

Effekten av sojaprotein med isoflavoner på menopausala symtom

En systematisk översiktsartikel

Julia Lindberg och Malin Myrehag

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Frode Slinde

2017-04-04

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Effekten av sojaprotein med isoflavoner på menopausala symtom

Författare: Julia Lindberg och Malin Myrehag

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Frode Slinde

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 4 april, 2017

Bakgrund: Somatiska-, urogenitala- och psykologiska symtom i samband med menopaus kan ha en negativ inverkan på hälsa och livskvalitet. Försämrade livskvalitet och hälsa har relaterats till kvinnans minskade östrogenproduktion under den menopausala övergångsperioden.

Hormonbehandling med östrogen är dagens vanligaste behandlingsform, men kommer med ett flertal risker. ”Komplementär och Alternativ Medicin” har väckt ett intresse för soja. Sojaprotein med isoflavoner skulle potentiellt kunna ersätta den minskade östrogenproduktionen under och efter menopaus, och därmed minska de menopausala symtomen.

Syfte: Syftet med denna översiktsartikel är att granska och sammanställa befintligt vetenskapligt underlag kring intervention med sojaprotein innehållande isoflavoner, och dess effekt på somatiska-, urogenitala- och psykologiska symptom, värderat med hjälp av MRS-skalan, hos friska kvinnor under peri- och postmenopaus.

Sökväg: Databaserna Pubmed och Scopus användes för en systematisk litteraturgranskning. Sökorden var: “menopause”, “climacteric”, “soy”, “soy proteins”, “soy foods”, “soy supplement”, “soy isoflavones”, “menopause rating scale” och “MRS”, i olika kombinationer.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var humanstudier där sojaprotein med isoflavoner varit ensam behandling. Artiklarna skulle vara skrivna på engelska eller svenska. Utfallsmåtten skulle vara värderade med "Menopause Rating Scale" och studerad population skulle vara peri- eller postmenopausala, friska kvinnor.

Datinsamling och analys: Två studier kvalitetsgranskades med hjälp av ”Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier”, skriven av Statens beredning för medicinsk utvärdering. En sammanvägd bedömning av evidensstyrka gjordes med hjälp av mallen ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”, skriven av Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien.

Resultat: Båda studierna visade att ett intag av sojaprotein med isoflavoner hade en statistiskt signifikant, positiv effekt med avseende på somatiska- och urogenitala menopausala symtom. Psykologiska symtom visade ingen statistiskt signifikant symtomförbättring.

Slutsats: Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att ett intag av sojaprotein med isoflavoner har en gynnsam effekt på somatiska- och urogenitala symtom efter 12-16 veckor, värderade med MRS-skalan, hos friska kvinnor i peri- och postmenopaus. Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att ett intag av sojaprotein med isoflavoner inte har en statistiskt signifikant effekt på psykologiska menopausala symtom efter 12-16 veckor, värderade med MRS-skalan.

Nyckelord: Menopaus, klimakteriet, sojaprotein, isoflavoner, menopause rating scale, MRS.

Abstract

Title: The effect of soy protein with isoflavones on menopausal symptoms
Author: Julia Lindberg and Malin Myrehag
Supervisor: Andrea Mikkelsen
Examiner: Frode Slinde
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 4, 2017

Background: Somatic-, urogenital- and psychological symptoms related to menopause could have a negative impact on quality of life, and overall health. Impoverished quality of life and health could be related to women's decreasing estrogen production during menopause. Hormone therapy has been well established for relieving menopausal symptoms. However, recent reports have shown an increased risk of adverse effects. Therefore, "Complementary and Alternative medicine" has brought attention to soy. Soy protein with isoflavones could possibly replace the decreasing estrogen production during, and after menopause, and therefore decrease the incidence of menopausal symptoms.

Objective: The aim of this review is to compile available scientific research on intervention with soy isoflavones, and the effect on menopausal symptoms, among healthy women during and post menopause, when using "Menopause Rating Scale".

Search strategy: This systematic literature review was made searching in the databases Pubmed and Scopus. The following search terms was used: "menopause", "climacteric", "soy", "soy proteins", "soy foods", "soy supplement", "soy isoflavones", "menopause rating scale" and "MRS", in different combinations.

Selection criteria: Inclusion criteria were human studies using soy protein with isoflavones as only intervention. The articles were to be written in English or Swedish language. Outcome measures were assessed with "Menopause rating scale". The study population were peri- or postmenopausal, healthy women.

Data collection and analysis: Two studies were reviewed and evaluated, using the survey "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" written by Swedish agency for health technology assessment. The selected endpoints evidence were graded using "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", written by Institution of medicine, Sahlgrenska akademien.

Main results: Both studies displayed a statistically significant, positive effect on intervention with soy protein withholding isoflavones, regarding somatic- and urogenital symptoms related to menopause. There were no positive effects discovered when studying psychological, menopausal symptoms.

Conclusions: The strength of evidence regarding the effect of intervention with soy protein withholding isoflavones on somatic- and urogenital symptoms after 12-16 weeks is high (++++), when using the MRS on healthy peri- and postmenopausal women. The strength of evidence regarding the effect on psychological symptoms, when using soy protein with isoflavones as intervention, is high (++++), regarding a default in statistic significant relief of symptoms after 12-16 weeks.

Keywords: menopause, climacteric, soy protein, isoflavones, menopause rating scale, MRS.

Förkortningar

CAM - Komplementär och Alternativ Medicin

HT - Hormonal Therapy

MRS – Menopause Rating Scale

SBU - Statens Beredning för Medicinsk utvärdering

Ordförklaringar

Daidzein = en typ av bioaktiv isoflavon

Fytoöstroger = östrogerliknande ämne som finns i vegetabilier

Genstein = en typ av bioaktiv isoflavon

Gestagen = syntetiskt framställt gulkroppshormon/progesteron

Isoflavoner = en typ av fytoöstroger

Maltodextrin = en kolhydrat som utvinns ur stärkelse

Menopaus = upphörande av menstruation efter 12 månaders utebliven menstruation

MeSH - Kontrollerade medicinska sökord

Noretisteron = progesteronhormon för behandling av övergångsbesvär

Ocklusion = tilltäppning

Perimenopausal = övergångsperioden innan menopausen och första året efter menopausen.

Postmenopausal = åren efter man passerat menopaus.

Somatisk = kroppslig

Snowballing = sökning av litteratur via referenslistor

Urogenitala systemet = urinvägar samt reproduktionsorganen

Östroger = kvinnligt könshormon

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1. Menopaus.....	6
1.1.1 Somatiska symtom.....	6
1.1.2 Urogenitala symtom	6
1.1.3 Psykologiska symtom.....	6
1.2 Aktuell behandlingsregim	7
1.3 Sojaprotein med isoflavoner	7
1.4 Påvisade effekter av soja hos menopausala kvinnor.....	8
1.5 Mätmetoder	8
1.5 Problemformulering.....	8
1.6 Syfte	9
1.7 Frågeställning	9
2. Metod	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.1.2 Valda utfallsmått	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.3 Databearbetning.....	11
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	12
3. Resultat	12
3.1 Enskilda studiers kvalitet	12
3.1.1 Carmignani et al. 2010	12
3.1.2 Tranche et al. 2016.....	13
3.2 Evidensgradering.....	15
4. Diskussion.....	16
4.1 Datainsamlingsmetod	16
4.2 Studiernas metoder.....	17
4.3 Sammanvägd bedömning av resultat	18
4.4 Studiekvalitet	18
4.5 Globalt perspektiv	19
4.6 Miljö och hälsa.....	19
5. Slutsats	20
6. Referenser.....	21
Bilagor.....	1
Bilaga 1. Menopause Rating Scale (MRS).....	1

1. Introduktion

1.1. Menopaus

I dagsläget genomgår 25 miljoner kvinnor menopaus. Världens befolkning lever allt längre, och antal kvinnor som når 50-års ålder förväntas öka med 2,65 procent per år (1). Alla världens åldrande kvinnor genomgår menopaus, vilket i genomsnitt inträffar vid 51,5 års ålder. Menopaus innebär en sammanhängande period av upphörande menstruation under de senaste tolv månaderna (1, 2). Menopaus leder till ett flertal biologiska förändringar, vilka drivs av en sjunkande produktion av det kvinnliga könshormonet östrogen. En primär följd av låga hormonnivåer är förlust av kvinnans reproduktiva förmåga (3).

