

# Kosttilskud med planteøstrogener

Anja Olsen<sup>1</sup>, Cecilie Kyrø<sup>1</sup>, Peter Schwarz<sup>2</sup>, Peter Vestergaard<sup>3</sup>, Øjvind Lidegaard<sup>4</sup>, Pernille Hermann<sup>5</sup>, Bente Langdahl<sup>6</sup>, Jens-Erik Beck Jensen<sup>7</sup>, Bo Abrahamsen<sup>8</sup> & Torben Harsløf<sup>6</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Kost, gener og miljø,

Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

2) Medicinsk

Endokrinologisk Klinik, Rigshospitalet

3) Hormon- og stofskiftesygdomme, Aalborg Universitetshospital

4) Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

5) Endokrinologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

6) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

7) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

8) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus

Ugeskr Læger  
2018;180:V04180286

Planteøstrogener (PØ) er plantestoffer, hvis kemiske struktur ligner estradiols. PØ kan binde til østrogenreceptor- $\alpha$  og - $\beta$  og være både antagonistiske og agonistiske [1]. I litteraturen er PØ associeret til gavnlige effekter ved en lang række sygdomme. Formålet med denne artikel er at beskrive evidensen for brug af PØ i forhold til sygdomme og gener ved faldende endogen kønshormonproduktion samt at diskutere sikkerheden ved brug af PØ.

Der findes generelt tre typer PØ: isoflavonoider (IF), lignaner og coumestaner (**Figur 1**) [2]. Lignaner findes i de fleste fiberrige fødevarer såsom frø, fuldkorn og grove grøntsager og indgår dermed i den daglige kost. IF findes primært i sojabønner både i ukonjugeret form (aglykoner) og som glykosidkonjugater. Kosttilskud med PØ er udbredte. Ud over kosttilskud baseret på hørfrø (lignaner) og soja, sælges der også kosttilskud baseret på rødkløver (**Figur 2**). Rødkløver indeholder IF og i mindre grad coumestaner. Mængden af PØ varierer enormt mellem forskellige fødevarer, men indholdet i de fødevarer med højest koncentration af IF (f.eks. soyabønne pasta) svarer til indholdet i kosttilskud (ca. 60 mg pr. servering/dagsdosis). Da de færreste spiser dette dagligt, er det generelt sådan, at mængden af PØ i kosttilskud overskrider, hvad man normalt vil spise sig til i kosten.

Argumentationen for at tage kosttilskud med PØ eller spise en PØ-rig kost, vil ofte være enten: 1) at forebygge sygdom. Soja er en basisfødevarer i dele af verden, hvor sygdomsmønstret adskiller sig fra det, vi oplever i den vestlige verden. Specielt i dele af Asien har forekomsten af særligt kræft i bryst og prostata historisk set været markant lavere end i Vesten, eller 2) at mindske gener, som er relateret til fald i den endogene østrogenproduktion i forbindelse med menopause

eller i forbindelse med medicinsk behandling, særligt antiøstrogenbehandling af kvinder, som er blevet opereret for brystkræft.

## PROSTATA

I 2002 blev IF i et review beskrevet som præventiv mod nonmalign prostatahyperplasi uden en overbevisende klinisk baseret evidens [3]. Undersøgelser, som er udført på aromatase-knockoutmus, der udvikler livslang prostatavækst, viser dog, at IF sænker niveauerne af testosteron og dihydrotestosteron [4]. I et samtidigt lille studie på rotter, som var blevet fodret med IF, fandtes øget østrogenreceptor  $\beta$  (ER $\beta$ )-produktion, øget E-cadherin og mindsket *transforming growth factor*- $\beta$ , og det blev foreslået, at IF kunne reducere cellulær neoplastisk eller metastatisk transformation [5]. Senere cellerstudier har vist, at IF-komponenter som bl.a. biochanin-A og formononetin kan have en forbyggende rolle mod prostatavækst, men randomiserede studier med raske mænd foreligger ikke, og den kliniske betydning heraf er derfor fortsat uklar [6].

