

Effekt av sojaisoflavoner på blodtryck hos postmenopausala kvinnor

- En systematisk översiktsartikel

Cecilia Assarsson & Camilla Hansson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Andrea Mikkelsen
Examinator: Anna Winkvist
2017-05-23

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Effekt av sojaisoflavoner på blodtryck hos postmenopausala kvinnor
Författare:	Cecilia Assarsson & Camilla Hansson
Handledare:	Andrea Mikkelsen
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2017-05-23

Bakgrund: Under klimakteriet minskar successivt produktionen av östrogen hos kvinnor. Det ökar risken att drabbas av hypertoni vilket är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Eftersom hormonbehandling kan öka risken för bröstcancer finns ett intresse för sojaisoflavoner då de har östrogenliknande egenskaper.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för effekten av supplementering med sojaisoflavoner på blodtryck hos postmenopausala kvinnor.

Sökväg: Litteratursökningar av originalartiklar gjordes i två databaser, PubMed och Scopus, för att täcka så mycket som möjligt av det befintliga vetenskapliga underlaget för frågeställningen. Följande sökord och MeSH-termer användes: *blood pressure, hypertension, soy isoflavones, isoflavone supplement, phytoestrogens, menopause, postmenopause, postmenopausal women* och *climacteric*.

Urvalskriterier: Inklusionskriterierna var randomiserade kontrollerade studier (RCT) på engelska eller svenska, postmenopausala kvinnor med utebliven menstruation i minst tolv månader och studier som undersökte sojaisoflavoners effekt på blodtryck. Exklusionskriterierna var sjukdomstillstånd utöver obehandlad hypertoni och kombinationsbehandling. Effektmått var systoliskt och diastoliskt blodtryck.

Datinsamling och analys: Fem studier inkluderades och granskades sedan utifrån SBU:s mall för randomiserade studier. Evidensgradering av effektmåtten gjordes enligt GRADE.

Resultat: Fyra av studierna visade inte på någon sänkning av SBP i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. Endast en studie visade på en signifikant sänkning av SBP. För effektmått DBP fanns ingen signifikant skillnad mellan intervention och kontroll i samtliga studier.

Slutsats: Det finns måttlig (+++) evidens för att supplementering med sojaisoflavoner inte sänker SBP hos postmenopausala kvinnor. Gällande supplementering med sojaisoflavoner på DBP är evidensstyrkan hög (++++) för att det inte finns någon sänkande effekt på blodtryck.

Nyckelord: Blodtryck, hypertoni, sojaisoflavoner, fytoöstrogener, menopaus, postmenopausala kvinnor

Abstract

Title: The Effect of Soy Isoflavones on Blood Pressure in Postmenopausal Women
Author: Cecilia Assarsson & Camilla Hansson
Supervisor: Andrea Mikkelsen
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: May 23, 2017

Background: During menopause the production of estrogen in women gradually decreases. This increases the risk of hypertension which in turn can cause cardiovascular disease. Hormone replacement therapy has been shown to cause breast cancer which has sparked an interest in soy isoflavones and their estrogen like properties.

Objective: The objective of this systematic review was to examine the scientific evidence regarding the effect of supplementation with soy isoflavones on blood pressure in postmenopausal women.

Search strategy: Searches were conducted in two data bases, PubMed and Scopus, to cover as much as possible of the existing scientific evidence that was relevant for the objective. Following words and MeSH terms were used: *blood pressure, hypertension, soy isoflavones, isoflavone supplement, menopause, postmenopause, postmenopausal women* and *climacteric*.

Selection criteria: Inclusion criteria were randomized controlled trials in English or Swedish, postmenopausal women whose last menstruation occurred at least twelve months prior and studies examining the effect of soy isoflavones on blood pressure. Exclusion criteria were diseases other than untreated hypertension and combination therapy. The outcome measures were systolic and diastolic blood pressure.

Data collection and analysis: Five studies were included and critically reviewed with SBU's guide for randomized studies. Grading of the evidence were made according to GRADE.

Main results: Four of the studies did not show a decrease in SBP in the intervention groups compared to the control groups. Only one study showed a significant decrease in SBP. For the outcome measure DBP there was no significant difference between the intervention and control group in either of the studies.

Conclusions: There is moderate (+++) evidence that supplementation with soy isoflavones does not lower SBP in postmenopausal women. Regarding supplementation with soy isoflavones on DBP, there is strong (+++++) evidence that it does not have any lowering effect on blood pressure.

Keywords: blood pressure, hypertension, soy isoflavones, phytoestrogens, menopause, postmenopausal women

Förkortningar

DBP	Diastolic Blood Pressure (diastoliskt blodtryck)
FBF	Forearm Blood Flow (blodflöde i underarm)
FMD	Flow-Mediated Dilation (flödesmedierad dilation)
FSH	Follicle-Stimulating Hormone (follikelstimulerande hormon)
GMO	Genetically Modified Organism (genmanipulerad gröda)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
LDL	Low Density Lipoprotein (LDL-kolesterol)
LH	Luteinizing Hormone (luteiniserande hormon)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomiserad kontrollerad studie)
ROS	Reactive Oxygen Species (reaktiva syreradikaler)
SBP	Systolic Blood Pressure (systoliskt blodtryck)
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
WHO	World Health Organization (Världshälsoorganisationen)

Ordförklaringar

Affinitet	Bindningsförmåga
Agonist	Stimulerar aktivitet i kroppens receptorer
Antagonist	Motverkar agonist genom att binda till kroppens receptorer
Endogen	Bildas inuti kroppen
Hypertoni	Högt blodtryck
Klimakteriet	Åren innan och efter menopaus
Menopaus	Upphörande av menstruation
Postmenopaus	Uppehåll av menstruation i minst tolv månader
Sfygmomanometer	Blodtrycksmätare som består av en uppblåsbar manschett och en tryckmätare
Snowballing	Efter genomförd datasökning gå igenom referenslistor för att hitta ytterligare relevanta artiklar
Wash out	Period utan intervention/placebo i crossover-studier

Innehållsförteckning

Introduktion	6
Menopaus/klimakteriet	6
Hjärt-kärlsjukdomar	6
Hypertoni hos postmenopausala kvinnor	7
Sojaböner och isoflavoner	7
Sojaisoflavoner och blodtryck	8
Problemformulering	8
Syfte	8
Frågeställning	8
Metod	9
Inklusions- och exklusionskriterier	9
Datainsamlingsmetod	9
Databearbetning	10
Granskning av relevans och kvalitet	11
Resultat	12
Enskilda studiers kvalitet	12
Han et al. 2002, Brasilien	12
Wong et al. 2012, USA	13
Sathyapalan et al. 2017, Storbritannien	14
Hallund et al. 2006, Danmark	15
Simons et al. 2000, Australien	16
Evidensgradering	17
Diskussion	18
Metoddiskussion	18
Resultatdiskussion	19
Hälso- och miljöperspektiv	21
Jämställdhetsperspektiv	22
Slutsats	23
Referenser	24
Bilaga 1	27
Bilaga 2	28
Bilaga 3	29

Introduktion

Intresset för sojaisoflavoner, en komponent i sojabönan, och dess effekt på symtom under klimakteriet har ökat som ett alternativ till traditionell östrogenbehandling. Under klimakteriet minskar successivt produktionen av östrogen hos kvinnor. Det ökar risken att drabbas av hypertoni vilket är en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Då sojaisoflavoner har östrogenliknande egenskaper tros de kunna ha en sänkande effekt på blodtryck.

Menopaus/klimakteriet

Klimakteriet eller övergångsåldern utgör den period i livet när äggstockarna hos kvinnor, mellan 40 och 55 år, gradvis minskar sin hormonproduktion. I detta förlopp är det den sista menstruationen som kallas menopaus (1). Den minskade produktionen av östrogen kan bidra till att kvinnor löper större risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar efter menopaus (2). Genomsnittsåldern för menopaus i Sverige och i övriga västvärlden är omkring 51 år och cirka 65 000 svenska kvinnor passerar menopaus varje år (1). Klimakteriet är inte detsamma som menopaus, utan utgör en tidsperiod på tio till femton år då kvinnans kropp anpassar sig till de nya hormonförändringarna, bland annat att kvinnans produktion av östrogen gradvis upphör (3). Besvär som kan uppkomma under klimakteriet är värmevallningar, svettningar samt torrhet och klåda i underlivet (1). Behandling med hormoner som östrogen och/eller progesteron är idag den vanligaste behandlingen för kvinnor med klimakteriebesvär. Hormonbehandling har dock visat sig kunna orsaka negativa hälsoutfall då risken att insjukna i bröstcancer ökar med behandlingstidens längd (4). Dessutom är risken två till tre gånger större att utveckla blodpropp under de första åren av behandling med hormoner (1). Riskerna med hormonbehandling har medfört ett ökat intresse för alternativ behandling världen över (5).

Hjärt-kärlsjukdomar

Hjärt-kärlsjukdomar är den främsta dödsorsaken bland kvinnor och män i världen. Fler människor dör årligen av hjärt-kärlsjukdomar än någon annan sjukdom och ungefär 17,5 miljoner människor dog under 2012 (6). Hjärt-kärlsjukdom är den vanligaste dödsorsaken för äldre kvinnor (> 60 år) globalt sett och utgör 46 % av dödsfallen (7). Även i Sverige är den vanligaste dödsorsaken, för både kvinnor och män, hjärt-kärlsjukdom som orsakade 37 % respektive 36 % av dödsfallen år 2014 (8).

