

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V11190643

# Isoflavoner som behandlingsmulighed ved østrogenmangel

Max Norman Tandrup Lambert<sup>1</sup>, Sven Tyge Langkjer<sup>2</sup> & Per Bendix Jeppesen<sup>1</sup>

1) Institut for Klinisk Medicin, Diabetes og Hormonsygdomme, Health, Aarhus Universitet, 2) Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2020;182:V11190643

### HOVEDBUDSKABER

- Nye humane studier viser, at behandling med isoflavoner har positiv effekt på knogleskørhed og menopausesymptomer.
- EFSA-rapport beskriver klart, at der ingen sammenhæng er mellem forbrug af isoflavonkosttilskud og bivirkninger i form af bl.a. kræftisiko.
- Fermenteringsprocesser øger effekten af isoflavoner fra bl.a. rød kløver og soja.

Østrogenmangel ved f.eks. menopause, og ooforektomi eller behandling med østrogenhæmmere har en negativ påvirkning på knogleomsætningen med øget risiko for osteoporose og klimakterielle symptomer. De bioaktive isoflavonforbindelser har i kliniske studier vist sig at være effektive til behandling af østrogenmangelinduceret menopausesymptomer og knogletab. Disse effekter er bekræftet i adskillige metaanalyser og interventionsstudier [1-8]. Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet (EFSA) har vurderet sikkerheden ved langtidsindtagelse af op til 150 mg isoflavoner/dag over en periode på op til tre år [1, 7]. North American Menopause Society konkluderede for nylig, at isoflavoner ikke øger risikoen for bryst- og endometriskancer. Desuden har American Cancer Society og American Institute for Cancer Research anerkendt, at isoflavonindtagelse er sikkert og forbedrer prognosen for overlevelse af brystcancer [3]. På trods af disse positive tilkendegivelser er der stadigvæk i medicinske kredse enkelte, der udtrykker bekymring for effekterne ved indtagelse af isoflavoner (dvs. de almindelige diætisoflavoner: daidzein, genistein, biochanin A og formononetin) især med hensyn til østrogenfølsomme cancerformer [9]. Dette argument er i vid udstrækning baseret på et lille antal kontroversielle og ureproducerbare in vitro-studier, hvis resultater formentlig ikke kan overføres til mennesker. I

det store og hele har man i alle eksisterende epidemiologiske og kliniske studier påvist enten fordele og/eller ingen negative effekter af disse forbindelser hos patienter med og uden østrogenfølsom cancersygdom [3]. Formålet med denne artikel er at give et omfattende overblik over de mest aktuelle og klinisk relevante data, for herved at beskrive den medicinske anvendelighed og sikkerheden i en klinisk kontekst af disse naturlige bioaktive forbindelser.

Østrogenterapi har tidligere været anvendt til behandling af osteoporose, da behandlingen mindsker risikoen for knoglebrud. Imidlertid har man i store undersøgelser påvist, at behandling med østrogen øger risikoen for hjerte-kar-sygdom samt bryst- og ovariecancer [10]. Som følge heraf anvendes østrogen nu i mindre omfang til behandling af osteoporose.

Derimod er den vigtigste behandling for østrogenmangel hos kvinder med menopausale vasomotoriske symptomer østrogenhormonbehandling. Dette er ikke uden betydning, da kvinder har det største knogletab i overgangsalderen. Dog er der forholdsregler for især patienter med tidligere østrogenfølsomme cancerformer, hvor østrogenhormonbehandling normalt udelukkes, idet denne behandling øger risikoen for tilbagefald og øger cancerrisikoen i østrogenreceptor  $\alpha$  (ER- $\alpha$ )-rige væv som bryster og ovarier [10]. Desværre viser undersøgelser også, at de menopausale symptomer vender tilbage med større sværhedsgrad og hyppighed ved ophør med østrogenbehandlingen [11]. Derfor er det af medicinsk og videnskabelig værdi at udvikle nye effektive behandlinger, der har minimale bivirkninger og er egnede til konsekvent langsigtet anvendelse mod knogleskørhed og menopausale symptomer.

