

تأثیر مصرف لوبیای سویا بر هموسیستئین، $Lp(a)$ و لیپوپروتئین‌های سرم زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک

دکتر فرزاد شیدفر^۱، الهام احرام پوش^۲، دکتر ایرج حیدری^۳، شریعه حسینی^۴، دکتر سیدجواد حاجی میراسماعیل^۵، دکتر محمد حسن افتخاری^۵، دکتر حسن مظفری خسروی^۶

۱) گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران؛ ۲) گروه تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران؛ ۳) گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران؛ ۴) دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری؛ ۵) گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز؛ ۶) گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی یزد؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: بزرگراه شهید همت، نرسیده به بزرگراه شهید چمران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده‌ی پزشکی، دفتر معاونت پشتیبانی دانشکده، دکتر فرزاد شیدفر؛ e-mail: farzadshidfar@yahoo.com

چکیده

مقدمه: باتوجه به وضعیت نامطلوب لیپوپروتئین‌های سرم در زنان یائسه، این افراد در معرض بیماری‌های قلبی - عروقی هستند. پروتئین سویا احتمالاً باعث محافظت در برابر عوامل خطرناک این بیماری می‌گردد اگرچه اثرات آن بر هموسیستئین و $Lp(a)$ سرم متناقض است از طرفی تأثیر سویا در زنان یائسه هیپرلیپیدمیک تاکنون به طور مستقل مورد مطالعه قرار نگرفته است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مصرف سویا بر غلظت هموسیستئین، $Lp(a)$ و لیپوپروتئین‌های سرم زنان یائسه هیپرلیپیدمیک بود. مواد و روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی ۳۴ زن یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک برحسب BMI، تری‌گلیسرید (TG) و کلسترول تام (TC) سرم جور شده و به طور تصادفی به دو گروه مورد که ۱۳۰ گرم لوبیا سویا حاوی ۵۰ گرم پروتئین و ۱۵۹/۹ میلی‌گرم ایزوفلاوین مصرف می‌کردند شاهد که رژیم معمولی خود را ادامه می‌دادند (به مدت ۱۰ هفته) تقسیم شدند. مقادیر سرمی لیپوپروتئین‌ها، هموسیستئین و $Lp(a)$ در شروع مطالعه و پایان هفته‌ی دهم اندازه‌گیری شدند. یافته‌ها: کاهش معنی‌داری در غلظت $LDL-c$ ، $LDL-c/HDL-c$ ، TC ، $TC/HDL-c$ ، $TG/HDL-c$ و $Lp(a)$ سرم در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در پایان هفته‌ی دهم وجود داشت. در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا در انتهای مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه افزایش معنی‌داری در $HDL-c$ و کاهش معنی‌دار در $LDL-c$ ، $LDL-c/HDL-c$ ، $TC/HDL-c$ ، $TG/HDL-c$ و هموسیستئین وجود داشت. نتیجه‌گیری: مصرف ۱۳۰ گرم سویا به مدت ده هفته در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک مفیدی بر لیپوپروتئین‌ها و $Lp(a)$ سرم گذاشت و خطر بروز بیماری‌های قلبی - عروقی را در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک دریافت‌کننده‌ی سویا نسبت به گروه شاهد کاهش داد.