Hypertoni är den mest betydande riskfaktorn till hjärt-kärlsjukdom som går att förebygga genom ändrade livsstilsvanor som att sluta röka, äta hälsosamt, bli fysiskt aktiv och minska mängden alkohol (9). Tillståndet innebär att blodkärlen har ett konstant högre tryck och ju högre tryck i blodkärlen desto hårdare måste hjärtat arbeta för att pumpa blod (10). Normalt blodtryck hos vuxna definieras som systoliskt blodtryck (SBP) 120 mm Hg och diastoliskt blodtryck (DBP) 80 mm Hg. När SBP är 140 mm Hg eller högre och/eller DBP är 90 mm Hg eller högre bedöms blodtrycket vara högt (se bilaga 1). De flesta människor med hypertoni har inga symtom, varför högt blodtryck är känt som *'the silent killer'* (9). Dokumenterade observationer hos personer med högt blodtryck har visat på ett dysfunktionellt endotel, vilket huvudsakligen beror på en överproduktion av reaktiva syreradikaler (ROS) som leder till ökad oxidativ stress. Endotelet är det inre lagret i kärlväggen och består av ett glatt lager med celler. Ett friskt endotel utgör en viktig del i bibehållandet av elasticiteten i kärlen samt förhindrandet av trombos. Mekanismen bakom endotelets egenskaper är bland annat produktionen av kväveoxid som har kärlvidgande egenskaper (11).

Globalt sett led 22 % av vuxna över 18 år av hypertoni år 2014. Förekomsten av hypertoni i Europa under 2008 var 38 respektive 44 % bland kvinnor och män över 25 år (10, 12). Enligt de senaste siffrorna från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) lider 1,8 miljoner svenskar av högt blodtryck, varav 36 % är 70 år eller äldre (13). För en del människor kan ändrade livsstilsvanor vara tillräckligt för att kontrollera blodtrycket, men för andra räcker inte detta utan läkemedelsbehandling krävs (9). Vilken behandling som ges beror på graden av hypertoni i kombination med eventuella riskfaktorer (se bilaga 2) (14). Enligt en rapport från Världshälsoorganisationen (WHO) kan en sänkning med 10 mm Hg i blodtryck minska insjuknande i hjärt-kärlsjukdom med 22 % och stroke med 41 % (12). Även en mindre sänkning av blodtrycket i en population har visat på hälsovinster, då American Heart Association rapporterat att en sänkning av SBP med endast 3 mm Hg kan minska risken att dö i stroke med 8 % och i hjärt-kärlsjukdom med 5 % (15).

Hypertoni hos postmenopausala kvinnor

Enligt en översiktsartikel av Maas et al. (16), där kvinnors hälsa med fokus på hypertoni undersöktes, utvecklar cirka 30-50 % hypertoni före 60 års ålder. Högt blodtryck är den främsta riskfaktorn för hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor under de första postmenopausala åren och ett förhöjt blodtryck är även starkt kopplat till utvecklandet av diabetes typ 2 hos postmenopausala kvinnor. Hypertonin kan ge upphov till en rad symtom som är förknippade med klimakteriet, som huvudvärk, ospecifika bröstsmärtor, sömnproblem och värmevallningar (16).

Den åldersrelaterade ökningen i blodtryck hänger huvudsakligen ihop med att blodkärlen blir stelare och styvare samt utvecklandet av ateroskleros i kärlväggarna. SBP höjs dock snabbare hos åldrande kvinnor än hos män och detta kan vara relaterat till klimakteriets hormonförändringar. Östrogen har visat sig ha en skyddande effekt på blodkärlen och den sjunkande produktionen av östrogen under klimakteriet ökar risken för hypertoni (16, 17). Det finns ämnen, till exempel i sojabönan, som liknar östrogen till strukturen och som tros kunna ge samma skyddande effekt vilket lett till ett ökat intresse för alternativ till hormonbehandling (18).

Sojabönor och isoflavoner

Sojabönor har odlats och konsumerats i hundratals år för dess höga proteininnehåll, goda fettkvalitet och fiberinnehåll (19). Sojabönor innehåller även det bioaktiva ämnet isoflavoner, främst genistein och daidzein. Isoflavoner, som även finns i rödklöver och linser, tillhör gruppen fytoöstrogener, ett växtbaserat ämne som liknar kroppens eget hormon östrogen, och kan därför förväntas ha östrogenliknande effekter som till exempel vidgande av blodkärl (18). Fytoöstrogener binder till kroppens östrogenreceptorer och kan därigenom agera agonist i vävnader där östrogen är betydelsefullt som i hjärna, ben och kärl, samt antagonist i reproduktionsvävnad som bröst och prostata och förhindra tillväxt av cancerceller (20). Isoflavoner har 100-1000 gånger mindre affinitet till receptorerna än endogent östrogen men cirkulerar i plasma med mer än 1000 gånger högre koncentration och bör således ha signifikanta fysiologiska effekter (21). Isoflavonen daidzein kan omvandlas med hjälp av bakterier i mag-tarmkanalen till den aktiva metaboliten equol som har större affinitet för östrogenreceptorerna i kroppen än daidzein. Forskning har visat att inte alla människor kan omvandla daidzein till equol och därför används uttrycken 'equolproducent' och 'icke-equolproducent'. Det diskuteras i hög grad om en förmåga att producera equol behövs för att uppnå någon effekt av sojaisoflavoner (22).

Sojaisoflavoner och blodtryck

Det underlag av studier på sojaisoflavoners effekt på blodtryck som finns idag är tvetydigt och det råder stor osäkerhet om vilka slutsatser som kan dras i ämnet. En metaanalys med elva randomiserade och kontrollerade studier av Liu et al. (23) visade att sojaprotein tillsammans med isoflavoner kunde sänka SBP med 2,5 mm Hg och DBP med 1,5 mm Hg. Både män och kvinnor deltog i sju av studierna, enbart kvinnor i tre och endast män i en studie. Studierna som inkluderades var dock heterogena och bland annat visade en subgruppsanalys att sojaprotein och isoflavoner hade större effekt på blodtrycket hos de med hypertoni. Det fanns ingen signifikant skillnad i blodtryck mellan grupperna i den subgruppsanalys som gjordes på deltagare med normalt blodtryck. Det var oklart om blodtryckssänkningen hos de med hypertoni berodde på sojaproteinet, sojaisoflavonerna eller en kombination av båda. Det fanns inte heller någon könsskillnad avseende effekten av sojaprotein och isoflavoner på blodtrycket och därmed kan resultatet appliceras på både män och kvinnor (23).

I en systematisk översiktsartikel från 2010 av Taku et al. (24) inkluderades 14 randomiserade kontrollerade studier (två studier med män och kvinnor, resterande med endast kvinnor) där sojaisoflavoners effekt på blodtryck hos vuxna personer med normalt och högt normalt blodtryck undersöktes. Resultatet visade en signifikant sänkning av SBP med 1,92 mm Hg medan DBP inte förändrades signifikant. En systematisk översiktsartikel och metaanalys av Garcia Garcia et al. (25) visade däremot inte på någon signifikant sänkning av varken SBP eller DBP. I översikten inkluderades 71 studier (både kvinnor och män representerade), där effekten av sojaprotein och/eller isoflavoner på blodtryck hos vuxna personer med normalt blodtryck eller hypertoni undersöktes.

Problemformulering

Det har gjorts flertalet studier och metaanalyser på sojaisoflavoners effekt på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (21, 23-25). Intresset är stort inom området postmenopausala kvinnor och hur risken för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom kan minskas med hjälp av sojaisoflavoner (26). Det saknas i nuläget en samlad konsensus kring evidensen för om sojaisoflavoner påverkar blodtrycket hos postmenopausala kvinnor. Då det även råder osäkerhet kring om det är enbart sojaisoflavoner eller en kombination av både sojaprotein och sojaisoflavoner som skulle ge effekt, har vi valt att avgränsa vår systematiska översikt till att endast titta på sojaisoflavoner.

Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för effekten av supplementering med sojaisoflavoner på blodtryck hos postmenopausala kvinnor.

Frågeställning

Kan supplementering med sojaisoflavoner sänka blodtrycket hos postmenopausala kvinnor?

Metod

En systematisk litteratursökning gjordes för att hitta relevanta studier till gällande frågeställning. Det vetenskapliga underlaget som inkluderades granskades sedan utifrån GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE är ett internationellt utvecklat graderingssystem för att klassificera styrkan på det vetenskapliga underlaget och bygger på en fyrgradig skala; starkt (++++), måttligt starkt (+++), begränsat (++) och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag (27).

Inklusions- och exklusionskriterier

Artiklarna som inkluderades i denna översikt skulle vara RCT på engelska eller svenska. Studiedeltagarna var kvinnor som skulle ha genomgått menopaus, det vill säga haft uppehåll av menstruationen i minst tolv månader. Utfallsmåttet för denna systematiska översiktsartikel var blodtryck, SBP och DBP, och studier med blodtryck som primärt eller sekundärt utfallsmått inkluderades. Studier med deltagare som hade normalt blodtryck eller obehandlad hypertoni, men i övrigt ansågs friska, inkluderades medan de studier som hade för avsikt att studera en population med andra sjukdomstillstånd exkluderades. Endast studier där effekten av sojaisoflavoner studerades inkluderades för att få en så enhetlig intervention som möjligt. Studier där interventionsgruppen fick sojaprotein och isoflavoner och kontrollgruppen tilldelades isoflavonfritt sojaprotein accepterades då det var isoflavonernas effekt som undersöktes även här. Följaktligen exkluderades studier där deltagarna fick sojabaserade livsmedel eller där syftet var att undersöka sojaproteins effekt i kombination med isoflavoner. Även intervention med sojaisoflavoner i kombination med annan behandling, som till exempel lågkalorikost eller träning, exkluderades.

Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus (se tabell 1). Sökningarna genomfördes med olika kombinationer av sökord och MeSH-termer tillsammans med funktionerna AND och OR i syfte att hitta alla för översiktsartikeln intressanta studier. I PubMed användes avgränsningarna *RCT*, *Humans* och *English*. I Scopus avgränsades sökningarna till *Articles*, *Human* och *English*. En kompletterande sökning gjordes sedan i PubMed utan *RCT* och *Human* som avgränsning för att säkerställa att artiklar som inte hamnat under korrekt kategori inte missades. Tidigare publicerade översiktsartiklar i ämnet söktes även efter i The Cochrane Library utan resultat.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

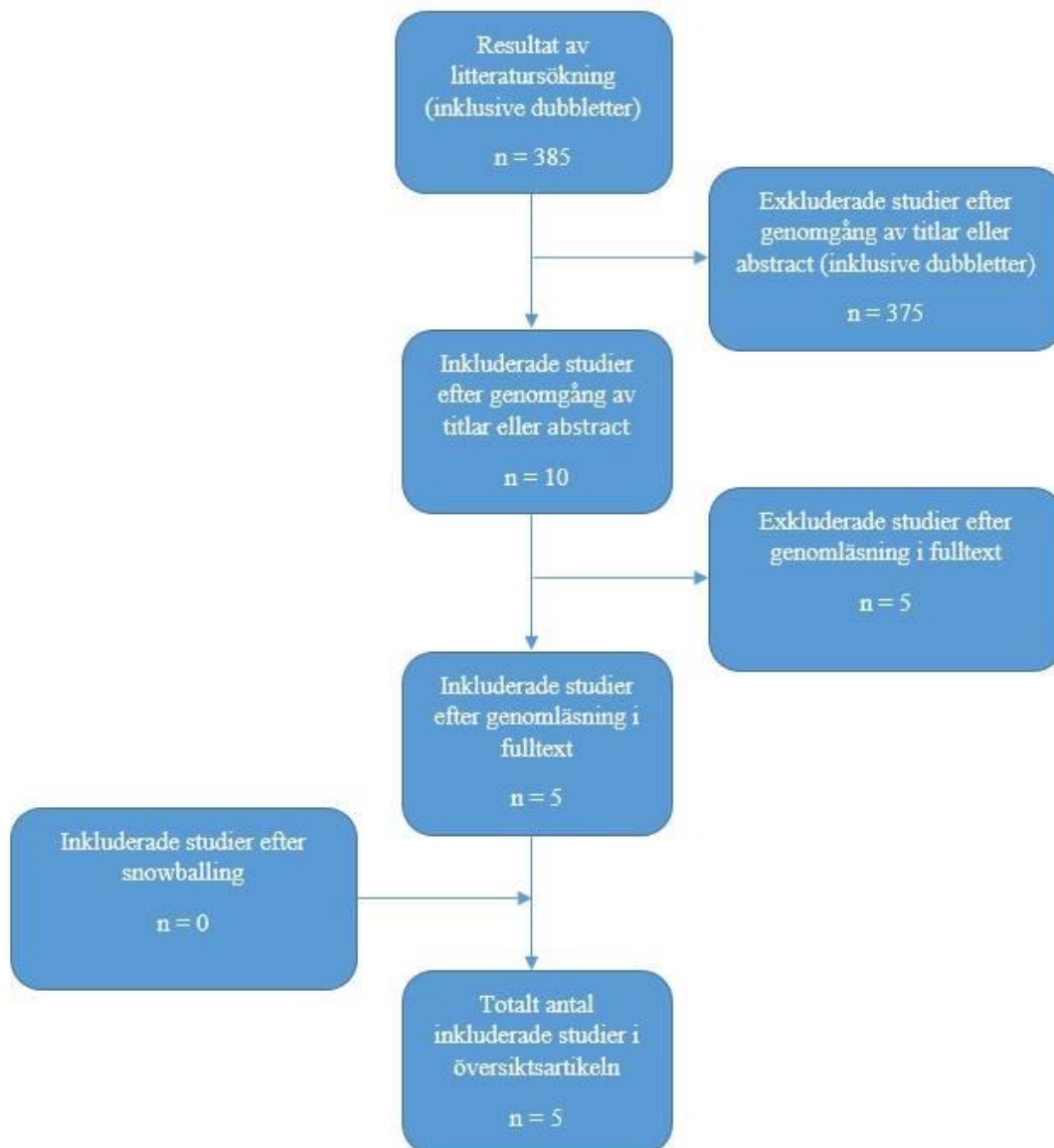
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2017-03-13	(blood pressure OR hypertension) AND (soy isoflavones OR phytoestrogens OR isoflavone supplement) AND (menopause OR postmenopause OR climacteric)	RCT, Humans, English, Swedish	46	3	Simons et al. (28), Wong et al. (29), Han et al. (30)
2	PubMed	2017-03-13	(blood pressure OR hypertension) AND (soya isoflavones OR soy isoflavones OR phytoestrogens OR isoflavone supplement) AND (menopause OR postmenopause OR climacteric OR postmenopausal women)	RCT, Humans, English, Swedish	51	4 (3)	Simons et al. (24), Wong et al. (25), Han et al. (26), Hallund et al. (31)
3	Scopus	2017-03-13	("blood pressure" OR hypertension) AND ("soy isoflavones" OR phytoestrogens OR "isoflavone supplement") AND (menopause OR postmenopause OR climacteric)	Article, Human, English	59	1 (1)	Simons et al. (24)
4	Scopus	2017-03-13	("blood pressure" OR hypertension) AND ("soya isoflavones" OR "soy isoflavones" OR phytoestrogens OR "isoflavone supplement") AND (menopause OR postmenopause OR climacteric OR "postmenopausal women")	Article, Human, English	62	2 (2)	Simons et al. (24), Hallund et al. (27)
5	Scopus	2017-03-13	("blood pressure" OR hypertension) AND ("soy isoflavones" OR "soya isoflavones" OR "soy isoflavone" OR "soya isoflavone" OR phytoestrogens OR "isoflavone supplement") AND (menopause OR postmenopause OR climacteric)	Article, Human, English	65	4 (4)	Simons et al. (24), Wong et al. (25), Han et al. (26), Hallund et al. (27)
6	PubMed	2017-03-14	(blood pressure OR hypertension) AND (soya isoflavones OR soy isoflavones OR phytoestrogens OR isoflavone supplement) AND (menopause OR postmenopause OR climacteric OR postmenopausal women)	English, Swedish	102	5 (4)	Simons et al. (24), Wong et al. (25), Han et al. (26), Hallund et al. (27), Sathyapalan et al. (32)
Totalt antal studier:					385	5	

* Dubletter redovisas inom parentes ()

Databearbetning

Litteratursökningarna i PubMed och Scopus resulterade sammanlagt i 385 träffar inklusive dubletter. En första genomgång av sökträffarna gjordes enskilt av författarna för att sälla bort de titlar eller abstract som var irrelevanta för aktuell frågeställning. Det återstod tio artiklar efter genomgången som gemensamt lästes i fulltext för att kunna bedöma relevans. Fem artiklar föll bort då de inte uppfyllde inklusions- och exklusionskriterierna (se bilaga 3). En sökning enligt snowballing-metoden gjordes i de utvalda artiklarnas referenslistor utan att

hitta ytterligare artiklar av betydelse. Slutligen kvarstod fem artiklar som uppfyllde kriterierna och som gick vidare till kvalitetsgranskning (se figur 1 för beskrivning).



Figur 1. Flödesschema över databearbetning.

Granskning av relevans och kvalitet

De kvarvarande fem studierna granskades med hjälp av SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (33). En första granskning gjordes enskilt av författarna för att sedan tillsammans komma fram till en gemensam bedömning. Artiklarna granskades med hänsyn till selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- samt intressekonfliktsbias och bedömdes sedan ha antingen hög, medelhög eller låg studie kvalitet.

En sammanvägning av evidensen för de valda utfallsmåtten, SBP och DBP, gjordes enligt GRADE med hjälp av Göteborgs universitets *Sammanfattande evidensformulär* där evidensstyrkan graderades till hög (++++), medelhög (+++), låg (++) eller mycket låg (+) (34).

Resultat

Översiktsartikeln bygger på en granskning av fem randomiserade kontrollerade studiers resultat.

Enskilda studiers kvalitet

Nedan sammanfattas de inkluderade studierna och kvalitetsbedömningarna som även redovisas i tabell 2.

Han et al. 2002, Brasilien (30)

Benefits of Soy Isoflavone Therapeutic Regimen on Menopausal Symptoms

Syftet var att undersöka om sojaisoflavoner kunde förbättra klimakteriebesvär samt att analysera interventionens effekt på kardiovaskulära riskfaktorer.