Under den menopausala övergångsperioden kan ett flertal besvär uppstå, så kallade menopausala symtom. Dessa kan delas in i tre kategorier; somatiska-, urogenitala- och psykologiska symtom (4).

1.1.1 Somatiska symtom

Till somatiska symtom hör värmevallningar, svettningar, hjärtproblem, sömnproblem samt led- och muskelsmärk (5). Nästan 80 procent av alla menopausala kvinnor upplever värmevallningar, vilket gör symtomet till ett av det vanligaste. Värmevallningar kan uppstå flera gånger per dag, samt pågå mellan några sekunder upp till tio minuter. De flesta kvinnor blir symtomfria från värmevallningar inom ett år efter menopaus, medan en tredjedel har kvarstående problem efter fem år. En liten andel kvinnor har problem med värmevallningar resten av livet. Besvär med värmevallningar inkluderar även nattliga värmevallningar, som vidare kan orsaka sömnsvårigheter. Uppkomst av värmevallningar kan bero på den sjunkande östrogenproduktion som sker under menopaus, vilket påverkar temperaturregleringen i hypotalamus. Orsaken är dock inte fullständigt klarlagd (6).

Upp emot 70 procent av perimenopausala kvinnor drabbas av led- och muskelsmärk. I dagsläget finns begränsad forskning kring orsaken till led- och muskelsmärk, och hur man på bästa sätt kan lindra den (7).

Den sjunkande produktionen av östrogen under den menopausala övergångsperioden kan ha en negativ påverkan på hjärtmuskulaturen, vilket kan bidra till att kvinnor kan uppleva besvär i form av hjärtklappning (8). Orsaken till hjärtklappning beror på att blodkärlen i hjärtat har receptorer för östrogen. Bindning av östrogen till hjärtats receptorer förebygger ocklusion genom utvidgning av blodkärlens väggar, och eftersom östrogenkoncentrationen sjunker vid menopaus minskar denna utvidgning (9).

1.1.2 Urogenitala symtom

Nästan hälften av alla menopausala kvinnor upplever någon form av urogenital problematik (8). Till urogenitala symtom hör sexuella problem, problem med urinblåsan och slidtorrhet (5). Under den menopausala övergångsperioden blir urinvägarna och vävnaderna i slidan tunnare, torrare och musklerna förlorar sin elasticitet. Förändringarna kan orsaka sämre sexuell förmåga, inkontinensproblem och urinvägsinfektioner, vilket kan ha en negativ påverkan på livskvalitet (10).

1.1.3 Psykologiska symtom

Psykologiska symtom vid menopaus innefattar depression, retlighet, oro samt fysisk- och mental utmattning (4). Depression är ett stort problem världen över, och data tyder på att prevalensen av depression är dubbelt så hög bland den kvinnliga befolkningen, än den manliga. Kvinnor i

menopaus verkar dessutom uppleva mer depressiva symtom, retlighet och oro än andra kvinnor. En orsak till ökad prevalens av depression kan bero på kvinnans stora livsförändringar under den menopausala övergångsperioden. Barn växer upp och blir självständiga, samtidigt som föräldrar åldras och har ökad risk för att drabbas av sjukdom. Dessutom går arbetslivet mot sitt slut. Stora livsförändringar under menopaus kan trigga depressiva symtom (11, 12), och kan bidra med känslor av ensamhet, samt känslor av att vara mindre åtråvärd och mindre älskad (13). Det finns även teorier om att somatiska symtom, som sömnproblem, kan påfresta kvinnans psykologiska mående (2).

Förekomst av somatiska-, urogenitala- och psykologiska symtom varierar mellan individer. Vissa kvinnor har få eller inga symtom alls, medan andra upplever symtom som har stor påverkan på livskvalitet (14). Hos 80 procent av kvinnor med besvär uppnås symtomfrihet efter fem år, medan resterande kvinnor kan ha besvär i upp till 20 år (8). Prevalensen av upplevda symtom verkar vara högre hos europeiska kvinnor än övriga världens kvinnor, och då främst somatiska symtom, som värmevallningar (1).

1.2 Aktuell behandlingsregim

De senaste 80 åren har hormonbehandling (HT) med östrogen använts som behandlingsregim (15). Behandlingen indikeras endast vid somatiska besvär, där livskvalitet och sömn påverkas negativt (8, 16). Behandlingen kan bestå av en kombination av östrogen och gestagen, alternativt östrogen ensamt. HT är en mycket effektiv behandlingsmetod, och har visat kunna minska värmevallningar med 70-80 procent (6).

Nyare forskning har lett till en debatt kring HT och dess hälsofördelar gentemot dess hälsorisker (15). I en långtidsstudie av Women's Health Initiative (WHI) på över 16 000 friska, postmenopausala, amerikanska kvinnor undersöktes långtidseffekter av en kombinerad HT med östrogen och gestagen. Studien avbröts efter fem års tid, då risken för negativa hälsoeffekter visade sig vara för stor. Studiens resultat visade att negativa hälsoeffekter innebär en ökad risk för bröstcancer, en viss ökad risk för hjärt- och kärlsjukdom samt risk för stroke och lungemboli. De positiva effekterna var en ökad benhälsa samt en minskad risk för kolorektalcancer. Riskerna med HT överträffade de positiva effekter som påvisades (17).

Riskerna med HT har drivit på utvecklingen av "Komplementär och Alternativ Medicin" (CAM), som en alternativ behandlingsform till HT. CAM har blivit allt mer populärt bland menopausala kvinnor (18), och data tyder på att hälften av västvärldens kvinnor använder CAM för behandling av menopausala symtom (19). Orsaken till användandet av CAM verkar främst vara att det överensstämmer med kvinnornas livsstil, tro och värderingar. En av CAM's behandlingsmetoder är behandling med sojaprotein innehållande isoflavoner (16).

1.3 Sojaprotein med isoflavoner

Sojaprotein är ett växtbaserat protein som återfinns i sojaböner (20). Proteinkvaliteten i soja är av högt biologiskt värde, med ett innehåll av samtliga essentiella aminosyror (21). Fettkvaliteten i soja är god, då soja innehåller de essentiella fettsyrorerna omega-3 och omega-6 (15).

Soja innehåller dessutom isoflavoner som är en typ av fytoöstrogener, en grupp bioaktiva ämnen som är strukturellt lika östrogener. Den strukturella likheten möjliggör bindning till östrogenreceptorer i humana celler, och ger isoflavoner en östrogenliknande effekt (15). Det finns över 1000 olika isoflavoner (22). De vanligaste isoflavonerna är genstein och daidzein som har en hög biologisk aktivitet (21). Genstein och daidzein kan mätas i blodet och kan därför användas för att mäta följsamhet vid interventioner med soja (23).

1.4 Påvisade effekter av soja hos menopausala kvinnor

Under de senaste 20 åren har effekten av intervention med soja undersökts, och då främst effekten av sojaisoflavoner. En orsak till att effekten av sojaisoflavoner studerats är de påvisade kulturella skillnader som upptäckts i studier där asiatiska kvinnor, som generellt har en kost rik på sojaprodukter, uttrycker mindre besvär i samband med menopaus (15, 16).

Forskning har påvisat ett flertal gynnsamma hälsoeffekter vid interventioner med soja hos postmenopausala kvinnor. Sojaprotein har visat minska koncentrationen av LDL-kolesterol, och kan därmed potentiellt minska risken för hjärt- och kärlsjukdom (15). I en metaanalys av Anderson et al. studerades 38 kontrollerade kliniska studier för effekten av sojaintag på blodfetter med resultat som visade tydliga förbättringar i reduktion av både LDL-kolesterol och triglycerider (24). Intervention med sojaprotein, och ett innehåll av isoflavoner, har dessutom visat minska nedbrytning av benvävnad, och kan därmed bidra till en ökad benhälsa hos postmenopausala kvinnor. Förbättringar i fasteglukos, fasteinsulin och systoliskt blodtryck har relaterats till ett intag av sojaprotein med isoflavoner under den menopausala övergångsperioden (25).