واژگان کلیدی: سویا، زنان یائسه، لیپوپروتئین، هموسیستئین، کلسترول، تری‌گلیسرید

دریافت مقاله: ۸۶/۸/۲۹ - دریافت اصلاحیه: ۸۷/۲/۲۵ - پذیرش مقاله: ۸۷/۲/۳۰

مقدمه

بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD)ⁱ به خصوص بیماری‌های عروق کرونر قلب (CHD)ⁱⁱ و بیماری عروق مغز مهم‌ترین علل نهایی مرگ در زنان هستند.^۱ افزایش غلظت LDL-c/HDL-c در سرم عامل خطر ساز بسیار مهمی برای بیماری‌های قلبی - عروقی به خصوص CHD است.^۱ کاهش ۲۸/۵ mg/dL کلسترول سرم در ارتباط با ۲۱٪ کاهش خطر بروز بیماری‌های شریان کرونر است.^۲ اگر چه LDL-c و HDL-c از عوامل خطر ساز تثبیت شده‌ی CHD هستند امروزه مشخص شده که هر ۸/۸ mg/dL افزایش تری‌گلیسرید (TG) سرم خطر بروز CVD را در مردان ۳/۲٪ و در زنان ۷/۶٪ افزایش می‌دهد به خصوص TG سرم در زنان در مقایسه با مردان عامل خطر ساز مهم‌تری به شمار می‌آید.^۳ زنان یائسه با افزایش میزان TG، کلسترول تام (TC)، LDL-c و کاهش HDL-c روبرو هستند.^۳ نسبت TG/HDL-c عامل پیش‌بینی‌کننده‌ی مهم‌تری برای انفارکتوس میوکارد در مقایسه با LDL-c/HDL-c است و غلظت بالای TG همراه با غلظت پایین HDL-c تاثیر عمده‌ای در انتقال از وضعیت آتروما به آترو ترومبوزیس دارد.^۳ طی ۲۵ سال گذشته تعدادی از مطالعه‌ها، ارتباط معکوس بین دریافت پروتئین سویا و غلظت کلسترول سرم را گزارش کرده‌اند^{۱۱-۱۲، ۱۴} این ارتباط به خصوص در مردان و زنان هیپرکلسترولمیک مشهود می‌باشد اما در افراد نورموکلسترولمیک ضعیف‌تر است.^{۱۵، ۱۴، ۱۵} دریافت پروتئین سویای غنی از ایزوفلاوین‌ها در افراد هیپرکلسترولمیک باعث کاهش LDL-c و کلسترول تام (TC) می‌شود. هرچند بیشترین کاهش در افرادی دیده شد که غلظت LDL-c بیشتری دارند.^{۲۰-۲۱، ۱۶، ۱۷} پروتئین سویای استخراج شده با الکل که بیشتر ایزوفلاوین‌های آن خارج شده است اثر اندکی بر غلظت لیپوپروتئین‌های سرم دارد.^۷ ایزوفلاوین‌ها به تنهایی (بدون پروتئین سویا) قادر به کاهش لیپوپروتئین‌های سرم نیستند.^{۸، ۲۱} همه‌ی این عوامل باعث شده‌اند که اظهار نظر دقیق در مورد اثر سویا بر لیپوپروتئین‌ها امکان‌پذیر نباشد.^۷ هموسیستئین سرم به عنوان عامل خطر ساز مستقل برای CVD مطرح است که غلظت آن در زنان یائسه افزایش

i- Cardio Vascular Disease
ii- Coronary Heart Disease

می‌یابد.^۷ برخی مطالعه‌ها کاهش هموسیستئین سرم^{۷، ۸} و برخی عدم تغییر هموسیستئین سرم را در اثر مصرف سویا گزارش کرده‌اند^{۲۲-۲۵} اما در همه‌ی این مطالعه‌ها مقدار ویتامین B12، فولات و ویتامین B6 رژیم مورد تأکید و بررسی قرار نگرفته است. غلظت لیپوپروتئین a [Lp(a)] سرم در مقادیر بیش از ۳۰ mg/dL یک عامل خطر ساز برای CVD است. مطالعه‌هایی که در مورد تأثیر سویا بر Lp(a) انجام شده نیز یافته‌های متناقضی دارند به طوری که برخی عدم تأثیر^{۷، ۸، ۱۴} و برخی افزایش Lp(a) را گزارش کرده‌اند.^۱ با توجه به یافته‌های متناقض مطالعه‌های فوق و با عنایت به اینکه مطالعه‌ای به طور مستقل برای بررسی اثر سویا در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک انجام نشده، این مطالعه با هدف بررسی اثر مصرف سویا بر وضعیت لیپوپروتئین‌ها، هموسیستئین و Lp(a) سرم زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک انجام شد.

مواد و روش‌ها

۳۴ زن یائسه‌ی غیر سیگاری در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی از بین همه‌ی زنان مراجعه‌کننده به بیمارستان فیروزگر و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران در سال ۸۵ به طور تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی) انتخاب شدند. همه‌ی زنانی که عادت ماهیانه آنان از یک سال قبل قطع شده بود و میزان FSH > ۴۰ IU/mL و BMI < ۳۰ Kg/m² داشتند و میزان TG و TC آن بیشتر از ۲۰۰ mg/dL^{۱۶} داشتند^{۱۶} وارد مطالعه شده، و برحسب BMI، TG و TC جور شده و به طور تصادفی به دو گروه زیر تقسیم شدند:

۱- گروه مورد: مصرف‌کننده‌ی سویا که ۱۳۰ گرم لوبیای سویا مصرف می‌کردند که حاوی ۵۰ گروه پروتئین و ۱۵۹/۹ میلی‌گرم ایزوفلاون بود.