Det første prospektive, randomiserede studie, som inkluderede 20 mænd med kendt benign prostatahyperplasi viste, at et års behandling med 60 mg IF dagligt medførte, at prostatavolumen forblev uændret, og prostataspecifikt antigen blev signifikant reduceret med 33%. Derudover sås der en signifikant stigning i levertransaminaser. Betydningen af de ændrede biokemiske værdier er uafklaret [7], og forfatterne konkluderede, at IF-anvendelse bør drøftes med egen læge eller urolog, idet prostatacancer kan blive maskeret af de biokemiske værdier, hvorved diagnosen af prostatacancer kan forsinkes [7]. I et andet prospektivt, randomiseret studie med korttidsindtag af sojabaseret IF kunne man ikke påvise ændringer i niveauet af hverken testosteron-, østrogen- eller prostataspecifikt antigen hos patienter med lokaliseret prostatacancer [8]. Samlet er der således ikke evidens for anvendelse af IF som forebyggelse eller behandling af prostatahyperplasi eller -cancer.

## KNOGLEVÆV

Effekten af IF på knoglevæv er undersøgt i mange studier. En nyligt publiceret metaanalyse af 26 randomiserede, kontrollerede studier viste, at IF samlet set har en positiv effekt på knoglemineraltæthed (BMD) i både

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Planteøstrogener er stoffer fra planteriget, der påvirker østrogenreceptorer.
- ▶ Andre stoffer, der påvirker østrogenreceptorerne (østrogen og selektive østrogenreceptormodulatorer), kan medføre alvorlige bivirkninger såsom venøs tromboemboli og cancer.
- ▶ Sikkerheden ved brug af planteøstrogener er uafklaret.
- ▶ Visse planteøstrogener er påvist at have en gavnlige effekt på knoglemineraltæthed, hvorimod effekten på menopausegener ikke er konsistent i litteraturen.

ryg og hofte [9]. Studierne i metaanalysen var dog ganske heterogene bl.a. på grund af den anvendte formulering af IF. En subgruppeanalyse viste således, at effekten alene var drevet af de studier, hvor IF blev givet som aglykoner, dvs. IF, hvor glykosid-sidekæderne er spaltet fra, og biotilgængeligheden er øget [9]. Ved denne formulering sås en gennemsnitlig stigning i lumbal BMD på 4-5%. Mekanismen bag øgningen i BMD er derimod mere uklar. I en del studier er der ikke målt knoglemarkører, og i de studier, hvor de er målt, er der stor forskel på, hvilke markører man har målt. I studierne med IF-aglykoner var det dog konsistent, at knogleresorptionen faldt, om end faldet svingede fra 10% til 50% [10-14]. Effekten på knogleformationen var derimod variabel. I nogle studier var der ingen effekt på formationsmarkører [12-14], mens der i andre sås en stigning i osteocalcin eller knoglespecifik basisk fosfatase [10, 11]. Ved konventionel østrogenterapi eller behandling med selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM) falder både resorptions- og formationsmarkørerne [15, 16], hvorfor den biologiske effekt af IF kan være anderledes end ved andre midler med effekt på østrogenreceptorerne. Der er ingen evidens for, at IF reducerer frakturrisikoen, hvilket kan skyldes, at studierne indtil nu har været for små (maksimalt 399 deltagere) og frakturrisikoen i populationen for lille, da man typisk har inkluderet patienter med osteopeni og ikke osteoporose. Idet effekten af IF på knoglemarkører synes at være anderledes end af østrogen og SERM, kan man ikke konkludere, at den dokumenterede fraktur-reducerende effekt fra disse lægemidler også findes ved behandling med IF.

## MENOPAUSEGENER


Hedestigninger og svedeture er velkendte gener i menopausen. Hyppigheden og graden af disse gener varierer dog betydeligt, og behovet for behandling af disse varierer tilsvarende.

Det er veldokumenteret, at østrogenbehandling afhjælper disse gener effektivt. Når kun ca. 5% procent af kvinder i dag behandles med hormoner, skyldes det bekymring for, om denne behandling indebærer risici, primært en øget risiko for brystkræft.

