näringsrekommendationerna.

Om konsumtionen av sojabönor skulle öka är det rimligt att anta att konsumtionen av animaliska proteinkällor skulle bli lägre i samma utsträckning. Då sojabönan ger ett mindre utsläpp av växthusgaser än animaliska proteinkällor både när det gäller produktion, transport samt lagring samtidigt som den kan ha positiva effekter på hälsan, är det en viktig synpunkt värd att ta hänsyn till (37).

Både artikel Ye YB. et al. (32) och Mangano K.M. et al. (34) är post hoc-studier och baserar därför sina fynd på siffror de har fått från en tidigare gjord studie. Dessa studier var designade för att undersöka isoflavonoiders effekt på förlust av benmassa. Det har påverkat urvalet av studiedeltagare, det kan även ha påverkat studieupplägget med kost- och motionsrekommendationer.

Rökning har visat sig minska effekten av vissa läkemedel på grund av en förändrad metabolism (38, 39), vilket skulle kunna innebära att även effekten av isoflavonoider har blivit mindre bland de rökande deltagarna jämfört med icke-rökande deltagares.

Studien av Qin Y. et al. (23) inkluderade ca 25 % rökare medan Mangano K.M. et al. (34) uppskattade att 15-20 % av deltagarna rökte. Artikeln av Ye YB. et al. (32) nämnde inget om rökning, vilket tolkas som att andelen rökare bland deltagarna motsvarar andelen rökare bland postmenopausala kvinnor i Kina. Squadrito F et al. (28) uteslöt i sin studie personer som rökte fler än 2 cigaretter om dagen. Detta skulle kunna vara en delförklaring till varför denna studie fick positivt resultat på LDL-kolesterol. I en studie från 2001 av Wangen KE et al. (40), som undersöker isoflavonoiders påverkan på LDL-kolesterol sågs en signifikant sänkning. Även i denna studie uteslöts rökare.

En meta-analys från Zhan S, et al. 2005 (41) visade att sojaprotein med isoflavonoider gav en större sänkning av kolesterolvärde på personer med hyperkolesterolemi än personer med lägre kolesterolvärden vid baseline. Kombinationen av sojaprotein med isoflavonoider undersöks i en av studierna (34) Studiedeltagarna i denna studie hade i genomsnitt ett normalt LDL-kolesterolvärde vid baseline, vilket kan förklara att det inte sågs någon signifikant sänkning av LDL.

Två av studierna (23, 34) utvärderade vilka av deltagarna som kunde producera equol. I en av dessa mättes produktion av equol kontinuerligt och en signifikant skillnad sågs i LDL vid studiens slut mellan de som kunde producera equol och de som inte kunde det. I den andra studien gjordes utvärderingen om vilka deltagare som kunde producera equol via urinprov endast vid baseline och i artikeln diskuteras att det hade varit bra med ett utvärderande även vid studiens slut. I denna studie sågs ingen signifikant skillnad i LDL bland de som kunde producera equol och de som inte kunde det. Med tanke på att fler individer som kan producera equol återfinns bland asiater än bland västerlänningar och asiater även är kända för att konsumera mer sojaprodukter än västerlänningar, skulle det vara intressant ifall fler kommande studier utvärderade equol-status även vid studiens slut, för att se om statusen kan påverkas via intag av isoflavonoider.

Mer forskning inom området behövs och förutom att mäta equol-status skulle ny forskning kunna undersöka sambandet mellan rökning och isoflavonoidintag. Generellt efterfrågas fler välgjorda studier inom området.

Det ses som en styrka att två av studierna är gjorda i Asien och två är gjorda i västvärlden eftersom sojakonsumtionen ser annorlunda ut och det kan därför bättre visa en helhetsbild.