۲- گروه شاهد: که رژیم غذایی معمولی خود را ادامه می‌دادند. طول مدت مطالعه ۱۰ هفته بود. لازم بود دو هفته قبل از شروع مطالعه و همچنین در طول مطالعه، همه‌ی افراد از مصرف هرگونه مکمل ویتامینی، املاح و داروهای گیاهی خودداری نمایند و به همه‌ی آن‌ها گفته شد که تغییری در رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و شیوه‌ی زندگی خود ندهند. همچنین فهرستی از مواد غذایی غنی از ایزوفلاوین‌ها (مثل حبوبات، سویا، بذر کتان، جوانه‌ها و انواع مغزهای گیاهی) در

شد. تغییرات درون سنجشⁱⁱ برای LDL-c، HDL-c، TC، TG، هموسیستئین و Lp(a) به ترتیب ۰/۸، ۰/۸۵، ۰/۸، ۰/۲، ۰/۹ و ۱/۲ درصد و تغییرات برون‌سنجشⁱⁱⁱ به ترتیب ۰/۹۵، ۰/۹۵، ۱/۰، ۱/۴، ۱/۳ درصد بود. از همه‌ی افراد رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته و به آنان اطلاع داده شد که هر زمان مایل باشند می‌توانند از مطالعه خارج شوند و این مقدار مصرف سویا برای آن‌ها خطری ندارد^{۸،۹} و همه‌ی اطلاعات آنان به صورت محرمانه باقی خواهد ماند.

یافته‌ها

تفاوت معنی‌داری از نظر میزان فعالیت فیزیکی [هرگز (۰)، کمتر از یک بار در هفته (۱)، یک تا ۲ بار در هفته (۲)، ۴ تا ۵ بار در هفته (۳)، روزانه به طور منظم (۴)؛ درآمد [گروه شاهد ۲۸۰۰۰۰ تومان، گروه مورد ۲۹۰۰۰۰ تومان] تعداد فرزندان [بدون فرزند (۰)، یک فرزند (۱)، دو فرزند (۲)، بیش از ۲ فرزند (۳)؛ سواد [بی‌سواد (۰)، کمتر از دیپلم (۱)، دیپلم (۲)، تحصیلات دانشگاهی (۳)] و شغل [خانه‌دار (۰)، کارگر (۱)، کارمند (۲)، شغل آزاد یا غیر دولتی (۳)] بین گروه‌ها وجود نداشت. همه‌ی زنان ۱۰۰٪ بسته‌های سویا را مصرف کردند. سایر عوامل مداخله‌کننده مانند سن، BMI، دور کمر و دور کمر به باسن در شروع مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و همچنین تغییر معنی‌داری در پایان مطالعه بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱).

اختلاف معنی‌داری از نظر دریافت انرژی و سایر عوامل مغذی در شروع مطالعه، هفته‌ی پنجم و هفته‌ی دهم (پایان مطالعه) بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

در شروع مطالعه اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر لیپوپروتئین‌ها، هموسیستئین و Lp(a) سرم وجود نداشت (جدول ۳).

در مقایسه با گروه شاهد، در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا کاهش معنی‌داری در غلظت LDL-c، TC، LDL-c/HDL-c، TG/HDL-c، TC/HDL-c و Lp(a) سرم در مقایسه با گروه شاهد در پایان مطالعه وجود داشت (به ترتیب $p < 0.01$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.05$ ، $p < 0.05$ ، $p < 0.05$ ، $p < 0.05$) اما تغییر معنی‌داری در هموسیستئین سرم در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا در مقایسه با گروه شاهد در پایان مطالعه وجود نداشت (جدول ۳). در نمودار ۱، وضعیت تری‌گلیسرید،

