

Planteøstrogener og overgangsplager hos kvinner

Planteøstrogener (fytøstrogener) er blitt populære som alternativ til østrogenbehandling ved overgangsplager hos kvinner. Ulike preparater markedsføres med løfter om god virkning. Det er gjort en rekke kliniske forsøk, men det er likevel vanskelig å bedømme om planteøstrogener virker eller ikke. De samme forsiktighetshensyn bør tas ved behandling med planteøstrogener som ved behandling med østrogentilskudd.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Ved overgangsalderen kan kvinner få plager som hetetokter og nattesvette. Hos noen kvinner kan plagene være så uttalte at de påvirker livskvaliteten. Årsaken til plagene er fall i produksjonen av østrogener. Behandling med østrogenpreparater virker mot plagene, men er forbundet med bivirkninger (blodpropp, brystkreft), særlig ved langtidsbehandling. Bruken av østrogenbehandling mot overgangsplager har minsket betydelig i Norge de siste årene. Trolig er det et økende antall kvinner som forsøker behandling med planteøstrogener (fytøstrogener) i stedet. I denne artikkelen gis en oversikt over planteøstrogener og deres effekter.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på et skjønnsomt utvalg av artikler funnet ved ikke-systematiske søk i PubMed og Medline samt på den siste Cochrane-oversikten på området.

Hva er planteøstrogener?

Planteøstrogener er samlebetegnelsen på naturlige, kjemiske forbindelser fra planter som har strukturell likhet med østrogener (1, 2), og som kan påvirke østrogenreseptorer. Kilder til planteøstrogener er blant annet soya (*Glycine max*) (fig 1), rødkløver (*Trifolium pratense*), linfrø (*Linum usitatissimum*), humle (*Humulus lupulus*), nattlys (*Oenothera biennis*) og klaseormedruer (black cohosh, *Cimicifuga racemosa*). Planteøstrogener hører til ulike kjemiske grupper slik som isoflavoner, stilbener, flavonoider og lignaner. Av planteøstrogenene har det vært særlig stor interesse for genistein. Den strukturelle likheten mellom østrogenhormoner og genistein er tydelig (fig 2). Det er vist at isoflavoner har østrogenliknende effekt både hos mennesker og dyr (3, 4), men virkningen er betydelig svakere enn for østradiol. Virkningsmekanismen for ulike planteøstrogener er komplisert, siden de både kan stimulere og hemme østrogenresepto-

rene. Effekten av ulike stoffer og ulike doser er derfor vanskelig å forutse.

Grunnlag for bruk av planteøstrogener

Det er stor forskjell i forekomst av overgangsplager hos kvinner i forskjellige land (5). I vestlige land får flertallet av kvinnene overgangsplager i større eller mindre grad, mens det er langt færre som får slike plager i Japan. Forskjellen kan forklares av flere faktorer, slik som kulturelle eller genetiske forhold. Kostholdet, særlig bruk av soya, er en annen forklaring som er blitt trukket frem. I Asia brukes det langt mer soya enn i Europa og Nord-Amerika. Det er anslått at asiatiske kvinner får i seg gjennomsnittlig 40 mg isoflavoner daglig, med variasjon 20–150 mg. Epidemiologiske studier vedrørende sammenheng mellom soya i kosten og forekomst av overgangsplager er motstridende. Undersøkelser viser til dels effekt og til dels manglende effekt av soya (6, 7).

Hva sier kliniske studier?

Det er gjort en rekke kliniske studier med ulike former for planteøstrogentilskudd, fra soyatilskudd i maten til kosttilskudd med planteekstrakter. Resultatene er vanskelig å tolke på grunn av store ulikheter mellom studiene. Det er brukt forskjellige preparater, ulike doser og ulike inklusjonskriterier. Den siste Cochrane-oversikten omfatter til sammen 30 randomiserte og kontrollerte studier med 2 730 kvinner (8). For å bli tatt med i oversikten måtte studiene oppfylle spesifiserte inklusjons- og kvalitetskrav. Studiene måtte inkludere postmenopausale kvinner over 45 år som ikke hadde hatt menstruasjon på minst 12 måneder, eller postmenopausale kvinner i alderen 45–55 år som hadde hatt menstruasjon i løpet av de siste 12 månedene. Videre måtte kvinnene ha ønske om behandling for overgangsplager. Mengden av planteøstrogener måtte være over en viss

grense. For eksempel skulle mengden av isoflavoner være minst 30 mg i døgnet. Effekten av planteøstrogener på hetetokter eller nattesvette ble målt.