## KLINISK ANVENDELIGHED

Let optagelige isoflavoner, der findes i f.eks. fermenteret rødkløverekstrakt og sojaprodukter virker gennem en selektiv binding til østrogenreceptor (ER- $\beta$ ), der specielt har en gavnlig effekt i væv, der normalt kræver østrogen for at fungere normalt. ER- $\beta$  udtrykkes hovedsageligt i ikkegonadale væv, hvorfor isoflavoner menes at minimere risikoen for udvikling af cancerformer som bryst- og ovariecancer [12]. Derimod binder østrogen kraftigt til begge receptortyper og dermed især i de sensitive væv, der har et højt indhold af  $\alpha$ -receptorer, hvorved risikoen øges for overstimulering og uønsket cellevækst [12].

Resultaterne af de fleste humane interventionsstudier indikerer fordelagtige virkninger af isoflavoner på knoglemineraltæthed (BMD) [4, 5]. Det er bredt accepteret, at isoflavoner mindsker østrogenmangelknogleresorptionen [5, 9]. For at opnå en fordelagtig virkning på BMD skal isoflavonerne være på en aglykonmolekyleform (som oftest i form af et fermenteret produkt), hvorved biotilgængeligheden øges betydeligt [13]. Kliniske forsøg, hvor man har brugt isoflavonaglykoner, har vist bedre resultater end undersøgelser, hvor man har brugt de mindre biotilgængelige glykosider, hvor effekten er lille eller ikkeeksisterende [4]. Der er få studier, hvor man har dokumenteret isoflavoners effekt på frakturer og osteoporose, dog er der netop publiceret studier hvor disse parametre er undersøgt. I et langtidsstudie leverede man bevis for knogleopbyggende virkninger af isoflavontilskud hos kvinder, som havde østrogenmangel med

deraf følgende osteopeni og osteoporose [14]. Et stort langtidskohortestudie (15,2 år) med 1.417 postmenopausale kvinder har vist, at høj indtagelse af fermenteret soja (natto) signifikant øgede BMD og mindskede frakturrisikoen med 44% sammenlignet med indtagelse af ikkefermenterede sojaprodukter. Det er vigtigt at pointere, at man bør indtage vitaminer og mineraler sammen med isoflavonkosttilskuddet [15].

Effekten af isoflavoner mod menopausale symptomer er blevet bekræftet i uafhængige metaanalyser og har bevisgraden 1A [1]. Virkningen mod hyppig frekvens og sværhedsgrad af hedeture er gennemsnitlig ~ 25% bedre end virkningen af placebo og når 57% af effekten af hormonøstrogenerapi. De hidtil anvendte kliniske studier af vasomotoriske symptomer er afhængige af subjektive selvrapporteringsmålinger og vasomotoriske symptomdagbøger. Disse metoder er meget modtagelige for bias og placeboeffekt [16].

I et netop publiceret tremåneders klinisk studie, undersøgte man virkningen af indtagelse af 34 mg/dag isoflavonaglykoner fra fermenteret rødkløverekstakt mod vasomotoriske symptomer hos menopausale kvinder (> 5 hedeture pr. dag), hvor der tillige blev benyttet et nyudviklet objektivt device, som automatisk måler svedsekretionen over et døgn. Studiet er nyskabende, da man for første gang har fået tal for natlige hede-/svedeture under søvn. Studiet viste, at isoflavonterapi signifikant reducerede frekvensen og intensiteten af de fysiologisk hedeture sammenlignet med placebo [2]. Det er vigtigt at pointere, at isoflavoner benyttes som kosttilskud til behandling eller forebyggelse af østrogenmangelsymptomer og sygdomme med mildere effekter. Der er minimale bivirkninger og dermed større mulighed for langtidsbrug. I modsætning til de eksisterende lægemidler til især behandling af osteoporose som bisfosfonater (BP), er der en dårlig persistens (~ 50% af patienterne fortsatte ikke behandlingen efter et år) [17]. Dog er BP en effektiv behandling af svær osteoporose og af osteoporose i kortere perioder. Grunden til den dårlige persistens ved indtagelse af BP skyldes især bivirkninger som mavesår, kvalme, opkastning, reflux, dyspepsi, øsofagitis og influenzalignende symptomer [17]. Studier viser, at langvarig brug af BP (> 5 år) resulterer i en ophobning af mikrofrakturer, som pga. den hæmmende knogleresorption og -omsætning ikke bliver repareret, som de ville blive under normale forhold, dvs. at den beskyttende effekt for knoglebrud begrænses over tid [18]. Det er værd at bemærke, at halveringstiden for BP er > 10 år [18].