1.5 Mätmetoder

Tidigare studier har undersökt effekten av sojaprotein med isoflavoner på menopausala symtom, med hjälp av en mätmetod kallad Kupperman Index. Kupperman Index är en skala som mäter menopausala symtom, och fylls i av sjukvårdspersonal (26). Viss evidens styrker att sojaprotein med isoflavoner skulle kunna ha en gynnsam effekt på menopausala symtom, som ett alternativ till hormonbehandling. Effekten har påvisats när symtomen värderats med hjälp av Kupperman Index (27, 28). De tidigare studier med sojaisoflavoner som intervention har framförallt fokuserat på värmevallningar, men det finns även evidens som styrker att sojaisoflavoner har en positiv effekt på slidtorrhet (19). Det finns även andra mätmetoder för att kartlägga menopausala symtom.

Menopause Rating Scale (MRS) är en validerad mätskala som mäter psykologiska-, urogenitala- samt somatiska symtom relaterade till menopaus (5). Skalan utvecklades i början på 1990-talet, men har sedan dess validerats för att mäta dess kvalitet och precision (29). I en jämförelse mellan MRS-skalan och "Kupperman Index" framkom att MRS-skalan är ett värdefullt diagnostiskt verktyg med god användbarhet och reliabilitet (26). Skalan förekommer internationellt och är översatt till nio olika språk (29). Syftet med MRS-skalan är att kvinnorna själva ska kunna fylla i och värdera sina symtom, och att skalan ska täcka in en stor bredd i symtombilden (5). Skalan består av elva individuella frågor där symtombilden värderas enligt fem kategorier; inga symtom, lindriga, måttliga, svåra eller mycket svåra. Kategorierna värderas från noll till fyra, och kan räknas samman för en komplett bedömning av alla symtom i MRS-skalan, alternativt mäta enskilda kategorier av symtom (4). Psykologiska- och somatiska symtom kan vardera ge totalt 16 poäng, medan urogenitala symtom kan bidra med tolv poäng. Maximal poäng enligt MRS-skalan är 44 poäng, och är då definierad som högsta grad av symtom (5).

1.5 Problemformulering

I dagsläget genomgår 25 miljoner kvinnor menopaus (1), och menopausala symtom drabbar upp till 80 procent av peri- och postmenopausala kvinnor. Symtomen kan ha stor negativ inverkan på hälsa och livskvalitet, till exempel genom sömnsvårigheter, urinvägsinfektioner och ökad irritabilitet (6, 8, 10-12). Försämrade livskvalitet och hälsa under menopaus har relaterats till den minskade produktionen av det kvinnliga könshormonet östrogen (3). Hormonbehandling med östrogen är dagens vanligaste behandlingsform, men kommer med ett flertal risker, till exempel ökad risk för bröstcancer, lungemboli och hjärt- och kärlsjukdom (17, 24).

Intresset för Komplementär och Alternativ Medicin (CAM) ökar bland menopausala kvinnor (18). Behandling med sojaisoflavoner är en alternativ behandlingsmetod till hormonbehandling (HT) för symtomlindring under den menopausala övergångsperioden (19). Sojaprotein med isoflavoner skulle potentiellt kunna ersätta den minskade östrogenproduktionen under och efter menopaus, och därmed minska de menopausala symtomen.

1.6 Syfte

Syftet med denna översiktsartikel är att granska och sammanställa befintligt vetenskapligt underlag kring intervention med sojaprotein innehållande isoflavoner, och effekten på somatiska-, urogenitala- och psykologiska symptom, värderat med hjälp av MRS-skalan, hos friska kvinnor under peri- och postmenopaus.

1.7 Frågeställning

Kan ett intag av sojaprotein med isoflavoner förbättra menopausala symptom hos friska kvinnor under och efter menopaus?

2. Metod

För sammanställning av artikelns vetenskapliga underlag har en systematisk litteraturgranskning genomförts enligt GRADE.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier för urval av artiklar var humanstudier där sojaprotein med isoflavoner varit ensam behandling i interventionsgruppen. Artiklarna skulle vara skrivna på engelska eller svenska, och utfallsmåtten skulle vara värderade med "Menopause Rating Scale" (MRS). Den studerade populationen skulle vara peri- eller postmenopausala, friska kvinnor. Exkluderade artiklar skulle ha en kombination av preparat med biologisk påverkan i samma studiegrupp, eller vara studier som inkluderade kvinnor med sjukdomsdiagnos.

2.1.2 Valda utfallsmått

Granskade utfallsmått i denna översiktsartikel var somatiska-, urogenitala och psykologiska symptom. Samtliga utfallsmått skulle vara värderade med MRS-skalan för att inkluderas. Utfallsmåtten valdes ut för att täcka en bredd i symtombilden hos peri- och postmenopausala kvinnor (5). MRS-skalan användes som ett inklusionskriterie för att kunna jämföra studiernas resultat på ett likvärdigt sätt. MRS-skalan användes dessutom för att få kvinnornas perspektiv på sina symptom.

2.2 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar för datainsamling gjordes i databaserna PubMed och Scopus. Sökningarna gjordes vid två olika tillfällen i syfte att säkerställa fullständigt litteraturunderlag inför publicering. Sökorden "menopause" och "climacterii" var Medical Subject Headings (MeSH). MeSH är en ämnesordlista som underlättar artikelsökningar om specifika ämnen. Majoriteten av alla artiklar som publiceras i PubMed taggas med MeSH-termer (30). MeSH produceras ursprungligen av amerikanska "National Library of Medicine", och översätts till svensk MeSH av Karolinska Institutet i Stockholm (31).

Övriga sökord som användes var “soy”, “soy proteins”, “soy foods” och “soy supplement”, “soy isoflavones” samt “menopause rating scale” och “MRS” i olika kombinationer. Avgränsningarna “article” och “English” användes i Scopus. Artiklar skrivna på svenska saknades, och därmed saknades möjlighet till avgränsning ”Swedish”. Samtliga sökord användes i båda databaserna, i totalt fem olika kombinationer.

Litteratursökningen genomfördes med hjälp av parentessökning i syfte att komprimera och specificera sökningen (32). Parentessökning kan hjälpa till att minska antalet sökningar, då flera sökord kan användas och kombineras i en och samma sökning. Totalt antal träffar var 24 unika artiklar, se Tabell 1.

Tabell 1. Litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	170123 och 170306	Soy AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Inga	8	5	Davinelli et al. (33) Tranche et al. (23) Carmignani et al. (34) Chedraui et al. (35) Carmignani et al. (4)
2	PubMed	170123 och 170306	Soy proteins AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Inga	4	2 (2)*	Carmignani et al. (34) Carmignani et al. (4)
3	PubMed	170123 och 170306	Soy foods AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Inga	4	2 (2)*	Carmignani et al. (34) Carmignani et al. (4)
4	PubMed	170123 och 170306	Soy supplement AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Inga	2	2 (2)*	Carmignani et al. (34) Chedraui et al. (35)
5	PubMed	170127 och 170306	Soy isoflavones AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Inga	6	4 (4)*	Tranche et al. (23) Carmignani et al. (34) Carmignani et al. (4) Chedraui et al. (35)
6	Scopus	170123 och 170306	Soy AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Article, english	22	5 (5)*	Davinelli et al. (33) Tranche et al. (23) Carmignani et al. (34) Chedraui et al. (35) Carmignani (4)
7	Scopus	170123 och 170306	Soy proteins AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Article, english	6	3 (3)*	Tranche et al. (23) Carmignani et al. (34) Carmignani et al. (4)
8	Scopus	170123 och 170306	Soy foods AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND	Article, english	5	1 (1)*	Carmignani et al. (34)