اختیار افراد قرار داده شد تا از مصرف این غذاها طی مطالعه اجتناب کنند. معیارهای خروج از مطالعه، سابقه‌ی بیماری‌های قلبی، استفاده از HRT⁴، استروژن یا پروژسترون، داروهای ضد التهابی و غیر استروئیدی و گلوکوکورتیکوئیدها طی ۳ ماه قبل از مطالعه و بیماری‌های کبدی، کلیوی، تیروئیدی، دیابت، سرطان پستان یا رحم و مصرف رژیم‌های گیاهخواری یا رژیم‌های غنی از پروتئین سویا یا ایزوفلاوین بودند. همه‌ی زنانی که در ۳ ماه قبل از شروع مطالعه داروهای کاهنده‌ی چربی خون مصرف کرده بودند نیز وارد مطالعه شدند ولی به آن‌ها تأکید شد که مقدار و نوع داروهای مصرفی را تغییر ندهند. یک پرسشنامه‌ی ۲۴ ساعته‌ی یادآمد خوراکی در ابتدای مطالعه، پایان هفته‌ی پنجم و دهم و همچنین پرسشنامه‌ی اقتصادی - اجتماعی در ابتدا و انتهای مطالعه شامل میزان فعالیت فیزیکی، درآمد، تعداد فرزندان، سواد و شغل از بیماران گرفته شد. همه‌ی بیماران مورد مطالعه هر هفته توسط تلفن پیگیری شدند و از افراد فاقد تلفن خواسته شد که هر دو هفته یکبار به درمانگاه غدد مراجعه نمایند. همچنین تعداد بسته‌های سویای هر بیمار در پایان مطالعه شمارش شد تا از مصرف آنها اطمینان حاصل شود. در ابتدا و پایان هفته‌ی دهم ۱۰ سی‌سی خون ناشتا از بیماران گرفته شد. سرم بیماران بلافاصله استخراج گردید. TC و TG توسط روش آنزیمی (کیت شرکت پارس آزمون - تهران - ایران)، HDL-c پس از رسوب کیلومیکرون‌ها، LDL و VLDL توسط اسیدفسفوتنگستیک و Mg^{2+} با روش آنزیمی (کیت شرکت پارس آزمون - تهران - ایران) انجام شد. LDL-c به روش آنزیمی توسط کیت شرکت پارس آزمون - تهران - ایران و هموسیستئین سرم به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت Axis- Shield Diagnostic ساخت انگلستان و Lp(a) به روش ایمونوتوربیدومتری (توسط کیت شرکت پارس آزمون - تهران - ایران) اندازه‌گیری شد.

برای مقایسه‌ی میانگین متغیرها قبل و بعد از مطالعه از آزمون تی زوجی و برای مقایسه‌ی میانگین‌ها در انتهای مطالعه بین دو گروه از آزمون t استفاده شد. برای مقایسه‌ی میانگین مصرف مواد مغذی در فواصل مختلف توسط پرسشنامه‌ی یادآمد ۲۴ ساعته‌ی خوراکی از آنالیز واریانس مقادیر تکرار شونده و برای بررسی داده‌های کیفی مثل سطح سواد، شغل و درآمد، تعداد فرزندان و فعالیت فیزیکی روزانه از آزمون مجذور خی استفاده شد. همچنین از نرم‌افزار Food Processor II برای آنالیز دریافت مواد غذایی استفاده

ii- Intra- assay
iii - Inter- assay

i - Hormone Replacement Therapy

کاهش معنی‌دار در LDL-c ($p < 0.01$)، TC ($p < 0.01$)، LDL- (p < 0.01)، TG/HDL-c ($p < 0.01$)، TC/HDL-c ($p < 0.01$) و هموسیستئین ($p < 0.05$) وجود داشت (جدول ۳).

هموسیستئین و Lp(a) سرم دو گروه قبل و بعد از انجام مطالعه نشان داده شده است. در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه افزایش معنی‌دار در HDL-c ($P < 0.05$) و

جدول ۱- خصوصیات زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک در دو گروه مورد مطالعه[†]

مقدار P	گروه				متغیر
	مصرف‌کننده‌ی سویا (تعداد = ۱۷)		شاهد (تعداد = ۱۷)		
	پایان مطالعه	شروع مطالعه	پایان مطالعه	شروع مطالعه	
*P > 0.05	۵۳/۴ ± ۴/۰	۵۳/۴ ± ۴/۰	۵۶/۶ ± ۵/۰	۵۶/۶ ± ۵/۰	سن (سال)
P > 0.05	۰/۶۸۱/۷ ± ۷/۵	۶۹/۷ ± ۶/۱	۷۲/۴ ± ۶/۸	۷۱/۸ ± ۵/۵	وزن (کیلوگرم)
P > 0.05	۲۶/۳ ± ۳/۷	۲۷/۱ ± ۳/۳	۲۷/۰ ± ۳/۲	۲۶/۸ ± ۳/۰	BMI (کیلوگرم/مترمربع)
P > 0.05	۰/۸ ± ۰/۲	۰/۸ ± ۰/۱	۰/۸ ± ۰/۲	۰/۸ ± ۰/۲	دورکمرب (باسن سانتی‌متر)
P > 0.05	۸۴/۲ ± ۱۱/۲	۸۷/۶ ± ۱۲/۷	۸۸/۶ ± ۱۱/۳	۹۰/۸ ± ۹/۶	دور کمر (سانتی‌متر)