Studiepopulationen bestod av kvinnor i 45-55 årsåldern med uppehåll av menstruation i minst tolv månader. Deltagarna fick inte använda kolesterolsänkande medicin, diabetesbehandlande medicin, sojabaserade livsmedel eller naturläkemedel. Kvinnorna skulle i övrigt vara friska, därav exkluderades kvinnor som haft en historia av okontrollerad hypertoni, stroke eller cancer under de senaste fem åren samt om de haft hjärtinfarkt. Deltagarna skulle vara drabbade av värmevallningar, ha en intakt livmoder, nivån av follikelstimulerande hormon (FSH) i blodet skulle ligga över 25 U/L och östrogennivån skulle vara under 20 pg/ml.

Studien var randomiserad och dubbelblindad med parallell design där deltagarna delades in i två lika stora grupper. Totalt medverkade 82 kvinnor, varav 80 slutförde (n=40 i varje grupp), och interventionen pågick under fyra månader. Deltagarna tilldelades antingen en kapsel att ta tre gånger per dag innehållande 50,3 mg sojaprotein och 33,3 mg isoflavoner (totalt 100 mg isoflavoner) eller en kapsel med placebo tre gånger per dag innehållande 50,3 mg sojaprotein utan isoflavoner.

Vid första besöket utfördes en screening där kvinnorna fick svara på frågor angående sina klimakteriebesvär. Blodprover togs efter tolv timmars fasta för att kunna mäta FSH, luteiniserande hormon (LH), 17β -estradiol, blodglukos, kolesterol och triglycerider. Vid baseline, en månad efter screeningbesöket, mättes längd och vikt för att fastställa BMI samt blodtryck som mättes sittandes med en sfygmomanometer efter fem minuters vila.

Resultat

Efter studiens slut fanns ingen signifikant skillnad i blodtryck mellan intervention och placebo. Däremot visade studien en signifikant sänkning av LDL-kolesterol (low density lipoprotein) och en signifikant förbättring av klimakteriebesvären, bland annat värmevallningar, hos de kvinnor som fick sojaisoflavoner. Inga biverkningar rapporterades.

Studiekvalitet: Hög till medelhög

Kvalitetsbedömning

Studien bedömdes ha låg till medelhög risk för bias. Det förekom framförallt en högre risk för intressekonfliktbias då det inte framkom i studien om det förelåg intressekonflikter hos författarna eller genom deras finansiering. För rapporteringsbias fanns det oklarheter gällande utfallsmåtten då det inte gick att urskilja vilka som var primära respektive sekundära. Studien

försvagades även av det inte fanns något rapporterat gällande följsamheten och hur de kontrollerat för detta.

Wong et al. 2012, USA (29)

Effect of Soy Isoflavone Supplementation on Nitric Oxide Metabolism and Blood Pressure in Menopausal Women

Syftet med studien var dels att undersöka om sojaisoflavoner kan stimulera kväveoxid-syntesen samt titta på effekten av isoflavoner på blodflödet i underarmen (FBF), flödesmedierad dilatation (FMD), arteriell styvhet och 24-timmars ambulatoriskt blodtryck hos postmenopausala kvinnor.

Studiepopulationen var postmenopausala kvinnor, 40-60 år, med ett BMI <30 och högt normalt blodtryck (SBP/DBP: 130-139 mm Hg/85-89 mm Hg). Kvinnorna skulle haft uppehåll av menstruation i minst tolv månader och en nivå av FSH i serum över 30 IU/mL. Deltagarna exkluderades om de hade en historia av cancer och/eller nuvarande lever-, njur-, gallblåse-, eller hjärtsjukdom samt om de fick hormonbehandling, tog blodtrycksmedicin eller andra mediciner/naturläkemedel kända för att bland annat påverka blodtrycket.

Studien var randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad med parallell design där totalt 24 kvinnor deltog, tolv stycken i varje grupp. Interventionen varade i sex veckor och innebar att sojaisoflavongruppen fick två kapslar, innehållande 40 mg isoflavoner per kapsel, att ta varje morgon och kväll (totalt 80 mg isoflavoner). Placebogruppen fick två likadana kapslar utan isoflavoner att ta morgon och kväll.

Studien bestod av två screeningsbesök med en veckas mellanrum samt mätningar vid baseline och vid studiens slut efter sex veckor. Vid screeningtillfällena togs blodprover efter en natts fasta och blodtrycket mättes med en sfygmomanometer. Mätningen av blodtryck gjordes tre gånger i liggande position, tre gånger sittandes och tre gånger ståendes med två minuters vila mellan varje mätning. För mätning av ambulatoriskt blodtryck användes en manschett som mätte blodtrycket var tjugonde minut under dagen och var trettionde minut under natten. För att resultatet skulle kunna användas i studien behövde minst 80 % av mätningarna och minst en mätning per timme vara giltig.

Resultat

Efter sex veckors intervention visade studien ingen signifikant effekt på varken blodtryck, kväveoxidsyntes, FBF eller FMD. Det var ett för litet antal equol-producerande deltagare i studien för att kunna fastställa om förekomsten av equol skulle kunna ha påverkat resultatet. Gällande eventuella biverkningar fanns inget rapporterat i studien.

Studiekvalitet: Hög

Kvalitetsbedömning

Studien bedömdes ha låg risk för bias. Det förekom inga bortfall bland deltagarna och blindningen var utförd på ett adekvat sätt. Grupperna var sammansatta på ett likartat sätt och följsamheten till interventionen var hög. Det förekom inga intressekonflikter hos författarna och studien hade oberoende finansiering.

Sathyapalan et al. 2017, Storbritannien (32)

Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial

Syftet med studien var primärt att titta på effekten av sojaisoflavoner på markörer för benresorption och benbildning samt sekundärt titta på förändringar i kardiovaskulära riskfaktorer inkluderande insulinresistens, blodtryck och lipidprofil samt mäta förändringar i sköldkörtelfunktion.

Studiepopulationen bestod av kvinnor där menstruationen uteblivit i minst tolv månader och vars FSH-nivåer skulle vara högre än 20 mU/L. Dessutom skulle kvinnorna befinna sig inom två år efter menopaus då benresorptionen är som störst. Kvinnor som tog mediciner som kunde interagera med benmineralomsättningen eller som stod på hormonterapi behandling exkluderades. Vidare uteslöts också de deltagare med lever- och njursjukdom, sojaallergi samt de som stått på antibiotika under de senaste tre månaderna. Interventionen krävde också 75 % följsamhet för att resultatet skulle inkluderas.

Studien var randomiserad och dubbelblindad med parallell design. Totalt inkluderades 200 kvinnor, varav 120 stycken fullföljde studien som varade i sex månader. Studiegrupperna var lika stora, n=60 i varje, och jämförbara vid baseline. Deltagarna i interventionsgruppen (SPI) tilldelades bars att ta två gånger per dag innehållande 7,5 g sojaprotein och 33 mg sojaisoflavoner per bar (totalt 66 mg isoflavoner) medan kontrollgruppen (SP) tilldelades likadana bars att ta två gånger per dag som endast innehöll 7,5 g sojaprotein per bar.

Mätningar och undersökningar utfördes vid baseline och efter tre respektive sex månader. Blodtrycket mättes två gånger på höger arm i höjd med hjärtat med en minut mellan varje mätning efter att deltagarna fått sitta stilla och tysta i minst fem minuter. För 95 % power och 5 % signifikans krävdes 100 deltagare per grupp med ett inkluderat bortfall på 40 %.

Resultat

Efter sex månader visade studien en signifikant sänkning av SBP med 3,2 mm Hg i SPI-gruppen och även skillnaden mellan grupperna var signifikant med -2,5 mm Hg. Inga signifikanta skillnader fanns på DBP, fastglukos, insulinresistens eller lipidprofil mellan grupperna. Däremot sjönk markörerna för benresorption signifikant i SPI-gruppen jämfört med SP-gruppen. Två kvinnor, en i interventions- och en i kontrollgruppen fick en menstruationsliknande blödning, i övrigt rapporterades det inte om några fler biverkningar. Däremot ökade koncentrationen av sköldkörtelstimulerande hormon signifikant från start till tre månader. Från tre till sex månader var förändringen inte signifikant.

Studiekvalitet: Hög till medelhög

Kvalitetsbedömning

Studien bedömdes ha låg till medelhög risk för bias. Det förelåg framförallt högre risk för rapporteringsbias då författarna till studien inte redovisade alla i studieprotokollet nämnda utfallsmått samt att de i studien redovisade utfallsmått utöver de som stod i protokollet. Författarna förklarade dock att det tillkommit nya utfallsmått sen studieprotokollet skrevs. Bortfallsbias var svårbedömt då ett accepterat bortfall på 40 % endast var uträknat för det primära utfallsmåttet som var markörer för benresorption. En power-analys var alltså inte gjord på de sekundära utfallsmåtten, varav blodtryck är inkluderat, vilket gör det oklart om bortfallet var tillfredsställande lågt i förhållande till populationens storlek. Orsakerna till

bortfallet ansågs dock inte sänka studiekvaliteten nämnvärt och berodde framförallt på den höga nivån för följsamhet och att deltagare inte kunde följas upp.

Hallund et al. 2006, Danmark (31)

Soya Isoflavone-Enriched Cereal Bars Affect Markers of Endothelial Function in Postmenopausal Women

Syftet med studien var att undersöka om intag av sojaisoflavoner hade någon effekt på endotelfunktion hos postmenopausala kvinnor. Det primära utfallsmåttet var endotelfunktion och sekundära utfallsmått var blodtryck, kväveoxidkoncentration (NO_x) och endothelin-1-nivåer i plasma.