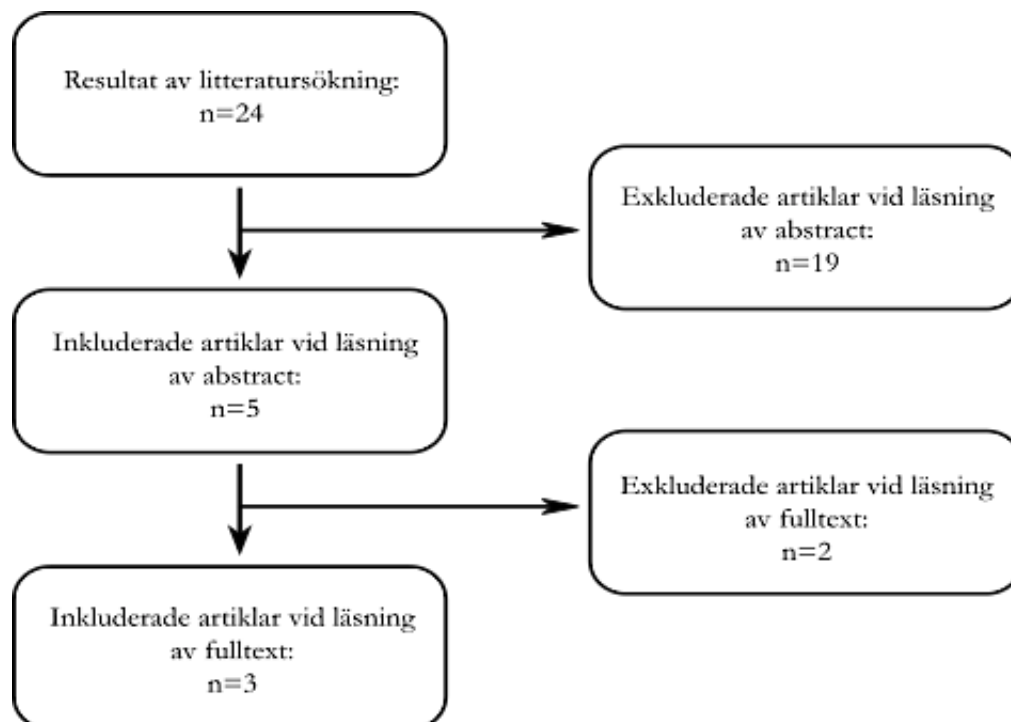
			(<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)				
9	Scopus	170123 och 170306	<i>Soy supplement</i> AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Article, english	9	2 (2)*	Carmignani et al. (34) Chedraui et al. (35)
10	Scopus	170127 och 170306	<i>Soy isoflavones</i> AND (<i>menopause</i> OR <i>climacteric</i>) AND (<i>menopause rating scale</i> OR <i>MRS</i>)	Article, english	15	4 (4)*	Tranche et al. (23) Carmignani et al. (34) Carmignani et al. (4) Chedraui et al. (35)
Totalt antal studier:					24	5	

*Dubletter inom parentes

2.3 Databearbetning

Ett första urval av artiklar gjordes utifrån inklusions- och exklusionskriterier, där bedömning av relevans avgjordes vid läsning av abstracts. Urvalsprocessen resulterade i fem artiklar, se Figur 1. Referenslistorna i de fem utvalda artiklarna granskades, så kallad "snowballing". Granskning av referenslistan i den senast publicerade översiktsartikeln "Alternative and Complementary therapies for the menopause" på ämnet, skriven av Pitkin et al. gjordes utan ytterligare fynd (36).

De fem utvalda artiklarna lästes i fulltext. Två artiklar uppfyllde inte inklusionskriterierna och exkluderades, vilket gjorde att slutgiltig inkludering innefattade tre artiklar. Två av de tre inkluderade artiklarna var baserade på samma studie. Studien utfördes år 2007, den första artikeln publicerades år 2010 och presenterade resultat med avseende på symtomlindring vid somatiska-, urogenitala- och psykologiska symtom (4). Den andra artikeln publicerades år 2015 och gav fördjupad diskussion kring urogenitala symtom, men bidrog inte med ny studiedata (34).



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

De tre inkluderade artiklarna lästes enskilt av de två oberoende författarna. Eftersom två av artiklarna var baserade på samma studie användes originalartikeln, som publicerades år 2010 av Carmignani et al., till granskning av studiens kvalitet och evidens (4). Den andra artikeln, som publicerades år 2015 av Carmignani et al., bidrog med fördjupad analys av utfallsmåttet urogenitala symtom, men saknade ny studiedata (34). På grund av artikelns avsaknad av ny studiedata bedömdes dess relevans vara utan ytterligare värde, och artikeln har därför inte kvalitetsgranskats. Den tredje inkluderade artikeln, skriven av Tranche et al. baserades på en egen studie och granskades därför enskilt (23).

Som underlag för kvalitetsgranskning användes "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier", skriven av Statens Beredning för Medicinsk utvärdering (SBU). Risken för systematiska fel bedömdes enligt skalan låg, medelhög eller hög risk för bias. Kategorierna för bias delades in i; selektion, behandling, bedömning, bortfall, rapportering och intressekonflikter (37).

Efter en första granskning gjordes en sammanvägd bedömning av de två studierna för att mäta effektmåttens tillförlitlighet. Sammanvägningen gjordes enskilt med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", skriven av Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien. De tre granskade utfallsmåtten, somatiska-, urogenitala- och psykologiska symtom, utvärderades separat. Utvalda utfallsmått kunde värderas till hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+) evidensstyrka med avseende på risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias (38).

3. Resultat

Två studier granskades gällande effekten av sojaprotein med isoflavoner på menopausala symtom hos peri- och postmenopausala kvinnor. Studiepopulationen i de två granskade studierna inkluderade totalt 150 friska kvinnor. Båda studierna visade en positiv effekt på somatiska- och urogenitala symtom i samband med ett intag av sojaprotein med isoflavoner i 12-16 veckor. Båda studierna visade att psykologiska symtom inte kunde lindras vid intervention med sojaprotein innehållande isoflavoner. Resultat från de båda studierna redovisas i Tabell 2.

3.1 Enskilda studiers kvalitet

3.1.1 Carmignani et al. 2010

The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: A randomized controlled trial (4).

Syfte: att jämföra effekten av dagligt intag av sojaprotein med isoflavoner, lägdos hormonbehandling eller placebo på psykologiska-, somatiska-, och urogenitala symtom hos postmenopausala kvinnor.

Studiedesign: antal deltagare var 60 friska kvinnor som rekryterades från två kliniker i Brasilien. Studien var en 16-veckors dubbel-blindad, randomiserad placebo-kontrollerad studie. Inklusionskriterier var postmenopausala kvinnor mellan 40-60 år och deras senaste menstruation skulle ha upphört minst tolv månader innan studiestart. Kvinnorna skulle besväras av fler än åtta värmevallningar under 24 timmar och de skulle inte ha genomgått hormonbehandling under de senaste sex månaderna. Exklusionskriterier var kvinnor som opererat bort livmodern, kvinnor med gastrointestinal sjukdom eller med allergi mot soja eller komjölk.

Intervention: interventionen bestod av tre randomiserade grupper. Grupp ett definierades som hormonbehandlingsgruppen (HT), och kvinnorna fick en kombinerad hormontablett med östradiol och norestisteron. Kvinnorna fick dessutom två portioner med placebopulver som bestod av maltodextrin. Grupp två var sojagruppen som fick en placebotablett, samt två portioner med sojaproteinpulver. Proteinpulvret innehöll en daglig dos av 90 milligram isoflavoner och 24 gram protein. Grupp tre var placebogrupper som fick en placebotablett och två portioner av placebopulvret maltodextrin. Båda pulversupplementen var lika i energi- och näringsinnehåll, och innehöll dessutom 488 milligram kalciumkarbonat och 1,2 milligram hydrolyserat kollagen, per daglig dos. För att mäta följsamhet samlades tomma förpackningar in. Data samlades in vid baslinjen och efter 16 veckor. MRS-skalan användes för att utvärdera samtliga menopausala symtom.