* تفاوت معنی‌داری در متغیرهای فوق بین گروه‌های شاهد و سویا و در هر گروه در شروع و پایان مطالعه وجود نداشت؛ † نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار

جدول ۲- میزان دریافت انرژی روزانه و برخی مواد مغذی در شروع مطالعه، هفته‌ی پنجم و پایان مطالعه در دو گروه[†]

انرژی و مواد مغذی دریافتی	گروه	شروع مطالعه	هفته‌ی پنجم	هفته‌ی دهم
انرژی (کیلوکالری)	شاهد	۱۷۷۹/۹ ± ۲۳۰	۱۷۲۳/۳ ± ۴۲۵/۱۰	۱۷۷۵/۳ ± ۳۶۹/۵
	سویا	۱۷۳۰/۱ ± ۳۵۵	۱۷۳۸/۱ ± ۳۱۹/۲۰	۱۷۶۹/۳ ± ۴۰۶/۱۰
پروتئین (گرم در روز)	شاهد	۸۱/۱ ± ۱۶/۲	۸۸/۱۴ ± ۲۳/۶	۸۴/۱۰ ± ۱۶/۳
	سویا	۸۵/۶ ± ۲۰/۰	۸۸/۶ ± ۱۱/۴	۸۶/۶ ± ۷۱/۴۰
کربوهیدرات (گرم در روز)	شاهد	۲۶۳/۳ ± ۵۵/۵	۲۸۰/۸ ± ۲۹/۱	۲۷۱/۲ ± ۳۱/۳
	سویا	۲۷۴/۳ ± ۳۴/۸	۲۷۶/۰ ± ۳۱/۱	۲۷۴/۴ ± ۴۵/۸
چربی (گرم در روز)	شاهد	۳۸/۵ ± ۶/۰	۴۰/۸ ± ۱۴/۹	۴۱/۹ ± ۱۰/۲
	سویا	۳۸/۲ ± ۶/۰	۳۸/۲ ± ۹/۰	۳۷/۹ ± ۱۵/۸
فیبر (گرم در روز)	شاهد	۱۴ ± ۵	۱۵ ± ۴/۵	۱۵ ± ۴
	سویا	۱۴/۵ ± ۵	۱۵ ± ۵	۱۴/۵ ± ۵
اسید فولیک (میکروگرم در روز)	شاهد	۲۴۸ ± ۶۰	۲۵۴ ± ۶۵	۲۵۵ ± ۶۵
	سویا	۲۴۹ ± ۵۹	۲۵۳ ± ۶۲	۲۵۱ ± ۶۲
ویتامین B12 (میکروگرم در روز)	شاهد	۲/۲ ± ۱/۷	۱/۵ ± ۰/۹	۱/۷ ± ۰/۶
	سویا	۱/۶ ± ۰/۸	۱/۸ ± ۱/۱	۱/۵ ± ۰/۷
ویتامین B6 (میلی‌گرم در روز)	شاهد	۰/۸ ± ۰/۴	۰/۹ ± ۰/۵	۰/۹ ± ۰/۳
	سویا	۰/۸ ± ۰/۳	۰/۸ ± ۰/۳	۰/۸ ± ۰/۵
اسیدهای چرب اشباع (گرم در روز)	شاهد	۲۳/۸ ± ۶/۷	۲۳/۲ ± ۸/۵	۲۴/۰ ± ۵/۷
	سویا	۲۵/۲ ± ۳/۹	۲۴/۶ ± ۴/۸	۲۲/۷ ± ۸/۷
اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند MUFA (گرم در روز)	شاهد	۷/۷۰ ± ۲/۱	۹/۴ ± ۴/۱	۸/۵ ± ۲/۰
	سویا	۶/۸ ± ۱	۹/۴ ± ۲/۷	۷/۵ ± ۳/۳
اسیدهای چرب غیراشباع با بیش از یک پیوند PUFA (گرم در روز)	شاهد	۶/۹ ± ۱/۹	۶/۱ ± ۲/۲	۸/۳۱ ± ۲/۴
	سویا	۶/۱ ± ۴/۸	۶/۱ ± ۱/۴	۷/۶ ± ۳/۸۰

† نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار

جدول ۳- غلظت لیپوپروتئین‌ها، هموسیستئین و Lp(a) سرم زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک در شروع و پایان هفته‌ی دهم در دو گروه شاهد و دریافت‌کننده‌ی سویا[‡]