Studiepopulationen bestod av 28 friska postmenopausala kvinnor från Köpenhamnsregionen. Författarna nämnde inte några specifika inklusionskriterier utan beskrev enbart baslinjevariablerna i löpande text. Kvinnorna hade inte haft menstruation på minst tolv månader, BMI 25-32, icke-rökare, blodtryck under 160/90 mm Hg, normala lever- och njurprover, ingen sjukdomshistoria avseende diabetes, inflammatoriska sjukdomar eller hjärt-kärlsjukdom. Deltagarna hade inte använt sig av hormonbehandling de senaste sex månaderna och stod inte heller på blodtryckssänkande medicinering.

Studien var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie med cross-overdesign. Den pågick under 24 veckor totalt med två intervention/placeboperioder på åtta veckor vardera som skiljdes åt av en åtta veckor lång wash out-period. Interventionen bestod av en müslibar berikad med 25 mg sojaisoflavoner som intogs två gånger dagligen (totalt 50 mg isoflavoner/dag). Placebo bestod av en isokalorisk müslibar utan isoflavoner.

Vikt, blodtryck och isoflavonhalt i urinen mättes vid baseline samt vecka 8, 16 och 24. Blodtrycket mättes tre gånger med en minuts intervall med en standardiserad sfygmomanometer i liggande position efter 15 minuters vila.

Resultat

Ingen signifikant skillnad sågs mellan grupperna på varken SBP eller DBP efter interventionen. En signifikant ökning av endotelberoende vasodilation sågs i isoflavongruppen. Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan grupperna på endotelberoende vasodilation. Koncentrationen av NO_x i plasma var signifikant högre i isoflavongruppen jämfört med placebo. Det gjordes en kompletterande analys för att utvärdera en eventuell effekt av isoflavoner hos equol-producenter jämfört med icke equol-producenter. Slutsatserna förändrade inte resultatet och det fanns ingen skillnad mellan dessa grupper. Det rapporterades inte heller om några biverkningar.

Studiekvalitet: Hög till medelhög

Kvalitetsbedömning

Studien bedömdes ha låg till medelhög risk för bias. Det är oklart om det förelåg intressekonfliktsbias då författarna inte angav någon information om eventuella anknytningar som kan ha påverkat resultatet. Det förekom även oklarheter huruvida personerna som utvärderade resultatet var blindade vilket ökade risken för behandlingsbias något.

Simons et al. 2000, Australien (28)

Phytoestrogens Do Not Influence Lipoprotein Levels or Endothelial Function in Healthy, Postmenopausal Women

Studiens syfte var att undersöka vilken effekt sojaisoflavoner hade på endotelfunktion, plasmalipider och lipoproteinnivåer hos postmenopausala kvinnor.

Studiepopulationen bestod av 20 friska postmenopausala kvinnor i åldrarna 50-70 år. Inklusionskriterier var upphörd menstruation under minst tolv månader, icke-rökare, endoteldysfunktion samt ingen förekomst av diabetes, lever-, njur- eller hjärt-kärlsjukdom. Exklusionskriterier var användande av vitaminer, mineraler, blodtrycks- och blodfettssänkande läkemedel samt hormoner.

Studien var randomiserad, dubbelblindad och placebokontrollerad med crossover-design. Studien inleddes med en period på 21 dagar då deltagarna åt en kost innehållande 30 E% fett och högst 300 mg kolesterol/dag. De ombads även att utesluta sojabaserade livsmedel samt övriga baljväxter. Den pågick under 24 veckor totalt med två intervention/placeboperioder på åtta veckor vardera som skiljdes åt av en åtta veckor lång wash out-period. Interventionen bestod av en tablett innehållande 40 mg sojaisoflavoner som intogs två gånger om dagen (totalt 80 mg isoflavoner/dag).

Resultat

Det fanns ingen signifikant skillnad i blodtryck mellan grupperna efter interventionsperioderna. Ingen signifikant sänkning sågs varken på plasmalipider, lipoproteinnivåer eller endotelfunktion. Två kvinnor, en i vardera grupp, upplevde stickningar i extremiteter och en kvinna i interventionsgruppen fick en kort menstruationsliknande blödning.

Studiekvalitet: Medelhög

Kvalitetsbedömning

Studien bedömdes ha en del brister beträffande rapporteringsbias då författarna inte presenterade blodtryck som utfallsmått i varken abstract eller metod utan det presenterades först i resultatet. Dessutom förekom oklarheter gällande bedömningsbias på grund av otydligheter i hur och när blodtrycket hade mätts.

Tabell 2. Beskrivning av inkluderade studier

Författare, år, land	Studie-design	Studie-population	Intervention	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	Studie-kvalitet
Han et al. 2002, Brasilien	RCT med parallell design	Postmenopausala kvinnor n = 80 4 månader	I: Tre kapslar per dag med totalt 150 mg sojaprotein och 100 mg sojaisoflavoner K: Tre kapslar per dag med totalt 150 mg sojaprotein	I: 131 ± 1 K: 133 ± 2 Ej signifikant	I: 84 ± 1 K: 85 ± 1 Ej signifikant	Hög till medelhög
Wong et al. 2012, USA	RCT med parallell design	Postmenopausala kvinnor n = 24 6 veckor	I: En kapsel med 80 mg sojaisoflavoner per dag K: En kapsel med placebo per dag	I: 137,3 ± 9,7 K: 135,9 ± 9,8 <i>p</i> = 0,15	I: 79,9 ± 6 K: 79,5 ± 7,1 <i>P</i> = 0,57	Hög
Sathyapalan et al. 2017, Storbritannien	RCT med parallell design	Postmenopausala kvinnor n = 120 6 månader	I: Två bars per dag med totalt 15 g sojaprotein och 66 mg sojaisoflavoner K: Två bars per dag med totalt 15 g sojaprotein	I: 121,2 ± 14,9 K: 123,4 ± 16 <i>p</i> = < 0,01	I: 76,8 ± 9,4 K: 77,4 ± 11,6 <i>p</i> = 0,68	Hög till medelhög
Hallund et al. 2006, Danmark	RCT med cross-over design	Postmenopausala kvinnor n = 28 6 månader	I: Två müslibars per dag med totalt 50 mg sojaisoflavoner K: Två müslibars per dag utan sojaisoflavoner	I: 121 ± 3 K: 121 ± 3 <i>p</i> = 0,87	I: 75 ± 1 K: 75 ± 1 <i>p</i> = 0,71	Hög till medelhög
Simons et al. 2000, Australien	RCT med cross-over design	Postmenopausala kvinnor n = 20 6 månader	I: Två kapslar per dag med totalt 80 mg sojaisoflavoner K: Två kapslar per dag med placebo	I: 125 ± 4 K: 126 ± 4 Ej signifikant	I: 80 ± 1 K: 80 ± 2 Ej signifikant	Medelhög

n = antal deltagare **I** = intervention **K** = kontroll *p* = signifikansnivå, för skillnad mellan grupperna

Evidensgradering

Den sammanvägda evidensstyrkan bedömdes med Göteborg Universitets evidensgraderingsmall. Evidensgraderingen bedömdes vara måttlig (+++) för effektmått SBP och hög (++++) för effektmått DBP (se tabell 3). Studierna var RCT, med parallell- eller crossoverdesign och bedömningen startade på (++++). Det fanns vissa begränsningar i risk för bias, men inte nog för nedgradering. Däremot fanns det viss heterogenitet mellan studierna gällande effektmått SBP, då studien av Sathyapalan et al. (32) visade på en signifikant sänkning av SBP jämfört med kontrollgruppen. Då några av studierna hade få deltagare och power inte var uträknat för aktuella effektmått, förelåg även problem med hur säkert underlaget var. Gällande överförbarhet och publikationsbias fanns ingen osäkerhet eller problem. Begränsningar i risk för bias, viss heterogenitet samt vissa problem med precision för effektmått SBP ansågs tillräckligt för att sänka evidensgraderingen med ett steg.

Tabell 3. Evidensstyrka

	Effektmått	
	SBP ¹ (++++)	DBP ² (++++)
Antal studier	5	5
Risk för bias	Vissa begränsningar (?)	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse	Viss heterogenitet (?)	Inga problem (0)
Överförbarhet	Ingen osäkerhet (0)	Ingen osäkerhet (0)
Precision	Vissa problem (?)	Vissa problem(?)
Publikationsbias	Inga problem (0)	Inga problem (0)
Evidensstyrka	Måttlig (+++)	Hög (++++)

¹ systoliskt blodtryck, ² diastoliskt blodtryck

Diskussion

Underlaget till denna systematiska översiktsartikel bygger på fem stycken randomiserade, kontrollerade studier där effekten av sojaisoflavoner på bland annat olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom hos postmenopausala kvinnor har undersökts. De för översikten valda utfallsmåtten SBP och DBP är sekundära i samtliga studier. Fyra av studierna visar inte på någon sänkning av SBP i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna (28-31). Endast en studie (32) med hög till medelhög studiekvalitet visar på en signifikant sänkning av SBP och den slutliga evidensstyrkan för att sojaisoflavoner inte påverkar SBP är måttlig (+++). Gällande effektmått DBP stämmer studiernas resultat väl överens och evidensstyrkan för att sojaisoflavoner inte sänker DBP är hög (++++).