Resultat: studien visade att alla tre behandlingar hade en positiv effekt på samtliga menopausala symtom, med undantag för urogenitala symtom i placebogrupper. Vid mätning av somatiska symtom vid baslinjen och efter 16 veckor uppmättes MRS-poäng från 8,5 till 3,9 i sojagruppen, vilket var 54 procent symtomförbättring och statistiskt signifikant (p-värde: <0,01). Vid jämförelse mellan sojagruppen och placebogrupper visades en statistiskt signifikant symtomförbättring i sojagruppen (p: 0,03). Symtomförbättring i HT-gruppen, jämfört med placebogrupper, var också statistiskt signifikant (p: <0,01). Effekten av symtomlindring i HT-gruppen jämfört med sojagruppen var likvärdig (p: 0,8). Vid mätning av urogenitala symtom vid baslinjen och efter 16 veckor mättes förändring i MRS-poäng från 4,8 till 3,3 i sojagruppen, vilket var 31 procent symtomförbättring (p-värde: <0,01). Vid jämförelse mellan sojagruppen och placebogrupper visades en statistiskt signifikant symtomförbättring (p: 0,01). Symtomförbättring i HT-gruppen, jämfört med placebogrupper, var också statistiskt signifikant (p: 0,01). Effekten av symtomlindring i HT-gruppen jämfört med sojagruppen var likvärdig (p: 0,53). Vid mätning av psykologiska symtom visade alla tre grupper positiva resultat med avseende på symtomlindring, men ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna kunde påvisas (p: 0,61). Huvudsakliga statistiskt signifikanta fynd, vid jämförelse av alla tre grupper, var att både sojagruppen och HT-gruppen framför allt hade symtomlindrande effekt på värmevallningar (p-värde: 0,02), på muskel- och ledproblem (p-värde: 0,03) samt på slidtorrhet (p-värde: <0,01).

Studiekvalitet: hög.

Kvalitetsbedömning: studiens kvalitet håller hög kvalitet tack vare lämplig randomiseringsmetod med dubbel-blindning, uteblivet bortfall samt hög följsamhet. Definition och analys av samtliga utfallsmått har skett på ett korrekt sätt, med tydlig redovisning. Inga intressekonflikter föreligger.

3.1.2 Tranche et al. 2016

Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial (23).

Syfte: att undersöka om tillskott av sojadrycken Vivesoy®, med isoflavoner (50 milligram), kan minska menopausala symtom hos kvinnor under peri- och postmenopaus.

Studiedesign: antal deltagare var 90 friska kvinnor som rekryterades från 13 olika hälsocenter i Spanien. Studien var en randomiserad crossover-studie och randomiseringsprocessen skedde genom blockrandomisering till två grupper (1:1). Varken deltagarna eller forskarna var blindade. Deltagarna som inkluderades i studien var peri- och postmenopausala kvinnor över 45 år. Kvinnorna skulle besväras av menopausala symtom, och sojainnehållande livsmedel skulle inte vara en del av deras kosthållning före eller under studietiden. Exklusionskriterier var hormonbehandling under de senaste sex månaderna samt kvinnor som opererat bort livmodern

och/eller äggstockarna. Per-protocol populationen var 60 kvinnor och analyserades separat. Intention-to-treat populationen bestod av samtliga studiedeltagare, vilket var 90 kvinnor.

Intervention: varje deltagare fick genomföra en period med intervention, samt en period som kontroll. Interventionstiden varade tolv veckor, följt av sex veckor viloperiod, så kallad ”wash-out”. Därefter byttes interventionsgruppen, och de som fått intervention blev kontrollgrupp samtidigt som kontrollgruppen fick intervention. Alla kvinnor i studien fick instruktioner om att äta en balanserad kost, fri från sojainnehållande livsmedel. Under interventionsperioden försågs kvinnorna med två portioner à 250 milliliter sojadryck som tillägg. Sojadrycken innehöll totalt 15 gram sojaprotein med 50 milligram isoflavoner. I början och i slutet av varje tolv-veckorsperiod mättes nivåer av isoflavonerna daidzein och genistein i blodet för att kontrollera följsamhet. Övervakning av följsamhet gjordes dessutom genom intervjufrågor, samt insamling av tomma förpackningar. I slutet av varje period hölls en strukturerad intervju för att utvärdera deltagarnas kostvanor. Data samlades in vid fyra tillfällen; vid baslinjen, efter interventionsperioden, efter viloperioden samt vid studiens slut. Det primära utfallsmåttet var somatiska symtom, värderat med MRS-skalan. Urogenitala- och psykologiska symtom analyserades också med MRS-skalan, som sekundära utfallsmått.

Resultat: studien visade att ett regelbundet intag av sojadryck med isoflavoner under tolv veckor minskade somatiska- och urogenitala symtom. Somatiska symtom minskade från MRS-medelpoäng 7,2 vid baslinjen, till 5,8 vid studiens slut i Grupp 1. Grupp 2 minskade från MRS-medelpoäng 7,1 vid baslinjen, till 5,9 vid studiens slut. Symtomförbättringen var 20,4 procent i båda grupperna efter tolv veckors intervention, vilket var statistiskt signifikant (p -värde: $<0,001$). MRS-medelpoäng av urogenitala symtom vid baslinjen visade 3,0 i genomsnitt mellan båda grupperna. Symtomförbättringen var 21,3 procent, vilket var statistiskt signifikant (p -värde: 0,019). Psykologiska symtom värderades, vid baslinjen, till medelvärdet 5,7 på MRS-skalan. Inga statistiskt signifikanta skillnader sågs med avseende på symtomlindring av psykologiska symtom (p -värde: 0,205).

Studiekvalitet: medelhög.

Kvalitetsbedömning: studiens styrkor vid kvalitetsgranskning var att grupperna var sammansatta på ett likartat sätt och att inga bortfall sågs efter randomiseringen. Däremot är orsaken till blockrandomisering oklar, studien var oblandad samt viss intressekonflikt kan föreligga på grund av att finansören ”Calidad Pascual S.A.U” (23) är producent av sojadrycken Vivesoy®. Dessa tre aspekter sänker kvaliteten enligt SBU’s granskningsmall. Nyare publikationer kan förväntas ha ett i förväg publicerat studieprotokoll. Vid sökning på www.clinicaltrials.gov fanns inget studieprotokoll, trots att studien är publicerad 2016, vilket påverkar kvalitetsbedömningen negativt.

Tabell 2. Beskrivning av studier

	Carmignani et al. (4)	Tranche et al. (23)
Studiedesign	Randomiserad kontrollerad studie	Randomiserad kontrollerad studie med crossoverdesign
Studiepopulation	n=60 Postmenopausala kvinnor	n=90 Peri- och postmenopausala kvinnor
Intervention	16 veckor: Soja, HT eller placebo Sojagrupp: 1 placebotablett 2 port sojaproteinpulver (<i>totalt innehåll: 90 mg isoflavoner, 24g sojaprotein</i>) HT: 1 tablett östradiol med norestisteron 2 port placebopulver Maltodextrin Placebogrupp: 1 placebotablett 2 port placebopulver Maltodextrin	Grupp 1: 12 veckor intervention, 6 veckor viloperiod, 12 veckor kontroll Grupp 2: 12 veckor kontroll, 6 veckor viloperiod, 12 veckor intervention Intervention: Sojadryck Vivesoy®: 500 ml/dag (<i>totalt innehåll: 50mg isoflavoner, 15g sojaprotein</i>) Kontroll: Balanserad kost utan sojainnehållande livsmedel
Somatiska symtom:	Sojagruppen jämfört med placebo: P-värde: 0,03	Grupp 1 & 2: MRS-poäng vid baslinjen: 7,2 Förbättring i MRS-poäng efter intervention: 20,4 % P-värde: <0,001
Urogenitala symtom:	Sojagruppen jämfört med placebo: P-värde: 0,01	Grupp 1 & 2: MRS-poäng vid baslinjen: 3,0 Förbättring i MRS-poäng efter intervention: 21,3 % P-värde: 0,019
Psykologiska symtom:	Inga signifikanta skillnader mellan grupperna. P-värde: 0,61	Inga signifikanta skillnader mellan baslinjen och efter 12 veckor i någon av grupperna. P-värde: 0,205
Studiekvalitet	Hög	Medelhög

3.2 Evidensgradering

Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att sojaprotein med isoflavoner förbättrar somatiska- och urogenitala symtom under och efter den menopausala övergångsperioden, när symtomen är värderade med MRS-skalan. Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att sojaprotein med isoflavoner inte förbättrar psykologiska symtom, relaterade till menopaus, värderade med MRS-skalan.