متغیر	گروه				
	مصرف‌کننده‌ی سویا (تعداد = ۱۷)		شاهد (تعداد = ۱۷)		
	پایان مطالعه	شروع مطالعه	پایان مطالعه	شروع مطالعه	
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	NS	۳۰۱/۱±۴۲/۴	۳۱۵/۱۵±۴۰/۶	۳۲۵/۹±۴۱/۷	۳۲۸/۷±۳/۳
کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	< .۰/۰۱	۲۷۴/۲±۱۷/۳	۲۹۱/۴±۱۳/۹	۲۹۰/۵±۲۰/۵	۲۸۷/۱±۱۶/۲
LDL-c (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	< .۰/۰۰۱	۱۷۱/۴±۱۳/۱	۱۹۱/۷±۱۴/۷	۱۹۲/۰۶±۱۲/۵	۱۹۵/۹±۱۵/۲
HDL-c (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	NS	۴۰/۹±۳/۲	۳۶/۵±۶/۵	۳۸/۷±۹/۷	۳۸/۶±۹/۳
LDL-c/HDL-c	< .۰/۰۱	۴/۲±۰/۴	۵/۴±۱/۳	۵/۳±۱/۷	۵/۳±۱/۵
HDL-c /تری‌گلیسرید	< .۰/۰۵	۷/۳±۱/۲	۸/۸±۲/۰	۹/۱±۳/۶	۹/۱±۳/۱
HDL-c /کلسترول تام	< .۰/۰۵	۶/۷±۰/۶	۸/۱±۱/۴	۸/۰۷±۲/۵	۷/۹±۲/۳
هموسیستئین (میکرومول/لیتر)	NS	۸/۱±۱/۹	۱۱/۹±۲/۲	۱۰/۱±۲/۵	۱۱/۱±۲/۷
Lp(a) (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	< .۰/۰۵	۲۹±۴/۲	۴۸±۷/۵	۴۱±۶/۹	۴۳±۹

* مقدار P_۱ مربوط به آزمون تی زوجی در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا (قبل و بعد از مداخله) است. † مقدار P_۲ مربوط به آزمون تی بین دو گروه مصرف‌کننده‌ی سویا و شاهد در پایان مطالعه است. ‡ نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار

آن مطالعه در افراد سالم نورمولیپیدمیک انجام شده بود و طول مدت مطالعه بیشتر (۳ ماه) بود.^۱

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مخالف یافته‌های مطالعه‌ی جنکینز و راگه‌د است که تأثیر معنی‌داری بر غلظت Lp(a) مشاهده نکردند.^{۸،۲۶} به نظر می‌رسد علت تفاوت در یافته‌ها، طول مدت کمتر مطالعه (یک ماه) در مطالعه‌ی جنکینز و طول مدت کمتر مطالعه (۷ هفته) و مقدار کمتر مصرف سویا (۲۵ گرم پروتئین سویا) در مطالعه‌ی راگه‌د باشد.^{۸،۲۶} همچنین در همه‌ی این مطالعه‌ها غلظت Lp(a) سرم در حد طبیعی یعنی کمتر از ۳۰ mg/dL بود.^{۲۶،۸۱}

در مطالعه‌ی حاضر مصرف سویا توانست باعث کاهش هموسیستئین سرم در گروه دریافت‌کننده‌ی سویا در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه گردد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر موافق یافته‌های مطالعه‌های تون استاند و جنکینز^{۷،۸} اما مخالف یافته‌های مطالعه‌های هانسون، ری‌من و گرانی است^{۲۲،۲۴،۲۵} که تغییری در غلظت هموسیستئین سرم گزارش نکردند. اگر چه در مطالعه‌ی گرانی مقدار مصرف پروتئین سویا (۲۶ گرم) و طول مدت مصرف آن (۶ هفته) کمتر از مطالعه‌ی حاضر بود^{۲۵} و در مطالعاتی که سویا توانسته باعث کاهش غلظت هموسیستئین سرم شود مصرف پروتئین سویا حداقل روزانه ۳۰ گرم بوده است^{۷،۸} و در مطالعه‌ی

بحث

این مطالعه نشان داد که مصرف ۵۰ گرم پروتئین سویا حاوی ۱۵۹/۹ میلی‌گرم ایزوفلاوین به مدت ۱۰ هفته در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک سبب کاهش LDL-c، TC، LDL-c، HDL-c، TG/HDL-c، Lp(a) در مقایسه با گروه شاهد می‌شود اما افزایش HDL-c و کاهش هموسیستئین فقط در گروه مصرف‌کننده‌ی سویا در انتهای مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه وجود داشت. تاکنون مطالعه‌ای که اثر مصرف سویا را بر وضعیت Lp(a) و هموسیستئین سرم به طور مستقل در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک بررسی کند، انجام نشده است.