Metoddiskussion

Det förekommer mycket forskning kring sojabönans påverkan på kvinnor i klimakteriet på grund av dess höga innehåll av isoflavoner. Studierna som gjorts de senaste 15 åren är heterogena avseende flera faktorer. En del tittar på kvinnor i olika stadier av klimakteriet, både före och efter menopaus (35, 36). Det förekommer flera olika typer av interventioner där sojaisoflavoner undersöks i kombination med sojaprotein eller där isoflavonerna daidzein och genistein undersöks separat och i olika mängd (5, 26). Beslutet att enbart inkludera studier som undersökt effekten av sojaisoflavonerna genistein och daidzein tillsammans, ger en mer enhetlig bild av det vetenskapliga underlaget samt passar tidsramen för arbetet. Det innebär dock även en risk att avgränsningen är för smal och kan medföra att andra slutsatser nås i en större översiktsartikel som har möjlighet att inkludera resultaten av flera olika interventioner.

En styrka i översikten är att två av de största databaserna för medicinska artiklar, PubMed och Scopus, genomsöktes för att täcka så mycket som möjligt av det befintliga vetenskapliga underlaget för frågeställningen. Litteratursökningarna gjordes metodiskt med MeSH-termer och flera olika sökord för att försäkra att inga relevanta studier missades. Det är dock av vikt att nämna att endast artiklar på engelska eller svenska inkluderats på grund av begränsningar i

vetenskaplig språkförståelse hos författarna. Det kan finnas artiklar på andra språk som hade kunnat ingå i översikten. Risken bedöms dock som liten då engelska är det dominerande språket på vilket de flesta vetenskapliga artiklar publiceras.

Samtliga fem studier är RCT och dubbelblindade vilket stärker evidensgraden. Studierna av Hallund et al. (31) och Simons et al. (28) är gjorda med crossover-design vilket försvårar kvalitetsbedömningen då granskningsmallen är gjord för studier med parallelldesign. Mallen tar inte hänsyn till att bortfallsbias behöver bedömas annorlunda för en studie med crossover-design. Ytterligare svårigheter finns med selektionsbias då urval i en crossover-studie inte behöver justeras mellan intervention och placebo på samma sätt som en parallell studiedesign eventuellt behöver. Författarna till denna översikt är ovana artikelgranskare och det finns en risk att granskningen inte genomförts på ett korrekt sätt.

Resultatdiskussion

Interventionslängd och antal deltagare kan ha stor påverkan på studiers resultat. I studien av Wong et al. (29) deltar endast tolv personer i interventionsgruppen och studien pågår i sex veckor. Studiekvaliteten anses dock vara hög då det inte finns några direkta risker för bias, men det går inte att förbise det låga antalet deltagare och att detta är en svaghet som kan påverka hur säkert underlaget är. Wong et al. (29) är även den studie med kortast interventionsperiod, sex veckor, jämfört med resterande studier där interventionerna pågår mellan två till sex månader. Studien av Sathyapalan et al. (32) har ett mycket högre antal deltagare än resterande studier, där 120 deltagare slutförde interventionen. Studien pågick under sex månader vilket var den längsta perioden av de inkluderade studierna. Det är även i studien av Sathyapalan et al. (32) som SBP sänktes signifikant och en möjlig förklaring skulle kunna vara att det behövs ett större antal deltagare för att kunna påvisa någon effekt. Däremot deltog 80 kvinnor i studien av Han et al. (30) som pågick i fyra månader och vid studiens slut fanns inga skillnader i blodtryck mellan intervention- och kontrollgrupp. Tre av studierna (28, 29, 31) har ett lågt antal deltagare med under 30 inkluderade kvinnor i varje enskild studie, medan studien av Sathyapalan et al. (32) har ett stort antal deltagare men högt bortfall på 39 %. Power-analyser är gjorda i dessa fyra studier och antalet deltagare och bortfall är tillfredsställande för att uppnå statistisk styrka i samtliga. Power-uträkningarna är dock gjorda för de primära effektmåtten och eftersom blodtrycket är ett sekundärt utfallsmått i samtliga studier är det oklart om en större deltagarpopulation krävs för att kunna uppnå skillnader i blodtryck mellan intervention och placebo.

En styrka med studierna är den specifika målpopulationen postmenopausala kvinnor och att studierna är gjorda av olika forskargrupper i olika länder. Studierna utfördes i Australien, Brasilien, Danmark, Storbritannien samt USA och överförbarheten av resultaten på en svensk population anses därmed vara hög då intaget av soja via kosten i dessa länder är jämförbart med intaget i Sverige (37, 38). Samtliga studier har även exkluderat deltagare som bland annat använder hormonpreparat eller blodtryckssänkande medicin. I tillägg har kvinnorna i tre av studierna (28, 30, 32) fått instruktioner om att inte äta sojabaserade livsmedel eller ta isoflavoninnehållande supplement under interventionen och i resterande två studier (29, 31) har deltagarna exkluderats om de ätit supplement innehållande isoflavoner. I kombination med att intaget av sojaisoflavoner från kosten är låg i västerländska populationer föreligger ingen anledning att tro att studiernas resultat påverkats av confounders (37, 38).

Följsamheten är hög hos deltagarna i fyra av fem studier (28, 29, 31, 32) I två av dessa studier (28, 32) mättes följsamheten genom att mäta serumhalten av isoflavoner hos varje deltagare samt genom att räkna de tomma förpackningarna. I de andra två studierna med hög följsamhet

mättes isoflavonerna endast i serum (29, 31). Skillnaden i serumhalt av isoflavoner i dessa fyra studier är signifikant mellan interventions- och kontrollgruppen. I den femte studien av Han et al. (30) finns ingen information om följsamheten eller hur den kontrollerats vilket är en svaghet med denna studie. De undersökta effektmåtten mättes i fyra studier (29-32) med automatiserad sfygmomanometer och på liknande sätt gällande position, antal mätningar och miljö. Studien gjord av Simons et al. (28) beskriver inte hur blodtrycksmätningen gått till vilket försvagar studien. Det är oklart om mätningen är gjord med ett automatiserat mätinstrument eller förhand och det sistnämnda skulle kunna ge varierande och osäkra resultat på grund av den mänskliga faktorn.

Samtliga studier undersöker en möjlig effekt av sojaisoflavoner där administrationen av sojaisoflavoner utfördes på två olika sätt. Tre av studierna (28-30) använde sig av supplement i form av kapslar medan två (31, 32) delade ut bars till deltagarna. Mängden sojaisoflavoner i interventionerna anses jämförbar mellan studierna och sträcker sig från 50 – 100 mg. Denna mängd är likvärdig med det intag av isoflavoner från maten som setts i asiatiska populationer (37). Däremot är intaget av sojaprotein och sojaisoflavoner mycket lägre i västerländska populationer och intag av isoflavoner på <1 mg per dag har setts i studier i USA och Storbritannien (37, 38). Att nå upp till mängden sojaisoflavoner, som används i studierna, med hjälp av livsmedel skulle därmed bli svårt i den svenska populationen och supplementering med speciallivsmedel eller tillskott i form av tabletter skulle behövas.

I två av studierna (30, 32) fick deltagarna i interventionsgruppen både sojaprotein och sojaisoflavoner medan kontrollgruppen fick sojaprotein utan isoflavoner. Studierna inkluderades eftersom syftet fortfarande var att titta på sojaisoflavonernas effekt. Mängden sojaprotein skiljer sig åt i dessa två studier. Deltagarna i Han et al. (30) fick 150 mg (0,15 g) sojaprotein och i Sathyapalan et al. (32) fick de 15 g protein, vilket är 100 gånger mer än i den förstnämnda studien. Då Sathyapalan et al. (32) är den enda studien som sett en sänkning av SBP är det tänkbart att det krävs en större mängd sojaprotein i kombination med sojaisoflavoner för att en påverkan på blodtrycket ska kunna visas vilket också stämmer överens med liknande studiers resultat. I en studie av Teede et al. (39) där deltagarna i interventionsgruppen fick 40 g sojaprotein och 118 mg isoflavoner per dag i tre månader sänktes blodtrycket i interventionsgruppen signifikant jämfört med placebogruppen som fick kasein. Även i studien av Rivas et al. (40) sänktes blodtrycket signifikant mellan grupperna efter tre månaders intervention med sojamjolk innehållande 18 g sojaprotein och 143 mg isoflavoner.

Endast i studierna av Simons et al. (28) och Sathyapalan et al. (32) rapporteras det om biverkningar, vilka var ytterst få och inte möjliga att koppla till sojaisoflavonerna då de förekom i både intervention- och kontrollgruppen. I studien av Sathyapalan et al. (32) ökade även koncentrationen av sköldkörtelstimulerande hormon signifikant fram till tre månader in i interventionsperioden, för att sedan stabiliseras till interventionens slut. Enligt Sathyapalan et al (32) verkar det vara den sammanvägda effekten av sojaprotein och sojaisoflavoner i kombination som har påverkan på sköldkörteln och därmed kan resultaten inte kopplas till enbart sojaisoflavoner.