Det angis at den vitenskapelige kvaliteten på flere av studiene som ble inkludert, var mindre god (8). I noen studier var det stort frafall av pasienter. Både mengde av og type planteøstrogen varierte. Mengden av isoflavoner var 30–130 mg i døgnet. De fleste studiene varte tre måneder, én studie varte to år. Det var varierende og til dels betydelig effekt av placebobehandling (1–59%).

Studieoppleggene var så forskjellige at resultatene i liten grad egnet seg for formelle metaanalyser. Hovedkonklusjonen var at det ikke finnes bevis for at planteøstrogener lindrer overgangsplager hos kvinner.

Soyatilskudd og -ekstrakter

I Cochrane-analysen ble ni studier med soyatilskudd av ulike typer vurdert. Av disse studiene var det sju som ikke viste noen effekt, mens to viste en viss effekt.

Soyaekstrakter ble vurdert i ni studier, i åtte sammenliknet med placebo og i én med østrogentilskudd. Det var fem studier som viste signifikant positiv effekt, mens fire ikke viste noen effekt. I studien der soyaekstrakt ble sammenliknet med østrogentilskudd, var det ingen forskjell mellom gruppene.

Rødkløver

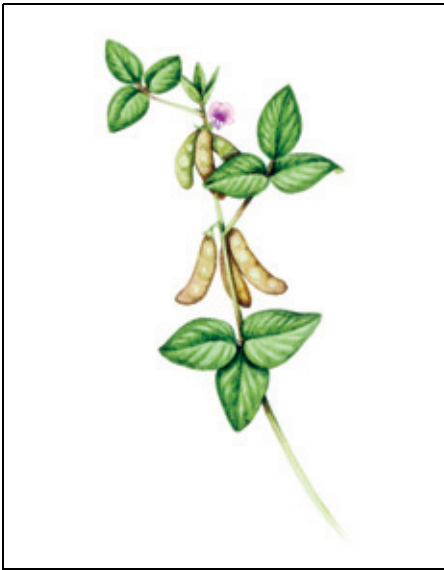
Av sju studier med rødkløverekstrakter var det fem som ikke viste noen signifikant effekt på forekomsten av hetetokter. Én studie viste en reduksjon av alvorlighetsgraden av hetetoktene.

Andre ekstrakter og planter

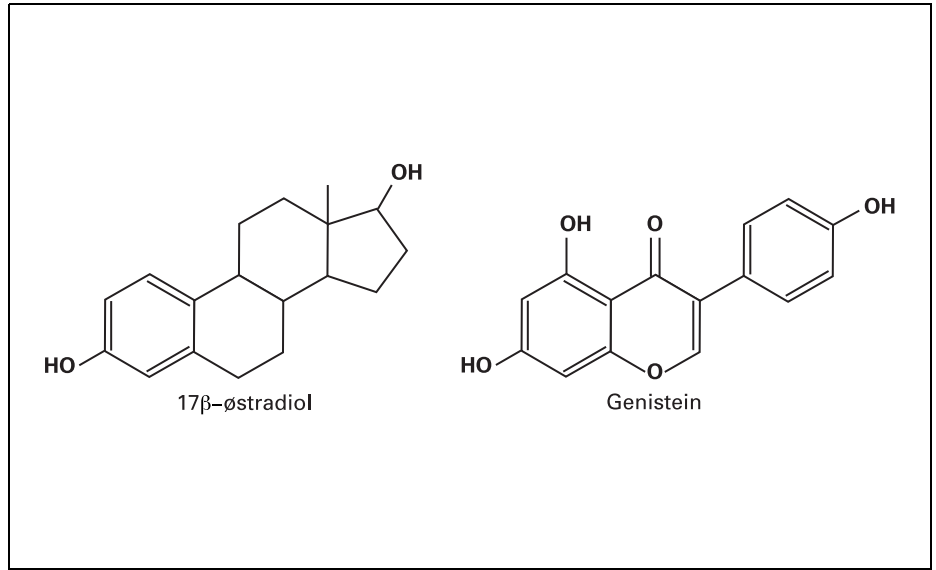
Studier med genistein (n = 2), linfrø (n = 3), humle (n = 1) og en kinesisk plante (n = 1) viste ingen sikker positiv effekt, men data-

Hovedbudskap

- Det er usikkert om planteøstrogentilskudd har virkning mot overgangsplager
- Bruk fortrinnsvis preparater som er basert på velkjente planter
- Kvinner som forsøker planteøstrogener, bør følge de samme forsiktighetsregler som for østrogentilskudd



Figur 1 Soyabønner (*Glyxine max*) er grunnlaget for mange planteøstrogenpreparater. Illustrasjon Science Photo Library/GV-Press/NordicPhotos



Figur 2 Strukturformler for det kvinnelige kjønnshormonet 17β-østradiol og isoflavonet genistein

grunnlaget er ikke tilstrekkelig til å trekke sikre konklusjoner for hvert enkelt produkt.