غلظت Lp(a) سرم در مقادیر بیش از ۳۰ mg/dL بعنوان عامل خطر ساز برای بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود زیرا منجر به تشکیل آتروم و ایجاد آترواسکلروز می‌شود. هورمون استروژن باعث کاهش سنتز Lp(a) می‌شود بنابراین در زنان یائسه به دلیل کمبود استروژن، سنتز Lp(a) افزایش و غلظت Lp(a) سرمی افزایش می‌یابد. برخلاف مطالعه‌ی حاضر، مطالعه‌ی تید و همکاران افزایش Lp(a) سرم را در اثر مصرف پروتئین سویا گزارش کرد اما

هانسون و ری‌من از ایزوفلاوین خالص (۵۰ و ۴۰ میلی‌گرم در روز) به ترتیب استفاده شده بود.^{۲۲} ایزوفلاوین به تنهایی و بدون پروتئین سویا قادر نیست اثر هیپولیپیدمیک از خود به جا بگذارد^{۸،۲۱} که به نظر می‌رسد علت عدم تغییر هموسیستئین در دو مطالعه‌ی اخیر باشد. از طرفی در همه‌ی مطالعه‌های فوق میزان دریافت غذایی ویتامین B12، اسید فولیک و B6 رژیمی بررسی نشده بود اما در مطالعه حاضر در پایان مطالعه‌ی مشخص شد که دریافت ویتامین B12، ویتامین B6 و اسید فولیک رژیمی بین دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد و بنابراین نمی‌تواند به عنوان عامل مداخله‌گر در یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مطرح باشد.

یافته‌های متآنالیزی که به بررسی ۳۸ کارآزمایی بالینی پرداخت که در آن‌ها از ۴۷ گرم پروتئین سویا در روز استفاده شده بود، نشان داد کاهش معنی‌دار در اثر مصرف سویا در TC (۹٪)، LDL-c (۱۳٪) و TG (۱۱٪) به وجود می‌آید.^{۱۳} این آنالیز نشان داد که غلظت اولیه‌ی کلسترول سرم نقش مهمی در میزان پاسخ کلسترول سرم به مصرف سویا دارد طوری که افرادی که دچار هیپرکلسترولمی خفیف هستند، پاسخ‌های معنی‌داری ایجاد نکردند اما در مطالعه حاضر همه‌ی زنان یائسه‌ی دچار هیپرکلسترولمی آشکار همین دلیل مصرف سویا باعث کاهش معنی‌دار LDL-c و TC شد. هانسون تغییری در میزان لیپوپروتئین‌های سرم در اثر مصرف سویا مشاهده نکرد.^{۲۷} به نظر می‌رسد که مقدار طبیعی کلسترول سرم افراد و استفاده از ایزوفلاوینوئیدهای خالص شده در مطالعه‌ی هانسون باعث تفاوت در یافته‌ها در مقایسه با مطالعه‌ی حاضر شده است.^{۲۷} در مطالعه‌ی حاضر کاهش در LDL-c، TC، LDL-c/HDL-c، TC/HDL-c عدم تغییر در TG دیده شد. یافته‌های مطالعه‌ی ما موافق با یافته‌های مطالعه‌هایی است که در آن مصرف سویا در زنان یائسه در مقایسه با گروه شاهد منجر به عدم تأثیر در TG^{۹،۱۳،۲۸،۲۹} و HDL-c^{۹،۱۳،۲۸،۲۹} اما کاهش TC^{۱۳،۲۰،۲۹} و کاهش LDL-c^{۹،۱۳،۲۰،۲۹} شده است.

با توجه به اینکه کاهش ۳۸/۵ میلی‌گرم در کلسترول سرم در ارتباط با ۲۱٪ کاهش خطر بروز بیماری‌های عروق کرونر است^۲ کاهش ۱۶/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مطالعه‌ی ما می‌تواند منتهی به ۹٪ کاهش خطر CVD شود. اگر چه بیشتر مطالعه‌ها کاهش TC را در اثر مصرف سویا گزارش کرده‌اند، بائوم و همکاران تغییر معنی‌داری در میزان TC