I studien av Hallund et al. (31) har författarna gjort en kompletterande analys för att titta på en eventuell effekt av isoflavoner hos equol-producenter jämfört med icke equol-producenter. Deras slutsatser förändrade inte resultatet och det fanns ingen skillnad mellan dessa grupper. I studien av Wong et al. gick det inte att fastställa om equol skulle kunna ha påverkat resultatet på grund av ett för litet antal equol-producerande deltagare. Författarna menar att

det finns en möjlighet till ett ändrat utfall eftersom daidzeininnehållet i kapslarna var högre än mängden genistein. Andra studier som har utvärderat en möjlig positiv effekt av att vara equol-producerade har visat olika resultat. I en nyligen publicerad studie av Liu et al. (26) ses ingen effekt av varken sojamjöl eller isolerat, pulveriserat daidzein på blodtrycket hos verifierade equol-producerande kinesiska postmenopausala kvinnor med högt normalt blodtryck eller obehandlad hypertoni. I en subgruppsanalys av studien, endast inkluderande de kvinnor med hypertoni, sågs inte heller någon sänkning av SBP eller DBP (26). I en stor studie gjord av Kreijkamp-Kaspers et al. (41) fanns däremot en tendens till förbättring av blodtrycket med sojaprotein innehållande 99 mg isoflavoner hos de kvinnor som var equol-producenter jämfört med icke-producenter i interventionsgruppen. Denna tendens var dock inte signifikant och stämde inte överens med resultatet för hela gruppen där författarna istället såg en höjning av SBP. Höjningen av SBP mellan intervention och kontroll var dock inte signifikant när de kvinnor som tog blodtryckssänkande medicin exkluderades.

Hälsa- och miljöperspektiv

De inkluderade studierna använde sig, som tidigare nämnts, av ungefär den mängd isoflavoner som finns i den genomsnittliga asiatiska kosthållningen (37). Det är svårt att komma upp i samma höga innehåll av isoflavoner genom västerländsk kosthållning men det finns trots detta fördelar med att byta ut animaliska proteinkällor mot vegetariska till exempel olika sojaprodukter. Rekommendationer finns kring ett minskat intag av rött kött då ett högt intag ökar risken att drabbas av tjocktarms- och ändtarmscancer (42). Trots att denna översikt antyder att intag av sojaisoflavoner inte har någon effekt på blodtryck hos postmenopausala kvinnor, verkar det föreligga positiva hälsoeffekter av att öka intaget av sojaisoflavoner, bland annat på klimakteriebesvär som värmevallningar (30). Värmevallningar drabbar runt 70 % av kvinnor i Europa och Nordamerika i samband med de första åren av klimakteriet och studier på området är därför av stort intresse. Trots att studierna som gjorts hittills är få och små, pekar några på en signifikant effekt av sojalivsmedel innehållande sojaisoflavoner på klimakteriebesvär. Resultaten kommer dock av subjektiva upplevelser hos de deltagande kvinnorna och det är svårt att utesluta placeboeffekt (43). Studier gjorda under de senaste tio åren har även visat att sojaprodukter innehållande sojaisoflavoner kan minska risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom genom påverkan på LDL-kolesterol, det så kallade 'onda kolesterolet'. Bland annat visar en metaanalys från 2015 att intag av livsmedel från sojabönan som till exempel sojadryck kan ha en sänkande effekt på LDL-kolesterol (44).

Den explosionsartade ökningen av sojaodlingar världen över de senaste 20 åren har inneburit en stor miljöpåverkan och den största orsaken till expansionen är världens ökande nötproduktion där en stor del av djurfodret består av sojamjöl. Trots att intresset har ökat för sojalivsmedel i västvärlden tack vare hälsorekommendationer, står matkonsumtion endast för 6 % av den totala sojaproduktionen. Problemen är som störst i Sydamerika där stora areal skogsmark skövlas till förmån för sojaodlingar. Områdena som skövlas står för en viktig del i ekosystemet där till exempel viktiga vattenkällor går förlorade. Produktiviteten i Asien, främst Indien och Kina, är idag relativt låg och här kan produktiviteten ökas i framtiden utan att det har negativ inverkan på närmiljön. Det kommer att krävas en stor insats mot hållbarhetsarbete för att stävja den nuvarande utvecklingen. Samtidigt måste hänsyn tas till den positiva ekonomiska effekten av sojaodlingar som många länder upplevt (45).

Diskussioner kring negativa hälsoeffekter av sojaintag förekommer också då merparten av sojan som odlas i Nord- och Sydamerika består av genmodifierade organismer (GMO). Enligt en rapport från Naturskyddsföreningen är dock importen av genmodifierad soja låg i Sverige, både som djurfoder och som livsmedel (46). Det krävs dessutom mer forskning på området

för att kunna avgöra vilka effekter GMO skulle kunna ha på människor. De studier som finns är gjorda på djur, framförallt råttor och är till stor del heterogena i intervention, längd och typ av kontroll (47).

Jämställdhetsperspektiv

Förhöjt blodtryck är enskilt en stor riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (9). Symtomen vid hjärt-kärlsjukdom skiljer sig mycket åt mellan män och kvinnor och merparten av den forskning som bedrivits har gjorts på män, som fortfarande är normen inom medicinsk forskning och utbildning. Ett antal studier som gjordes på 90-talet visade att kvinnor i större utsträckning än män inte behandlades med adekvata mediciner vid hjärtinfarkt och kraftig kärlkramp. Den felaktiga behandlingen var en följd av att forskning inom hjärt-kärlsjukdom enbart gjorts på män, vilket resulterade i genusbias samt medverkade till en sämre prognos för kvinnor (48).

Begreppet östrogenbrist som används i samband med klimakteriet är ett resultat av den medikalisering som ägt rum och som innebär att sjukvården involverats i ett tillstånd som tidigare inte ansetts behöva läkemedelsbehandling. Medikaliseringen av klimakteriet har medfört ett sjukliggörande av ett naturligt förlopp hos kvinnor som inte borde ses som ett bristtillstånd (49). Behandling med hormoner för olika lindring av vasomotoriska symtom i klimakteriet har blivit allt vanligare och östrogenbehandling har visat sig ha god effekt på symtom som exempelvis värmevallningar och svettningar (50). Däremot kan långtidsbehandling med hormoner resultera i en ökad risk att insjukna i bröstcancer och hjärt-kärlsjukdom (4, 51).

Om den bristande kunskapen om hur hormonbehandling påverkar kvinnor är ett resultat av diskriminering diskuteras intensivt och det blir tydligt att det behövs mer forskning i ämnet samt att forskning inom alternativ behandling, exempelvis inom det som översikten berört, är av stor vikt. Det ökade intresset för att forska på kvinnor och deras specifika problem anses positivt och kan på sikt leda till att utjämna gapet inom den medicinska forskningen, där män historiskt sett har blivit prioriterade, och på så vis leda till en mer jämlik vård. Tillgång till vård är även en mänsklig rättighet och det är även lagstadgat att alla människor har rätt till lika vård (52, 53).

Att översiktens inkluderade studier endast undersökt kvinnor är svårt att ifrågasätta då det rent biologiskt inte går att inkludera män. Däremot är ämnet sojaisoflavoner och dess effekt på blodtryck även intressant att undersöka när det gäller män då hypertoni och dödlighet i hjärt-kärlsjukdom är ett lika stort problem för män som för kvinnor (8, 10, 12). I översiktsartikeln av Liu et al. (23) som inkluderade studier med både män och kvinnor sänktes blodtrycket signifikant. Vidare fanns det inte någon könsskillnad rörande effekten av sojaprotein och isoflavoner på blodtrycket vilket gör resultatet applicerbart även på männen. I en studie av Sagara et al. (54) som gjordes på män i Skottland visade ett intag av sojaprotein och isoflavoner en signifikant sänkning av blodtrycket i interventionsgruppen. Då män liksom kvinnor får hälsovinster av ett sänkt blodtryck är även mer forskning på sojaisoflavoners effekt på blodtryck hos män efterfrågat.

Slutsats

Enligt det vetenskapliga underlaget som ligger till grund för denna systematiska översiktsartikel finns måttlig (+++) evidens för att supplementering med sojaisoflavoner inte sänker SBP hos postmenopausala kvinnor. Gällande supplementering med sojaisoflavoner på DBP är evidensstyrkan hög (++++) för att det inte finns någon sänkande effekt på blodtrycket. Trots att det finns måttligt stark evidens att inte rekommendera sojaisoflavoner till postmenopausala kvinnor i syfte att sänka blodtrycket kan det finnas andra positiva hälsoeffekter. Studierna i översikten visar tendenser till positiva effekter på LDL-kolesterol, markörer för benresorption samt vissa klimakteriebesvär som värmevallningar. I de granskade studierna har det endast rapporterats om ytterst få biverkningar varför det inte finns anledning att avråda från användning av soja-isoflavoner. Majoriteten av underlaget i denna översiktsartikel är studier med få deltagare och samtliga studier har blodtryck som sekundärt effektmått. Därmed skulle det behövas fler och större studier i ämnet där blodtryck är ett primärt effektmått för att med säkerhet kunna dra konkreta slutsatser. Det är även önskvärt att kommande översiktsartiklar är mer homogena gällande vilken sojakomponent som undersöks, då det är oklart om det är enbart sojaisoflavoner, en kombination av sojaprotein och sojaisoflavoner eller sojalivsmedel som kan ha effekt på olika symtom i klimakteriet.