Evidensgraderingen utgick från stark (++++) evidensstyrka. ”Vissa begränsningar” i risk för bias fanns för samtliga utfallsmått, då en av studierna var av medelhög studiekvalitet (23).

Överensstämmelse mellan studierna bedömdes som ”inga problem”, då resultaten visade homogenitet (4, 23). Överförbarhet var utan anmärkning och bedömdes till ”ingen osäkerhet”. Precision bedömdes till ”inga problem” då bortfall inte förekom. Forskargrupperna för de båda studierna var oberoende av varandra, vilket gav publikationsbias ”inga problem” i evidensgradering.

Den sammanvägda bedömningen av evidensstyrka gav ingen nedgradering för något av de tre utfallsmåtten. Summan av ovanstående evidensgradering bedöms tillräckligt god för att ge starkt (++++) vetenskapligt underlag för samtliga utfallsmått, se Tabell 3.

Tabell 3. Evidensstyrka

Effektmått	Somatiska symtom	Urogenitala symtom	Psykologiska symtom
Antal studier (deltagare)	2 (n=150)	2 (n=150)	2 (n=150)
Risk för bias	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar	Vissa begränsningar
Överensstämmelse mellan studierna	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Överförbarhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias	Inga problem	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Hög (++++)	Hög (++++)	Hög (++++)

4. Diskussion

Två studier har granskats och visar entydigt statistiskt signifikanta förbättringar i somatiska- och urogenitala symtom då intag av sojaprotein med isoflavoner undersökts i interventionsgruppen. Symtomen har värderats med hjälp av MRS-skalan. Psykologiska symtom visar inga statistiskt signifikanta förbättringar hos peri- och postmenopausala, friska kvinnor vid ett intag av sojaprotein med isoflavoner.

4.1 Datainsamlingsmetod

Metodologiska begränsningar under sammanställning av denna översiktsartikel innefattar författarnas brist på språkkunskaper utöver svenska och engelska. Eftersom artiklar på övriga språk exkluderades finns en risk att relevanta studier inte inkluderats i denna översiktsartikel. I förväg utvalda inklusions- och exklusionskriterier underlättade litteratursökningen, och resulterade i relevanta träffar på artiklar som fick genomgå granskning.

Ett förvalt inklusionskriterie var att utfallsmåtten skulle vara värderade med hjälp av MRS-skalan, i syfte att kunna tolka studiernas resultat på ett likartat sätt. Inklusionskriteriet gjorde att många artiklar föll bort, då det finns ett flertal olika mätmetoder som mäter den menopausala symtombilden. En annan mätmetod som förekommer i studier är ”Kupperman Index”. I ”Kupperman Index” är endast fem av elva symtom lika definierade som i MRS-skalan (26). Frågornas utformning och skillnad i tillvägagångssätt för ifyllnad gör att skalorna inte är helt jämförbara, och studier som använt ”Kupperman Index” blev därför exkluderade. Att kvinnorna själva får fylla i MRS-skalan ses som positivt eftersom det är kvinnornas symtombild som ska kartläggas, och inte sjukvårdspersonalens tolkning av kvinnornas symtombild. MRS-skalan har dessutom visat sig vara en väl validerad mätmetod för att mäta menopausala symtom (26) och bedöms därför mäta de utfallsmått som denna översiktsartikel syftade till att undersöka. MRS-skalan finns översatt till spanska och brasilianska (29), vilket ses som en styrka då studierna är genomförda i Spanien och Brasilien.

Den senare artikeln av Carmignani et al. publicerades åtta år efter att studien genomfördes (34). Artikeln förmodas ha publicerats i efterhand i syfte att förtydliga och diskutera den statistiskt signifikant positiva effekten på slidtorrhet som påvisades i originalartikeln. Författarna diskuterar att olika studier, där sojaproteinets effekt på urogenitala symtom hos peri- och postmenopausala kvinnor undersökts, har uppvisat olika resultat. Det verkar ha tillkommit ny forskning efter genomförd studie, och denna forskning diskuteras i relation till författarnas egna fynd från originalstudien (4, 34).

4.2 Studiernas metoder

Deltagarantalet om 150 kvinnor är en liten andel av världens alla menopausala kvinnor, men med tanke på studiernas hårda inklusionskriterier kan antalet vara representativt för den studerade målgruppen. Kvinnorna var friska kvinnor med en specifik symtombild, och upplevda symtom kan därför med större säkerhet relateras till menopaus. Inga andra sjukdomssymtom påverkade kvinnornas upplevelse av menopausala symtom. Studiedesign, inklusive inklusions- och exklusionskriterier, var liknande för de båda studierna vilket gör dem jämförbara.

Tiden för intervention var 12-16 veckor, vilket verkar vara en tillräckligt lång tid för att mäta interventionens effekt på somatiska- och urogenitala symtom. Tidigare interventioner med soja har visat statistiskt signifikanta förbättringar på somatiska symtom efter tolv veckor, och bedöms därför vara en tillräckligt lång tid för intervention (4). En styrka med studierna var gruppernas jämförbarhet med avseende på baslinjevariabler, eftersom inga statistiskt signifikanta skillnader påträffades (4, 23). Tidsaspekten kan ha påverkat symtomlindring av de psykologiska symtomen, eftersom inga signifikanta skillnader påträffades under interventionstiden. Komplexiteten i den psykologiska symtombilden kan göra att tiden för symtomlindring kan förmodas ta längre tid än 12-16 veckor, varvid ingen signifikant förändring kunde påvisas. Ytterligare forskning med längre tidsintervall skulle kunna vara aktuellt för att undersöka en eventuell positiv effekt på psykologisk symtomlindring i samband med menopaus.

Orsaken till att kalcium ingått i en av studiernas pulverpreparat framgår inte i originalartikeln (4). Kalciums kända effekter är främst dess preventiva effekt på osteoporos, vilket innebär prevention av bennedbrytning. Ytterligare effekter av kalcium innefattar förbättrade kolesterolvärden och en potentiellt minskad risk för hjärt- och kärlsjukdom (39). Med avseende på kalciums kända effekter bedöms kalcium inte lindra menopausala symtom, och därmed inte påverka sojaproteinets effekt. Alla tre grupper i studien fick samma mängd kalcium i supplementen, vilket minskar risken för att kalcium påverkat resultatet. Kalcium är dessutom ett livsnödvändigt mineralämne (40), och kan antas vara en del i en allsidig kosthållning. Att kvinnorna även i den andra studien har fått i sig kalcium, via sin kost, under interventionstiden kan förmodas eftersom de instruerades att äta en balanserad kost. Om kalcium, mot förmodan, har en effekt på menopausala symtom skulle denna påverkan ses hos samtliga studiedeltagare som intagit kalcium, antingen via det berikade pulvret eller via kosten, under studieperioden.

Pulverpreparaten i den ena studien innehöll även hydrolyserat kollagen (4). Kollagen utgör en andel av animalisk proteinstruktur (41). Studiedeltagarna, i den andra studien, uppmanades att äta en blandad kost under interventionstiden, vilket innefattar intag av kollagen via animaliska livsmedel. Skulle kollagen ha en effekt vid lindring av menopausala symtom skulle denna effekt ses i båda studierna. Bedömningen är att interventionen inte påverkats av flera verksamma ämnen i studiegruppen, och därför bedöms att just soja med isoflavoner har en effekt på vissa menopausala symtom.