Isoflavoner har et stort potentiale som langtidsvarig og profylaktisk behandling, der er effektiv mod østrogenmangelknogleresorption og vasomotoriske symptomer [1, 3, 19]. Resultater af kliniske studier understøtter, at isoflavontilskud (især med isoflavonaglykoner) signifikant dæmper BMD-tab hos kvinder med østrogenmangel og deraf følgende osteopeni [8]. Et klinisk toårigt interventionsstudie, hvor man har behandlet kvindelige patienter med osteoporose med isoflavonaglykoner, viste en klar øgning i BMD [14].

## ISOFLAVONSIKKERHED

I 2015 offentliggjorde EFSA den mest omfattende risikovurdering, der hidtil er lavet af sikkerheden ved isoflavonkosttilskud (inklusive rødkløver og soja) hos kvinder i peri- og postmenopausal tilstand med fokus på primært hormonfølsomt væv (bryst, skjoldbruskkirtel og livmoder) [7]. I rapporten undersøgte man kun sikkerhedsaspekterne i de inkluderede studier og ikke de sundhedsmæssige gunstige virkninger af isoflavoner. I alt 43 humanforsøg og 62 dyreforsøg blev inkluderet. Disse udviste samlet ingen sammenhæng mellem isoflavoneksponering og øget risiko for østrogenfølsom cancer [7]. EFSA har understreget, at der er nok tilgængelige humane data, hvor der ikke er fundet nogen indikation for øget cancerrisiko ved indtag af isoflavoner i doser på 35-150 mg/dag hos kvinder, der er i peri- og postmenopausale stadier og ikke har en tidligere cancerhistorik.

I betragtning af at det gennemsnitlige diætindtag i den asiatiske kost er på 30-50 mg/dag, og den gennemsnitlige kropsvægt hos 50-årige kvinder er ca. 70 kg, svarer dette til doser på 0,428-0,714 mg/kg kropsvægt, hvilket er hundrede gange mindre end den dosis, der er brugt i rotteforsøg [7, 19]. Epidemiologiske og kliniske data udelukker, at der er negative bivirkninger hos kvinder før og efter menopause. Disse undersøgelser inkluderer hundredtusinder af kvinder globalt [20, 21]. Flere studier har desuden vist cancerforebyggende virkninger, især ved høj indtagelse af isoflavoner, selvom der er studier, hvor man ikke har fundet samme effekt [1, 22, 23].



Fermenteret rødkløverekstrakt indeholder bioaktive isoflavoner, som er en mulig behandling for østrogenmangel hos peri- og postmenopausale kvinder.

## ISOFLAVONS VIRKNINGSMEKANISME

Forskningsresultater understøtter, at de fleste effekter af isoflavoner sandsynligvis medieres gennem ER [24]. Isoflavoner omtales ofte vildledende som fytoøstrogen. I virkeligheden opfører de sig mest som selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM). Isoflavoner har en præferentiel bindingsaffinitet til ER- $\beta$  og har en betydelig svagere affinitet til ER- $\alpha$ . De fleste af de cancerfremkaldende virkninger af østrogenbehandling medieres af overstimulering af ER- $\alpha$  (stærkt udtrykt i brystvæv, æggestokkevæv og endometrialt væv). Derfor forventes en selektiv binding til ER- $\beta$  at give fordelagtige virkninger og minimere risikoen for overdreven stimulering