Referenser

1. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Behandling med östrogen - Uppföljning av rapport 131:1996. 2002.
2. Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, Hofman A, Valkenburg HA. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ (Clinical research ed)*. 1989;298(6674):642-4.
3. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Ska jag ta östrogen? - Frågor och svar: SBU; 2003 [updated 2003/01/01. Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/skrifter-och-faktablad/ska-jag-ta-ostrogen/>.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(3):321-33.
5. Carmignani LO, Pedro AO, da Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2014;36(6):251-8.
6. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) - fact sheets 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
7. World Health Organization. Women's health - fact sheets 2013 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/en/>.
8. Socialstyrelsen. Causes of Death 2014. Stockholm; 2015. Contract No.: 2015-8-1
9. World Health Organization. Q&A on hypertension 2015 [Available from: <http://www.who.int/features/qa/82/en/>.
10. World Health Organization. A global brief on hypertension (silent killer, global public health crisis) 2013. Contract No.: WHO/DCO/WHD/2013.2
11. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss medical weekly*. 2010;140:w13122.
12. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. 2014. Contract No.: ISBN 978 92 4 156485 4.
13. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Måttligt förhöjt blodtryck - en systematisk litteraturoversikt 2004/10 Contract No.: 170/1 • ISBN 91-87890-97-6 • ISSN 1400-1403.
14. Bengtsson Boström K, Manhem K Läkemedelsboken Hypertoni 2016 [Available from: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/hjarta-karl/hypertoni.html>.
15. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;47(2):296-308.
16. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2009;17(2):68-72.
17. Yihua L, Yun J, Dongshen Z. Coronary Artery Disease in Premenopausal and Postmenopausal Women. *International heart journal*. 2017;58(2):174-9.
18. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *The Journal of nutrition*. 2003;133 Suppl 3:956s-64s.
19. Singh P, Kumar R, Sabapathy SN, Bawa AS. Functional and Edible Uses of Soy Protein Products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2008;7(1):14-28.
20. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(6 Suppl):1333s-46s.

21. Ramdath DD, Padhi EM, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan AM. Beyond the Cholesterol-Lowering Effect of Soy Protein: A Review of the Effects of Dietary Soy and Its Constituents on Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2017;9(4).
22. 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.
23. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2012;22(6):463-70.
24. Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, et al. Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of hypertension*. 2010;28(10):1971-82.
25. Garcia Garcia M, et al. Usefulness of Phytoestrogens in Treatment of Arterial Hypertension. Systematic Review and Meta-analysis. . *Archives of Clinical Hypertension*. 2016;81:013-8.
26. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Tomlinson B, Ho S, To K, et al. Effect of whole soy and purified daidzein on ambulatory blood pressure and endothelial function—a 6-month double-blind, randomized controlled trial among Chinese postmenopausal women with prehypertension. *European journal of clinical nutrition*. 2015;69(10):1161-8.
27. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. Stockholm: SBU; 2015. Contract No.: 978-91-85413-72-0.
28. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *The American journal of cardiology*. 2000;85(11):1297-301.
29. Wong WW, Taylor AA, Smith EO, Barnes S, Hachey DL. Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1487-94.
30. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(3):389-94.
31. Hallund J, Bugel S, Tholstrup T, Ferrari M, Talbot D, Hall WL, et al. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. *The British journal of nutrition*. 2006;95(6):1120-6.
32. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Fraser WD, Thatcher NJ, Kilpatrick ES, et al. Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(1):157-64.
33. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014* [Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf].
34. Göteborgs Universitet. *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*. 2015.
35. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(12):3392-8.
36. Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M, Ouchi K. Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. *BioFactors (Oxford, England)*. 2004;22(1-4):221-8.
37. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE, et al. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). *The Journal of nutrition*. 2001;131(6):1826-32.
38. Mulligan AA, Welch AA, McTaggart AA, Bhaniani A, Bingham SA. Intakes and sources of soya foods and isoflavones in a UK population cohort study (EPIC-Norfolk). *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(2):248-54.
39. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang YL, Davis S, McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men

- and postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(7):3053-60.
40. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P, Jr., Cia P, Alda JO. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *The Journal of nutrition*. 2002;132(7):1900-2.
 41. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;81(1):189-95.
 42. Livsmedelsverket. Kött & Chark - Råd 2017 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/rad-om-bramat-hitta-ditt-satt/kott-och-chark>].
 43. Levis S, Griebeler ML. The Role of Soy Foods in the Treatment of Menopausal Symptoms. *The Journal of nutrition*. 2010;140(12):2318S-21S.
 44. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djousse L. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The British journal of nutrition*. 2015;114(6):831-43.
 45. Världsnaturfonden WWF. Growth of Soy - Impacts and Solutions. Switzerland; 2014. Contract No.: ISBN: 978-2-940443-79-6.
 46. Naturskyddsföreningen. Soja som foder och livsmedel i Sverige - Konsekvenser lokalt och globalt. 2010. Contract No.: 978-91-558-0142-7.
 47. de Vendomois JS, Cellier D, Velot C, Clair E, Mesnage R, Seralini GE. Debate on GMOs health risks after statistical findings in regulatory tests. *International journal of biological sciences*. 2010;6(6):590-8.
 48. Hammarström A. Genusperspektiv på medicinen - två decenniers utveckling av medvetenheten om kön och genus inom medicinsk forskning och praktik: Högskoleverket 2004.
 49. Ekström H, Esseveld J, Landgren BM, Vinge E. Klimakteriet - sjukligt, bagatelliserat eller normalt? . *Läkartidningen* 2000:5927-30.
 50. Collins A, Landgren BM. Psychosocial factors associated with the use of hormonal replacement therapy in a longitudinal follow-up of Swedish women. *Maturitas*. 1997;28(1):1-9.
 51. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *British journal of cancer*. 2016;115(5):607-15.
 52. United Nations. The Universal Declaration of Human Rights - Article 25 1948 [Available from: <http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/>].
 53. SFS 1982:763 (ändrad t.o.m. 2016:1298). Hälso- och sjukvårdslagen 2 § Stockholm: Socialdepartementet [Available from: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso--och-sjukvardslag-1982763_sfs-1982-763].
 54. Sagara M, Kanda T, M NJ, Teramoto T, Armitage L, Birt N, et al. Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle-aged men in Scotland. *Journal of the American College of Nutrition*. 2004;23(1):85-91.

Bilaga 1

Klassifikation av blodtryck (14).

Kategori blodtryck	Systoliskt blodtryck (mm Hg)		Diastoliskt blodtryck (mm Hg)
Optimalt	< 120	och	< 80
Normalt	120–129	och/eller	80–84
Högt normalt	130–139	och/eller	85–89
Grad I-hypertoni	140–159	och/eller	90–99
Grad II-hypertoni	160–179	och/eller	100–109
Grad III-hypertoni	≥ 180	och/eller	≥ 110
Isolerad systolisk hypertoni	≥ 140	och	< 90

Bilaga 2

Riskbedömning och behandling av hypertoni

Andra riskfaktorer,* organpåverkan eller sjukdomar	Blodtryck (mm Hg)			
	Högt normalt Systoliskt 130–139 eller diastoliskt 85 –89	Mild (grad 1) hypertoni Systoliskt 140–159 eller diastoliskt 90 –99	Måttlig (grad 2) hypertoni Systoliskt 160–179 eller diastoliskt 100 –109	Svår (grad 3) hypertoni Systoliskt ≥180 eller diastoliskt ≥110
Inga andra riskfaktorer	Ingen behandling	Livsstilsförändringar 3–6 månader, sedan läkemedel om inte < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej < 140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
1–2 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om inte <140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; lägg till läkemedel om ej <140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
≥ 3 riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar 3–6 veckor; sedan läkemedel om inte <140/90 mmHg nås	Livsstilsförändringar Sätt in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
Organpåverkan, CKD 3 eller diabetes	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
Manifest hjärt-kärlsjukdom, CKD 4–5 eller diabetes med organpåverkan/riskfaktorer	Livsstilsförändringar Inga läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt in två läkemedel	Livsstilsförändringar Sätt snarast in två läkemedel
Risk för död i hjärt- kärlsjukdom inom 10 år	Låg risk < 1 %	Måttlig risk 1-4 %	Hög risk 5-9 %	Mycket hög risk ≥10 %

* Riskfaktorer inkluderar: rökning, låg fysisk aktivitet, olämplig kost och övervikt, högt alkohol- och saltintag samt dålig stresshantering (14).

Bilaga 3

Exkluderade artiklar

Artiklar	Orsak till exklusion
Uesugia et al. (2004) <i>“Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms In Japanese women”</i> 22: 221–228	Både peri- och postmenopausala kvinnor deltog i studien och resultatet var ej uppdelat mellan dessa grupper.
Carmignani et al. (2014) <i>“The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial”</i> 36(6):251-8	Intervention med kapsel innehållande sojaprotein och isoflavoner medan kontrollgruppen fick kapsel med placebo.
Cheng et al. (2015) <i>“Effects of high-dose phytoestrogens on circulating cellular microparticles and coagulation function in postmenopausal women”</i> 114(8):710-6	Ej specificerat vilken sorts isoflavoner som användes i interventionen.
Garrido et al. (2006) <i>“Soy isoflavones affect platelet thromboxane A₂ receptor density but not plasma lipids in menopausal women”</i> 54(3):270-6	Endast sex månader sedan sista menstruationen.
Nestel et al. (1997) <i>“Soy Isoflavones Improve Systemic Arterial Compliance but Not Plasma Lipids in Menopausal and Perimenopausal Women”</i> (12):3392-8	Både peri- och postmenopausala kvinnor deltog i studien och resultatet var ej uppdelat mellan dessa grupper.