PØ udvundet fra rødkløver har gennem adskillige år været forsøgt som alternativ behandling af menopausegener. Der foreligger en række originalstudier af effekten af rødkløverekstrakt på menopausegener, og disse er resumeret i en iransk oversigtsartikel fra 2015 [17], hvor man beskriver 11 randomiserede og kontrollerede studier. Kvinderne er behandlet med IF i doser på 40-120 mg dagligt i perioder på 10-51 uger. Der dokumenteres en borderlinesignifikant reduktion ( $p = 0,07$ ) i antallet af hedestigninger hos behandlede patienter sammenlignet med hos de patienter, som fik placebo. I fire ud af syv studier var intensiteten af hedestignin-

**FIGUR 1**

Oversigt over forskellige planteøstrogener. Figuren viser de forskellige typer og disses kilder, aktive stoffer, metabolitter samt østrogenreceptorpåvirkning.



Planteøstrogentype	Isoflavonoider	Lignaner	Coumestaner
Stoffer	Daidzein, formononetin, genistein, biochanin A, glycitein, daidzin, genistin, glycitin m.fl.	Secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, pinoresinol, sesamin m.fl.	Coumestrol m.fl.
Metabolitter	Equol, dihydrodaidzein, o-desmethylangolensin, genistein m.fl.	Enterolakton og enterdiol	Coumestrol m.fl.
Østrogenreceptorbinding <sup>a</sup>	++ (Svag ER- $\alpha$ -agonist og ER- $\beta$ -agonist)	+ (Delvis ER- $\alpha$ - og ER- $\beta$ -agonist-/antagonist)	+++ (ER- $\alpha$ - og ER- $\beta$ -agonist)
Kilder	Soja og rødkløver	Hørfrø, sesamfrø, fuldkornsbrød, rugbrød, kål m.m.	Soja og rødkløver

Antallet af + anfører affiniteten for østrogenreceptorerne. ER = østrogenreceptor

gerne mindre hos de behandlede end i placebo-grupperne, mens der ikke var forskel i de tre andre studier.

I et nyligt publiceret, dansk, randomiseret placebo-kontrolleret studie, hvor 31 deltagere i hver arm blev fulgt gennem en 12-ugersperiode og behandlet med 34 g rødkløverekstrakt dagligt dokumenteredes en signifikant reduktion i svedeture og signifikant større reduktion i hyppigheden af hedestigninger i den behandlede gruppe, mens der ikke var signifikant forskel på intensiteten af disse mellem de to grupper [18]. Der fandtes imidlertid ikke forskel på klimakterielle symptomer

**FIGUR 2**

Naturlige kilder til planteøstrogener i form af sojabønner, hørfrø og rødkløver.



mellem de to grupper ved anvendelse af en selvrapporteret skala.

Ligeledes er ekstraktet DT56a, der indeholder PØ (IF) fra tofu, afprøvet. Der er foretaget et større studie (n > 250), hvor det er påvist, at DT56a har nedsat både antallet og sværhedsgraden af hedestigninger [19]. Der var imidlertid ikke en nogen kontrolgruppe i nogen af studierne. I et enkelt studie blev 89 kvinder randomiseret til DT56a, hormonterapi (HT) eller placebo [20]. Igen faldt både antallet og sværhedsgraden af hedestigninger i DT56a og HT-grupperne, men der blev ikke rapporteret sammenligninger mellem de to behandlingsgrupper eller med placebogruppen.

### SIKKERHED

Da PØ virker via stimulation af østrogenreceptoren [1], kan der teoretisk forventes samme bivirkninger som ved behandling med østrogen, dvs. øget risiko for østrogenreceptorpositiv brystkræft, endometrie cancer, dyb venetrombose, lungeemboli og kardiovaskulære events. [21]. Disse risici er også til stede for SERM-præparater, dog nedsætter tamoxifen og raloxifen risikoen for brystkræft, mens tamoxifen øger risikoen for endometrie cancer [22].