af hormonfølsomt væv med højt ER- $\alpha$  indhold. Et lignende eksempel er SERM-tamoxifen, som er det eneste godkendte lægemiddel til behandling af brystcancer hos både præ- og postmenopausale patienter [25]. Tamoxifen fungerer som en hæmmer i brystvæv og som en agonist i livmodervæv, i modsætning hertil fungerer raloxifen (en lignende SERM) som en antagonist [26]. Det er påvist, at de vigtigste isoflavoner i kosten har 33-1.000 gange højere affinitet for ER- $\beta$  end for ER- $\alpha$ . Isoflavoner har 100-1.000 gange svagere bindingsaffinitet til ER end østradiol (E2) [24, 27]. Til sammenligning med meget potente farmaceutiske SERM har tamoxifen en affinitet til både ER- $\beta$  og ER- $\alpha$ , der er 10-50 gange svagere end for E2. Raloxifen har en lignende ER-affinitet som tamoxifen [24].

## ISOFLAVONER: EN ROLLE I CANCERTERAPI

In vitro-studier repræsenterer et kunstigt miljø, der typisk ikke efterligner dynamikken i cancercellevækst i en intakt organisme. I disse undersøgelser er celler fikseret i kultur og udsættes for isoflavonaglykoner over lange perioder og i langt højere koncentrationer (fra 10  $\mu$ M til >100  $\mu$ M) end det er muligt gennem diæt eller oral indtagelse, der maksimalt når 0,01-0,02  $\mu$ M frie aglykoner [7, 28, 29]. Humandata viser en mulig positiv indikation på en beskyttende effekt ved indtagelse af isoflavoner hos cancerpatienter. I den forbindelse har EFSA efterlyst flere kliniske studier for at verificere sikkerheden og effektiviteten af isoflavonbehandling hos denne patientgruppe [7, 29].

For nylig har *Ferraris et al* testet virkningerne af indtag af 80 mg/dag kløverekstrakt hos brystkræftpatienter, der fik antiøstrogenbehandling i to år [30]. Forskergruppen udførte også en in vitro-sikkerhedsevaluering ved at udsætte brystkræftceller (MCF-7, T47D og  $\beta$  (BT20)) for serum fra patienterne. Menopausesymptomer, body mass index og niveauet af højdensitetslipoproteinkolesterol blev forbedret i isoflavongruppen sammenlignet med placebo-gruppen. Der blev ikke observeret nogen signifikant forskelle i cellevækst.

## KONKLUSION

Humane data viser, at isoflavoner er en sikker og velegnet behandlingsmulighed for peri- og postmenopausale kvinder, der lider af menopausesymptomer og/eller lav knogledensitet. Isoflavoner fra enten fermenteret rødkløver eller soja udviser en høj sikkerhedsprofil uden kendte bivirkninger. Brugt som et kosttilskud er det muligt at langtidsbehandle med de påviste positive effekter, som isoflavoner har på bl.a. knogletab. Rapporten, der er udarbejdet af EFSA-panelet i 2015 er meget klar i konklusionerne og bør ligge til grund for i højere grad at anvende isoflavoner som en ny behandlingsform for menopausesymptomer, osteopeni og evt. knogleskørhed. Med et formodet bedre persistens end de eksisterende lægemidler forventes isoflavoner fra bl.a. fermenteret rødkløver eller soja at kunne forbedre behandlingen hos kvinde, der har øget knogleresorption og menopausesymptomer.

**KORRESPONDANCE:** *Per Bendix Jeppesen*. E-mail: per.bendix.jeppesen@clin.au.dk

**ANTAGET:** 8. april 2020

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 18. maj 2020

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR:** Findes i artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

### **Isoflavones have therapeutic efficacy in oestrogen deficiency**

Max Norman Tandrup Lambert, Sven Tyge Langkjer & Per Bendix Jeppesen:

Ugeskr Læger 2020;182:V11190643

In this review, we discuss isoflavones, which are bioactive selective estrogen receptor modulators shown to have therapeutic efficacy in reducing bone resorption and improving menopause symptoms in women with estrogen deficiency. The European Food Safety Authority reached consensus that there “is no evidence of harm” of isoflavone supplements for peri- and post-menopausal women. Bioavailable isoflavone aglycones being rich in fermented sources are shown to have enhanced effects compared to glycosides, and isoflavones represent an effective and safe new treatment for oestrogen deficient bone loss and climacteric symptoms.