### **Begränsningar i översiktsartikeln**

Avgränsning har gjorts till att omfatta endast artiklar publicerade från och med år 2011. Huvudskälet till detta är att ny metodik har kommit, där studietiden generellt sett är längre och fler deltagare ingår. Ofta användes förut crossover-design, vilket kan vara en fördel i vissa sammanhang, men det är svårt att genomföra med längre interventioner på t.ex. ett år. Det kan dock inte uteslutas att det har genomförts studier av hög kvalitet innan år 2011.

De fyra studier som inkluderades i översiktsartikeln hade alla olika studiedesign. Vilken eller vilka isoflavonoider samt i vilken mängd dessa studerades varierade mellan studierna. Studien av Squadrito F et al. (28), som såg en signifikant sänkning av LDL-nivån, tittade enbart på isoflavonoiden genistein, vilken bara delvis ingår i studien av Ye YB. et al. (32) och Mangano K.M. et al. (34) eller inte alls i studien av Qin Y et al (23). Även studiekvaliteten skilde sig åt.

## **Slutsatser**

Evidensen för att intag av kosttillskott med isoflavonoider från sojabönan har en sänkande effekt på LDL-kolesterol bedöms som Låg (++), se tabell 3. Rekommendationer om kosttillskott med isoflavonoider vid hyperkolesterolemi bör därför inte ges. De biverkningar som rapporteras bedöms dock som milda.

Fler studier behövs för att kunna utvärdera effekten av isoflavonoider på kolesterolvärde. Framtida forskning bör fokusera på att utföra större, välgjorda studier. Skillnaden i effekt vid hyperkolesterolemi eller normala kolesterolvärden vid baseline bör också analyseras.

## Referenser

1. Socialstyrelsen. Hjärt- och kärlsjukdomar vanligaste dödsorsaken [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2012 [updated 2012 July 26; cited 2014 February 21]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18779/2012-7-3.pdf>.
2. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009;302(4):412-23.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829-39.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
5. Kiae T. Definition of cardiovascular diseases: World Health Organization; 2013 [cited 2014 Mar 14]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2/definition-of-cardiovascular-diseases>.
6. Livsmedelsverket. Hjärt- och kärlsjukdom [Internet]. Livsmedelsverket; 2013 [updated 2013 March 15; cited 2014 March 03]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-naring/Maten-och-var-halsa/Hjart--och-karlsjukdom/>.
7. Gencil VB, Benjamin MM, Bahou SN, Khalil RA. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2012;12(2):149-74.
8. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):578-86.
9. Gooderham MH, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *The Journal of nutrition*. 1996;126(8):2000-6.
10. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomy & physiology*. New York :: McGraw-Hill Higher Education ;; 2008.
11. Lännergren J. *Fysiologi*. Lund: Studentlitteratur; 2007.
12. Jonsson L, Marklinder I, Nydahl M, Nylander A. *Livsmedelsvetenskap*. Lund: Studentlitteratur; 2007.
13. Eriksson M. *Blodfettrubbningar* Läkemedelsverket.se2009 [cited 2010]. Available from: <http://www.lakemedelsverket.se/upload/om->

lakemedelsverket/publikationer/lakemedelsboken/lakemedelsboken-hyperlinked-hadj/LB%202009-2010/E4-HJA-SL-kl.pdf.