### BRYSTKRÆFT

PØ har særligt været undersøgt i forhold til brystkræft. Generelt tyder resultater fra befolkningsundersøgelser ikke på, at PØ i kosten hverken øger eller nedsætter risikoen for brystkræft. Blandt asiatiske kvinder er der fundet en mulig nedsat brystkræft risiko ved højt indtag af soja, men dette fund er ikke bekræftet blandt kaukaside kvinder [23]. Ved brystkræft er minimering af den endogene østrogenaktivitet helt central i efterbehandlingen, og alle potentielle østrogenkilder må derfor overvejes kritisk. Den eksisterende forskning er desværre både begrænset og divergerende. I nogle in vitro studier peges der på antiproliferative egenskaber af PØ [24], men et nyligt klinisk forsøg viste forøget ekspresion af gener, som var relateret til celleproliferation, ved intervention med soja som kosttilskud, og det giver anledning til bekymring [25]. I dyreforsøg har man rejst spørgsmålet om, hvorvidt IF muligvis kunne hæmme effekterne af både antiøstrogen (tamoxifen) og aromatasehæmmere (letrozol) [26, 27], men litteraturen er ikke entydig. Flere studier har vist, at vestlige kvinder, der spiser en lignanholdig kost, synes at have en bedre prognose efter brystkræft end kvinder, som spiser en kost med færre lignanholdige fødevarer [28]. Dette er dog ikke påvist for kosttilskud med lignaner.

European Food Safety Agency (EFSA) har i 2015 udgivet en rapport, hvor man konkluderede, at der ikke er evidens for, at PØ forårsager bryst- eller endometrie cancer [29]. Det anføres dog også, at konklusionerne er begrænset af de tilgængelige forsøgs korte va-

rihed. I rapporten er det ydermere specifikt angivet, at man ikke vil drage konklusioner om kvinder, der har eller har haft brystkræft eller anden østrogenrelateret cancer pga. begrænset forskning på området. Derved giver EFSA ingen klare svar på risikoen for den gruppe kvinder, hvor bekymringen må anses at være størst.

### ANDRE CANCERSYGDOMME OG KARDIOVASKULÆR SYGDOM

I et nyligt publiceret review konkluderedes det, at PØ samlet set ikke havde nogen effekt på blodets lipidprofil. Hvad angår kardiovaskulære hændelser er den humane evidens sparsom, men i to store, prospektive, ukontrollerede kostregistreringsstudier gives der ikke noget entydigt svar på risikoen. I en række epidemiologiske associationsstudier peges der på en mulig gavnlig effekt ved lunge-, ventrikel- og thyroideacancer, men der foreligger ingen kontrollerede studier, der underbygger dette. Der er ikke lavet studier med endometrie cancer som endepunkt, men i kontrollerede undersøgelser er der ikke fundet effekt på endometrietykkelsen [30].

### KONKLUSION

Kosttilskud med PØ er udbredte og synes at have en gavnlig effekt på BMD, hvorimod effekten på menopausegener er mere variabel og/eller dårligt dokumenteret. Der er dog ikke udført studier, der er store og langvarige nok til, at man kan udtale sig om effekten på frakturrisiko eller sikkerheden ved brug af kosttilskud med PØ. Langt de fleste kliniske forsøg med PØ har en varighed på 12 måneder eller mindre. Det er som udgangspunkt ikke muligt med nogen statistisk sikkerhed at udtale sig om reduktion i antal knoglebrud, forekomst af cancer og kardiovaskulære hændelser inden for en sådan tidsperiode, da der kræves længere tids eksponering for at studere forekomsten af disse endepunkter. På nuværende tidspunkt tyder evidensen på, at PØ både kan have gavnlige og skadelige effekter ift. brystkræft. Behandling med konventionelt østrogen og SERM kan medføre alvorlige bivirkninger som venøs tromboemboli og cancer, og vores vurdering på baggrund af evidensen er derfor, at man generelt bør fraråde behandling med PØ, indtil der foreligger studier, der viser, at det er sikkert. Dette gælder i særdeleshed for kvinder, som har eller har haft brystkræft.