## LITTERATUR

1. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:427-30.
2. Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS et al. Combined red clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One* 2017;12:e0176590.
3. Setchell KDR. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause* 2017;24:1338-50.
4. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017;106:801-11.
5. Abdi F, Alimoradi Z, Haqi P et al. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric* 2016;19:535-45.
6. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS et al. Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:689138.
7. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). *EFSA*, 2015:13.
8. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:909-20.
9. Olsen A, Kyrø C, Schwarz P et al. Kosttilskud med planteøstrogener. *Ugeskr Læger* 2018;180:V04180286.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone

- therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-68.
11. Anderson P, O'Leary C, Moffat M et al. Hormone replacement therapy use in UK general practice: duration, discontinuation and women's experience. *Post Reprod Heal* 2016;22:155-64.
  12. Huang B, Warner M, Gustafsson JÅ. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418:240-4.
  13. Silva F de O, Lemos TCC, Sandôra D et al. Fermentation of soybean meal improves isoflavones metabolism after soy biscuits consumption by adults. *J Sci Food Agric* 2020;100:2991-8.
  14. Arcoraci V, Atteritano M, Squadrito F et al. Antiosteoporotic activity of genistein aglycone in postmenopausal women: evidence from a post-hoc analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Nutrients* 2017;9:179.
  15. Kojima A, Ikehara S, Kamiya K et al. Natto intake is inversely associated with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Japanese women. *J Nutr* 2020;150:599-605.
  16. Newton KM, Carpenter JS, Guthrie KA et al. Methods for the design of vasomotor symptom trials: the menopausal strategies: finding lasting answers to symptoms and health network. *Menopause* 2014;21:45-58.
  17. Donato P, Pepe J, Colangelo L et al. Adherence to bisphosphonates in the general population: a study in patients referred to a primary care service. *Arch Osteoporos* 2019;14:42.
  18. Ma S, Goh EL, Jin A et al. Long-term effects of bisphosphonate therapy: perforations, microcracks and mechanical properties. *Sci Rep* 2017;7:43399.
  19. Kucuk O. Soy foods, isoflavones, and breast cancer. *Cancer* 2017;123:1901-3.
  20. Maskarinec G, Ju D, Morimoto Y et al. Soy food intake and biomarkers of breast cancer risk: possible difference in Asian women? *Nutr Cancer* 2017;69:146-53.
  21. Xiao Y, Zhang S, Tong H et al. Comprehensive evaluation of the role of soy and isoflavone supplementation in humans and animals over the past two decades. *Phyther Res* 2018;32:384-94.
  22. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: epidemiological evidence. *Maturitas* 2016;94:13-9.
  23. Yarnell E. Phytoestrogens and estrogen-sensitive cancers: review of the evidence. *Altern Complement Ther* 2017;23:25-30.
  24. Escande A, Pillon A, Servant N et al. Evaluation of ligand selectivity using reporter cell lines stably expressing estrogen receptor alpha or beta. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1459-69.
  25. Forbes JF, Sestak I, Howell A et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:866-73.
  26. Abderrahman B, Jordan VC. A novel strategy to improve women's health: selective estrogen receptor modulators. I: Zhang X, red. *Biomed Heal Res Cham: Springer International Publishing*, 2019:189-213.
  27. Gray SL, Lackey BR. Optimizing a recombinant estrogen receptor binding assay for analysis of herbal extracts. *J Herb Med* 2018;15:100252.
  28. Soukup ST, Helppi J, Müller DR et al. Phase II metabolism of the soy isoflavones genistein and daidzein in humans, rats and mice: a cross-species and sex comparison. *Arch Toxicol* 2016;90:1335-47.
  29. Taylor CK, Levy RM, Elliott JC et al. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutr Rev* 2009;67:398-415.

30. Ferraris C, Ballestra B, Listorti C et al. Red clover and lifestyle changes to contrast menopausal symptoms in premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer receiving tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2020;180:157-65.