Att interventionen i Tranche et al. bestod av sojadryck ses som en fördel då sojadryck går att köpa som konsument. Dessutom var just sojadrycken (Vivesoy®) som användes i studien, kommersiellt tillgänglig (23). En påvisad effekt med vanlig sojadryck underlättar eventuell behandlingsrekommendation, eftersom produkten är lätt att få tag i för konsumenten.

Följsamheten i studien av Tranche et al. verkar ha varit bristande eftersom Per-protocol populationen endast var 66 procent av Intention-to-treat populationen (23). Dock har analys av både Intention-to-treat och Per-protocol gjorts, vilket är enligt rekommendation från SBU (32). En tänkbar orsak till att följsamheten varit begränsad kan bero på mängden sojadryck, som var en halv liter per dag. Kvinnorna kan förslagsvis ha upplevt mängden som stor, varit okunniga kring användningsområde för produkten, eller haft bristande smakpreferens för sojadryck.

Följsamheten i Carmignani et al. har varit bra enligt tillförlitlig dokumentation (4), och det faktum att båda studier fått liknande resultat förstärker trovärdigheten i effekt på samtliga utfallsmått. Värt att nämna är att Tranche et al. hade mer noggranna mätningar med avseende på följsamhet, vilket kan förklara dess lägre Per-protocol population (23). Mätning av följsamhet med hjälp av insamling av tomma förpackningar skulle kunna ge risk för bias, då kvinnorna kan hålla ut innehållet istället för att konsumera det.

4.3 Sammanvägd bedömning av resultat

Båda studierna påvisade positiva effekter med avseende på utfallsmåtten; somatiska- och urogenitala symtom. Psykologiska symtom visade ingen statistiskt signifikant förbättring i någon av studierna, vilket skulle kunna bero på att psykologiska problem inte enbart verkar vara relaterade till fysiologiska förändringar i samband med menopaus. Ålderskrisen som kan drabba kvinnor under den menopausala övergångsperioden kan antas ha en lika viktig roll i symtombilden som de fysiologiska förändringarna (12). Orsaken till psykologiska symtom verkar vara ett mer komplext problem än somatiska- och urogenitala symtom, och kan därför behöva en annan typ av behandling för symtomlindring. Värt att nämna är dock att psykologiska symtom förbättrades, men då förbättringen skedde i samtliga grupper var symtomförbättringen utan statistisk signifikans. Orsaken till de psykologiska symtomförbättringarna diskuteras kunna vara relaterade till en ökad känsla av uppmärksamhet och gemenskap, till följd av att delta i en studie (4). Ytterligare forskning, med en annan typ av intervention eller annan tidsram, kan behövas, för att lindra psykologiska symtom i samband med menopaus.

Mängden isoflavoner verkar inte vara en avgörande faktor i symtomlindring eftersom studierna, med olika mängd isoflavoner, har visat symtomlindring för två av utfallsmåtten. Dessutom visade analys av Intention-to-treat populationen i Tranche et al. ett liknande resultat som Per-protocol populationen (23), vilket tyder på att ett mindre intag än 50 milligram isoflavoner per dag också kan ha gynnsamma effekter. Intention-to-treat populationen inkluderade samtliga kvinnor som inkluderats i studien, även kvinnor som inte bedöms ha haft god följsamhet. Om Intention-to-treat populationens kvinnor druckit fyra deciliter sojadryck istället för fem, eller om de inte druckit alls går endast att spekulera kring. Resultatet för Intention-to-treat populationen skulle kunna tolkas som att kvinnorna konsumerat en tillräcklig mängd för att få en positiv effekt på symtomlindring.

4.4 Studiekvalitet

De två inkluderade studierna var båda randomiserade studier, vilka värderas högt bland vetenskapliga studier (32). En studie hade crossover-design med en block-randomisering. Fördelar med en crossover-studie är att studiedeltagaren bli sin egen kontroll, vilket är gynnsamt då syftet med studien var att utvärdera förändring i symtombilden hos varje enskild individ (23). Block-randomiseringen användes utan angiven orsak, men eftersom deltagarna är sin egen kontroll ses inte block-randomiseringsprocessen som något allvarligt bias. Crossover-studien genomfördes oblandad, men eftersom det är en crossover-studie och båda grupper genomförde en period som kontroll-, och en period som interventionsgrupp ses inte avsaknad av blindning som ett allvarligt bias. En potentiell förbättring av studiedesignen hade varit om kvinnorna, under kontrollperioden, fått en placebdryck för att undvika bias. Samtidigt ses en svårighet i att blinda en dryck som har en karaktäristisk smak, som sojadryck, och därför bedöms inte avsaknaden av blindning vara ett stort problem. En crossoverstudie bör användas då förekomst av symtom kvarstår under en längre period, likt menopausala symtom, och är därför en relevant studiedesign att använda (42).

Då studiernas kvalitet bedömdes olika upplevdes vissa svårigheter i sammanvägning av bedömningen. En studie höll högre kvalitet och fick därför väga tyngre i sammanvägning av evidensgradering. Vidare underlättade studiernas entydighet i resultatet, eftersom de båda studierna presenterade likartade resultat.

4.5 Globalt perspektiv

Studierna representerar friska kvinnor från två olika etniska grupper, från två olika världsdelar, vilket ger möjlighet till global överförbarhet med avseende på studiepopulationen. Globala skillnader har tidigare påvisats i studier på menopausala kvinnor. Skillnader i symtombilden av menopausala symtom verkar variera bland kvinnor från olika kulturer. Geller et al. menar att asiatiska kvinnor, som har en kost rik på sojaprodukter, uppger att de upplever färre symtom i samband med menopaus. Om orsaken beror på kostintag med soja, kulturella skillnader eller en kombination av båda kvarstår att utreda (16). Hafiz et al. resonerar kring att kulturella skillnader skulle kunna vara en viktig aspekt, eftersom kvinno- och synen på åldrandeprocessen varierar beroende på kultur. Asiatiska kvinnor verkar se menopaus som en naturlig åldrandeprocess, och upplever generellt den menopausala övergångsperioden mer positiv än västvärldens kvinnor. En orsak till att asiatiska kvinnor har en mer positiv upplevelse, skulle kunna vara tack vare att åldrande ökar kvinnans sociala status i den östra världens kultur. I västvärlden däremot, kan åldrandet generellt ses som en negativ del av livet, då åldrande relateras till förlust av ungdomlig skönhet. Många kvinnor i västvärlden upplever därför en viss rädsla för åldrande (13).

Förekomst av menopausala symtom är komplext, och verkar ha många påverkande faktorer utöver en sjunkande östrogenproduktion. Att den psykologiska symtombilden inte har statistiskt signifikanta förbättringar med hjälp av sojaprotein med isoflavoner skulle kunna bero på denna psykologiska komplexitet som menopaus innebär för många kvinnor, och kan inte lindras med så pass "enkla" metoder.

4.6 Miljö och hälsa

Att öka intaget av soja skulle kunna ha en positiv effekt på vissa menopausala symtom, och även verka hälsofrämjande med avseende på hälsa i övrigt, tack vare dess goda näringsinnehåll. Psykologiska symtom visade ingen statistiskt signifikant symtomförbättring vid intag av sojaprotein med isoflavoner, och inga negativa biverkningar har observerats (4, 23). Intag av sojaprotein med isoflavoner verkar därför ofarligt i doser om 12-24 gram sojaprotein, innehållande 50-90 milligram isoflavoner.

Att öka intaget av soja kan bidra med mindre miljöpåverkan genom ersättning av animaliska livsmedel. Animaliska livsmedel bidrar, i dagsläget, med 15 procent av utsläppen till världens växthusgaser (43). En stor del av sojaproduktionen går till produktion av djurfoder (44), men genom att öka det primära sojaintaget och istället minska köttkonsumtionen skulle miljöpåverkan kunna minska.