### SUMMARY

Anja Olsen, Cecilie Kyrø, Peter Schwarz, Peter Vestergaard, Øjvind Lidegaard, Pernille Hermann, Bente Langdahl, Jens-Erik Beck Jensen, Bo Abrahamsen & Torben Harsløf:

Phytoestrogens as a dietary supplement

Ugeskr Læger 2018;180:Vo4180286

Phytoestrogens (PE) are widely used as a dietary supplement. PE affect oestrogen receptors. PE have been

investigated regarding menopausal hot flashes, bone mineral density and prostate hyperplasia/cancer. It seems consistent, that PE increase bone mineral density, whereas the effect on hot flashes is controversial. Due to the effect on oestrogen receptors, concerns exist on the risk of cancer and venous thromboembolism related to the intake of PE. To date, no studies with PE have been large enough to clarify their safety. Widespread use of PE should therefore be discouraged.

**KORRESPONDANCE:** Torben Harsløf, E-mail: torbhars@rm.dk

**ANTAGET:** 3. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 3. december 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Leclercq G, de Cremoux P, This P et al. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes. *Maturitas* 2011;68:56-64.
2. Oseni T, Patel R, Pyle J et al. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med* 2008;74:1656-65.
3. Katz AE. Flavonoid and botanical approaches to prostate health. *J Altern Complement Med* 2002;8:813-21.
4. Jarred RA, McPherson SJ, Jones MEE et al. Anti-androgenic action by red clover-derived dietary isoflavones reduces non-malignant prostate enlargement in aromatase knockout (ArKo) mice. *Prostate* 2003;56:54-64.
5. Slater M, Brown D, Husband A. In the prostatic epithelium, dietary isoflavones from red clover significantly increase estrogen receptor beta and E-cadherin expression but decrease transforming growth factor beta 1. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:16-21.
6. Liu X, Piao Y-S, Arnold JT. Transforming growth factor  $\beta$ 1 increase of hydroxysteroid dehydrogenase proteins is partly suppressed by red clover isoflavones in human primary prostate cancer-derived stromal cells. *Carcinogenesis* 2011;32:1648-54.
7. Engelhardt PF, Riedl CR. Effects of one-year treatment with isoflavone extract from red clover on prostate, liver function, sexual function, and quality of life in men with elevated PSA levels and negative prostate biopsy findings. *Urology* 2008;71:185-90.
8. Hamilton-Reeves JM, Banerjee S, Banerjee SK et al. Short-term soy isoflavone intervention in patients with localized prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e68331.
9. 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.
10. Marini H, Minutoli L, Polito F et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:839-47.
11. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1904-12.
12. 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.
13. 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.
14. Zhang G, Qin L, Shi Y. Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women: a 24-month randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:1072-9.
15. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2762-7.
16. Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444-50.
17. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed* 2015;5:498-511.
18. Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS et al. Combined red clover isoflavones and probiotics potentially reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One* 2017;12:e0176590.
19. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P. A prospective study of DT56a (Femarelle) for the treatment of menopause symptoms. *Climacteric* 2015;18:813-6.
20. Labos G, Trakakis E, Pliatsika P et al. Efficacy and safety of DT56a compared to hormone therapy in Greek post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013;36:521-6.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL 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;288:321-33.
22. An KC. Selective estrogen receptor modulators. *Asian Spine J* 2016;10:787-91.
23. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:315-23.
24. Russo M, Russo GL, Daglia M et al. Understanding genistein in cancer: The "good" and the "bad" effects: a review. *Food Chem* 2016;196:589-600.
25. Shike M, Doane AS, Russo L et al. The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju189.
26. Liu B, Edgerton S, Yang X et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005;65:879-86.
27. Ju YH, Doerge DR, Woodling KA et al. Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) in vivo. *Carcinogenesis* 2008;29:2162-8.
28. Seibold P, Vrieling A, Johnson TS et al. Enterolactone concentrations and prognosis after postmenopausal breast cancer: assessment of effect modification and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;135:923-33.
29. Aguilar F, Crebelli C, di Domenico A et al. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J* 2015;13:4246.
30. Rietjens IMCM, Louise J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol* 2017;174:1263-80.