14. Perk J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *European Heart Journal* 2012 [cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>.
15. What Your Cholesterol Levels Mean *American Heart Association* 2014 [cited 2014 Mar 28]. Available from: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/What-Your-Cholesterol-Levels-Mean\\_UCM\\_305562\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/What-Your-Cholesterol-Levels-Mean_UCM_305562_Article.jsp).
16. de Faire UA, Bo. Behandling av hyperlipidemi - nationella och internationella guidelines *www.lakemedelsverket.se* 2003 [cited 2014 March 10]. Available from: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/B\\_hyperlip2003.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/B_hyperlip2003.pdf).
17. SLV. Livsmedelsdatabasen 2014 [cited 2014 28 januari]. Available from: <http://www7.slv.se/Naringssok/Naringssammen.aspx?LivsmedelsId=888>.
18. Setchell KD, Zhao X, Jha P, Heubi JE, Brown NM. The pharmacokinetic behavior of the soy isoflavone metabolite S-(-)equol and its diastereoisomer R-(+)equol in healthy adults determined by using stable-isotope-labeled tracers. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(4):1029-37.
19. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63.
20. Xie Q, Bai Q, Zou LY, Zhang QY, Zhou Y, Chang H, et al. Genistein inhibits DNA methylation and increases expression of tumor suppressor genes in human breast cancer cells. *Genes, chromosomes & cancer*. 2014.
21. 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.
22. 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.
23. Qin Y, Shu F, Zeng Y, Meng X, Wang B, Diao L, et al. Daidzein supplementation decreases serum triglyceride and uric acid concentrations in hypercholesterolemic adults with the effect on triglycerides being greater in those with the GA compared with the GG genotype of ESR-beta RsaI. *The Journal of nutrition*. 2014;144(1):49-54.
24. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *The Journal of nutrition*. 2002;132(12):3577-84.
25. Hu M, Tomlinson B. Pharmacogenomics of lipid-lowering therapies. *Pharmacogenomics*. 2013;14(8):981-95.

26. FASS. Lipitor 2013 [cited 2014 Mar 28]. Available from: [http://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=aj4cL9IHJd3iPEWgGINzShVwLxOBnc4COb\\_QoydIUuo4zc1WILsN!671082509?0&docType&specId&userType&npId=19970417000031](http://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=aj4cL9IHJd3iPEWgGINzShVwLxOBnc4COb_QoydIUuo4zc1WILsN!671082509?0&docType&specId&userType&npId=19970417000031).
27. EHN. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention 2011 [cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.ehnheart.org/publications/publications/publication/521-diet-physical-activity-and-cardiovascular-disease-prevention.html>.
28. Squadrito F, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, et al. Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(8):3366-74.
29. Kim J, Lee H, Lee O, Lee KH, Lee YB, Young KD, et al. Isoflavone supplementation influenced levels of triglyceride and luteinizing hormone in Korean postmenopausal women. *Archives of pharmacal research*. 2013;36(3):306-13.
30. Rebholz CM, Reynolds K, Wofford MR, Chen J, Kelly TN, Mei H, et al. Effect of soybean protein on novel cardiovascular disease risk factors: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(1):58-63.
31. Yang TS, Wang SY, Yang YC, Su CH, Lee FK, Chen SC, et al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2012;51(2):229-35.
32. Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY, Lu W, Liao HF, Verbruggen M, et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(7):791-8.
33. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho YP. The effects of isoflavones combined with soy protein on lipid profiles, C-reactive protein and cardiovascular risk among postmenopausal Chinese women. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2012;22(9):712-9.
34. Mangano KM, Hutchins-Wiese HL, Kenny AM, Walsh SJ, Abourizk RH, Bruno RS, et al. Soy proteins and isoflavones reduce interleukin-6 but not serum lipids in older women: a randomized controlled trial. *Nutrition research (New York, NY)*. 2013;33(12):1026-33.
35. Wong JMW, Kendall CWC, Marchie A, Liu Z, Vidgen E, Holmes C, et al. Equol status and blood lipid profile in hyperlipidemia after consumption of diets containing soy foods. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95(3):564-71.
36. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, et al. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(1):234-42.
37. SLV. Kött – nöt, lamm, gris och kyckling: SLV; 2013 [cited 2013 November 19]. Available from: <http://www.slv.se/sv/grupp1/Mat-och-miljo/Miljosmarta-matval/Kott--not-lamm-gris-och-kyckling/>.
38. Kroon LA. Drug interactions with smoking. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2007;64(18):1917-21.

39. Molden E, Spigset O. [Tobacco smoking and drug interactions]. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2009;129(7):632-3.
40. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;73(2):225-31.
41. 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.