En mänsklig rättighet är "rätten till hälsa" vilket, bland annat, innebär att alla människor ska ha möjligheten att uppnå bästa möjliga hälsa (45). Riskerna med hormonbehandling kan ha negativa hälsoeffekter vilket kan inskränka på "rätten till hälsa" (17). Värmevallningar, sömnsvårigheter och sexuella problem är exempel på symtom som kan försämra livskvaliteten, och göra att kvinnan inte kan uppnå bästa möjliga hälsa (4). Sojaprotein har visat statistiskt signifikanta förbättringar i symtomlindring. Dessutom har studien som jämfört soja med isoflavoner och hormonbehandling visat att sojaprotein med isoflavoner har likvärdig effekt som hormonbehandling med avseende på lindring av somatiska- och urogenitala symtom. Likheten i resultaten mellan de båda behandlingsinterventionerna styrker att sojaprotein med isoflavoner

skulle kunna vara en av framtidens lösningar som främsta behandling vid menopausala (4, 23), symtom, utan att inskränka på kvinnans rättigheter.

5. Slutsats

Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att ett intag av sojaprotein med isoflavoner har en gynnsam effekt på somatiska- och urogenitala symtom efter 12-16 veckor, värderade med MRS-skalan, hos friska kvinnor i peri- och postmenopaus. Det finns starkt (++++) vetenskapligt underlag för att ett intag av sojaprotein med isoflavoner inte har en statistiskt signifikant effekt på psykologiska menopausala symtom efter 12-16 veckor, värderade med MRS-skalan.

Ytterligare forskning kring symtomlindring av psykologiska symtom kan vara aktuell, och då med längre interventionstid och/eller annan intervention.

6. Referenser

1. Bojar I, Lyubinets O, Novotny J, Stanchak Y, Tiszczenko E, Owoc A, et al. Intensification of menopausal symptoms among female inhabitants of East European countries. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2016;23(3):517-24.
2. Soares CN, Cohen LS. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2001;119(2):78-83.
3. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3060-7.
4. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas*. 2010;67(3):262-9.
5. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(1):59-64.
6. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer : safety considerations. *Drug safety*. 2005;28(12):1085-100.
7. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2006;20(6):799–839.
8. Bixo M, Samuelsson E. Klimakteriebesvär Uppsala: Läkemedelsverket; 2015 [2017-04-05]. Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/gynekologi/allman_gynekologi.html?search=menopaus&iso=false&imo=false&nplId=null&id=i3_48.
9. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M, Ylikorkala O. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2017;20(1):5-10.
10. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2015;18 Suppl 1:18-22.
11. Ho SC, Liang Z, Yu RH, Sham A. Association of life events and depressive symptoms among early postmenopausal Chinese women in Hong Kong. *Menopause (New York, NY)*. 2017;24(2):180-6.
12. Zhang Y, Zhao X, Leonhart R, Nadig M, Hasenburg A, Wirsching M, et al. A cross-cultural comparison of climacteric symptoms, self-esteem, and perceived social support between Mosuo women and Han Chinese women. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(7):784-91.

13. Hafiz I, Liu J, Eden J. A quantitative analysis of the menopause experience of Indian women living in Sydney. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2007;47(4):329-34.
14. Aidelsburger P, Schauer S, Grabein K, Wasem J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. *GMS health technology assessment*. 2012;8:Doc03.
15. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100 Suppl 1:423s-30s.
16. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *Journal of women's health (2002)*. 2005;14(7):634-49.
17. 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.
18. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas*. 2010;66(4):333-43.
19. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;315(23):2554-63.
20. Montgomery KS. Soy protein. *The Journal of perinatal education*. 2003;12(3):42-5.
21. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(6):1191-201.
22. 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.
23. Tranche S, Brotons C, Pascual de la Pisa B, Macias R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(6):477-82.
24. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *The New England journal of medicine*. 1995;333(5):276-82.
25. 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.

26. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(1):50-8.
27. Husain D, Khanna K, Puri S, Haghizadeh M. Supplementation of soy isoflavones improved sex hormones, blood pressure, and postmenopausal symptoms. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(1):42-8.
28. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas*. 2007;58(3):249-58.
29. Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:67.
30. Karolinska Institutet. Vad är nyttan med MeSH-termer. Stockholm: Karolinska institutet; 2017 [2017-02-06]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/info/vad-ar-nyttan-med-mesh-termer>
31. Karolinska Institutet. Så använder du Svensk MeSH. Stockholm: Karolinska Institutet; 2017 [2017-02-06]. Available from: [https://mesh.kib.ki.se/info/sa-anvander-du-svensk-mesh - heading-0](https://mesh.kib.ki.se/info/sa-anvander-du-svensk-mesh-heading-0).
32. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014 [2017-04-05]. Available from: <http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf>.
33. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2017;96:77-83.
34. Carmignani LO, Pedro AO, Montemor EB, Arias VA, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Effects of a soy-based dietary supplement compared with low-dose hormone therapy on the urogenital system: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(7):741-9.
35. Chedraui P, San Miguel G, Schwager G. The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011;27(5):307-13.
36. Pitkin J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause international*. 2012;18(1):20-7.
37. Statens beredning för Medicinsk utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. 2014.

38. Göteborgs Universitet. Undelag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Göteborg 2015.
39. Grey A, Gamble G, Ames R, Horne A, Mason B, Reid IR. Calcium supplementation does not affect CRP levels in postmenopausal women--a randomized controlled trial. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(8):1141-5.
40. Livsmedelsverket. Kalcium: Svenska livsmedelsverket; 2017 [updated 2017-01-16] [2017-02-10]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/kalcium/>.
41. Haug E, Bjälle G, Sand O, Sjaastad V. Människokroppen. 2 ed. Stockholm: Liber; 2007. 544 p.
42. Malmquist J. SBU:s ordlista. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2004 [updated 2016] [2017-02-10]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/var-metod/sbu-ordlista/>.
43. Livsmedelsverket. Kött och miljö: Svenska livsmedelsverket; 2016 [updated 2016-09-06] [2017-02-10]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/kott/>.
44. WHO. Soja - en viktig proteinkälla: World Health Organization (WHO); 2016 [updated 2016-06-21] [2017-02-10]. Available from: <http://www.wwf.se/vart-arbete/ekologiska-fotavtryck/palmolja-soja-och-forandrade-marknader/1551375-soja-en-viktig-proteinkalla>.
45. Regeringskansliet. Rätten till hälsa. 2017. [2017-02-07]. Available from: <http://www.manskligarattigheter.se/sv/de-manskliga-rattigheterna/vilka-rattigheter-finns-det/ratten-till-halsa>

Bilagor

Bilaga 1. Menopause Rating Scale (MRS)

Menopause Rating Scale (MRS)

Vilka av följande symptom stämmer in på dig för tillfället? Sätt ett kryss i den ruta som passar bäst för varje symptom. För symptom som inte är aktuella, markera „inga“

Symtom:

åra	inga	lindriga	måttliga	svåra	mycket sv
	0	1	2	3	4
1. Blodvullningar, svettningar (tillfälliga svettningar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hjärtproblem (ovanlig medvetenhet av hjärtslag, hjärtat hoppar över ett slag, hjärtklappning, spändhet??)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Sömnproblem (svårigheter att somna, svårigheter att sova hela natten, vaknar tidigt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Deprimerad (känner sig nere, ledsen, på gränsen att börja gråta, brist på energi, humörsvängningar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Retlighet (känner nervositet, inre spänningar, känner aggressivitet).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Oro (inre rastlöshet, panikkänslor).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Fysisk och mental utmattning (försämrad prestationsförmåga i allmänhet, försämrat minne, koncentrationssvårigheter, glömska).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sexuella problem (ändring av sexuell lust, i sexuell aktivitet och tillfredsställelse).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Urinblåseproblem (svårigheter att urinera, ökat behov av att urinera, inkontinens).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Slidtorrhet (torr eller brännande känsla i slidan, svårigheter vid samlag).....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Led- och muskelbesvär (ont i lederna, reumatiska besvär)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>