Sikkerhet og bivirkninger

Det er ingen data som viser at planteøstrogen har uheldig innflytelse på livmorslimhinnen ved bruk i opptil 1 år. I to studier ble det ikke funnet tegn til fortykkelse av livmorslimhinnen (9, 10). Langvarige studier mangler, noe som innebærer at sikkerhet ved bruk av planteøstrogentilskudd utover to år ikke er dokumentert. Om tilskudd med planteøstrogen kan ha effekt på forekomst av kreft i livmor, eggstokker og brystkjertel, er ukjent.

I noen studier antydes det at planteøstrogen kan virke beskyttende mot bryst- og prostatakreft i befolkningen (11). Andre studier har vist at uttrekk fra soya og rødkløver kan stimulere tumorceller fra brystkreft *in vitro* (12). Kvinner som har eller har hatt kreft som kan påvirkes av østrogen, bør unngå tilskudd med planteøstrogen.

Ingen av studiene med planteøstrogentilskudd inkluderer så mange pasienter at man kan trekke noen slutning om eventuelt økt risiko for blodpropp eller hjertesykdom.

Planteøstrogenpreparater kan ha andre bivirkninger enn dem som skyldes hormoneffektene. Planteekstrakter inneholder mange substanser som potensielt kan være toksiske. Det er rapportert tilfeller av leverskade ved bruk av klaseormedue (13), men sammenhengen er usikker. Tilførsel av planteøstrogen gjennom vanlig kosthold har neppe skadelig virkning (14).

Ingen produkter med planteøstrogen er foreløpig godkjent som legemiddel eller naturlegemiddel i Norge. Den europeiske vitenskapelige komiteen for plantelegemidler (HMPC) holder på å utarbeide en monografi (preparatomtale) for klaseormedue.

Oppsummering

Samlet sett er det ikke holdepunkter for at tilskudd av planteøstrogen er særlig virksomt mot overgangsplager i form av hettokter og nattesvette hos kvinner. På grunn av individuelle forskjeller kan det ikke utelukkes at noen kvinner kan ha positiv effekt. Bruk av planteøstrogentilskudd i inntil to år medfører neppe noen vesentlig økt risiko for alvorlige bivirkninger. Langtidsbivirkninger ut over to års behandling er lite kjent, spesielt når det gjelder kardiovaskulære bivirkninger. Preparatene kan inneholde toksiske stoffer ved siden av planteøstrogenene. Det er rapportert sjeldne tilfeller om leverskade ved bruk av enkelte preparater.

Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til at man i dag kan gi anbefalinger om varighet av behandling, valg av preparat eller dose. Dersom en kvinne velger å prøve et planteøstrogenpreparat, er det trolig sikrest å velge produkter som er laget av velkjente planter (soya, rødkløver). Det dukker stadig opp preparater som er laget av nye og eksotiske planter. Sikkerheten og effekten av disse preparatene er ofte dårlig dokumentert.

Steinar Madsen

steinar.madsen@legemiddelverket.no
Statens legemiddelverk
Sven Oftedalsvei 8
0950 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Knight D, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 897–904.
2. Dixon RA. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol* 2004; 55: 225–61.
3. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 333–40.

4. Turner JV, Agatonovic-Kustrin S, Glass BD. Molecular aspects of phytoestrogen selective binding at estrogen receptors. *J Pharm Sci* 2007; 96: 1879–85.
5. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flashes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007; 10: 197–214.
6. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N et al. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 790–3.
7. Sievert LL, Morrison L, Brown DE et al. Vasomotor symptoms among Japanese-American and European-American women living in Hilo, Hawaii. *Menopause* 2007; 14: 261–9.
8. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; nr. 4: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.
9. Balk JL, Whiteside DA, Naus G et al. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on the postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 238–42.
10. Kaari C, Haidar MA, Soares JM jr. et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2006; 53: 49–58.
11. Cos P, De Bruyne T, Apers S et al. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med* 2003; 69: 589–99.
12. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation. *Menopause* 2004; 11: 281–9.
13. Chow EC, Teo M, Ring JA et al. Liver failure associated with the use of black cohosh for menopausal symptoms. *Med J Aust* 2008; 188: 420–2.
14. Song WO, Chun OK, Hwang I et al. Soy isoflavones as safe functional ingredients. *J Med Food* 2007; 10: 571–80.

Manuskriptet ble mottatt 13.1. 2009 og godkjent 10.9. 2009. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.