سرم زنان هیپرکلسترولمیک مشاهده نکردند که احتمالاً به دلیل مصرف کمتر پروتئین سویا (۴۰ گرم در روز) در مقایسه با مطالعه‌ی حاضر می‌باشد.^{۲۰} کاهش TG سرم در مطالعه‌های تید^۱ و جایاگوپال^۲ احتمالاً به دلیل بیشتر بودن طول مدت مطالعه (۳ ماه)، تعداد نمونه‌ی بیشتر و بیشتر بودن غلظت TG سرم افراد در شروع مطالعه در مقایسه با مطالعه‌ی حاضر است. اگرچه تعدادی از مطالعه‌ها تغییر معنی‌داری در اثر مصرف سویا بر HDL-c در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نکردند^{۱۶،۷،۱۲} که مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است اما بائوم افزایش غلظت HDL-c را در اثر مصرف سویا در زنان یائسه گزارش کرده است.^{۲۰}

میزان TG/HDL-c سرم در گروه سویا کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد داشت و چون TG/HDL-c به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده‌ی قوی‌تری برای انفارکتوس میوکارد در مقایسه با LDL-c/HDL-c یا TC/HDL-c می‌باشد^۲ و از طرفی کاهش TG/HDL-c منجر به افزایش اندازه‌ی ذرات LDL و کاهش تشکیل ذرات LDL متراکم و کوچک می‌گردد و این ذرات LDL کوچک و متراکم باعث افزایش خطر CHD می‌شوند.^{۳۱} به نظر می‌رسد که در مطالعه‌ی حاضر خطر CVD در زنان هیپریپیدمیک یائسه در گروه مصرف کننده‌ی سویا کمتر از گروه شاهد باشد. سازوکار اثر سویا در کاهش چربی‌های سرمی کاملاً روشن نیست. پیشنهاد شده که سویا اثری مشابه هیپرتیروئیدی ایجاد می‌کند^{۶،۱۷} که در مطالعه‌ی حاضر اندازه‌گیری نشد و از محدودیت‌های این مطالعه بود. احتمال دیگر آن است که ترکیب اسیدآمین‌های رژیم (افزایش آرژینین منتهی به کاهش غلظت کلسترول سرمی می‌شود)، تغییرات در جذب اسیدهای صفراوی یا کلسترول و تغییر در نسبت گلوکاگون به انسولین سرمی ممکن است بر سنتز کلسترول کبدی تأثیر بگذارند.^{۶،۱۷} از طرف دیگر فعالیت گیرنده‌ی LDL مونوسیت‌ها در افرادی که پروتئین سویا دریافت می‌کنند، ۸ برابر بیشتر از افراد گروه شاهد است.^{۶،۱۷} موارد فوق در این مطالعه اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما بود. غلظت اولیه‌ی کلسترول سرمی اثر بسیار مهمی بر تغییر TC و LDL-c سرم افراد دریافت‌کننده‌ی سویا دارد و ۷۷٪ اختلاف در یافته‌های مطالعه‌ها مربوط به این عامل است.^{۲۰} مقدار پروتئین سویا مصرف شده نیز اثر معنی‌داری بر غلظت کلسترول سرمی دارد هنگامی که تأثیر سویا به تنهایی و بدون مقایسه با رژیم گروه شاهد بررسی می‌شود.^{۸،۹} در

بود پروتئین سویا جانشین پروتئین حیوانی رژیم نشده بود که منجر به کاهش کمتر در مقایسه با مطالعه‌های فوق^{۱۳،۳۲} گردید.

می‌توان از این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که مصرف ۱۳۰ گرم سویا (حاوی ۵۰ گرم پروتئین) در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک به مدت ۱۰ هفته تأثیر مفیدی بر وضعیت لیپوپروتئین (a) و لیپوپروتئین‌های سرم دارد و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در زنان یائسه‌ی هیپرلیپیدمیک دریافت‌کننده‌ی سویا کمتر از گروه شاهد است.

۳۷٪ مطالعه‌ها ۳۱ گرم و به طور معمول در مطالعه‌ها ۴۷ گرم پروتئین سویا استفاده می‌شود.^{۸۹} از مطالعه‌های مختلف مشخص شده که مصرف ۲۵ تا ۵۰ گرم پروتئین سویا در روز می‌تواند غلظت کلسترول سرم را به ترتیب ۸/۹ تا ۱۷/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر کاهش دهد که مطابق با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است. هنگامی که پروتئین سویا جانشین پروتئین حیوانی رژیم شود اشخاصی که هیپرکلسترولمی شدید یا متوسط دارند ($TC > 250 \text{ mg/dL}$) کاهش بیشتری در غلظت کلسترول سرم خواهند داشت.^{۱۳،۳۲} اگرچه در مطالعه‌ی حاضر مقدار TC زنان یائسه بیشتر از 250 mg/dL

References

- Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang YL, Davis S, McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3053-60.
- Rosell MS, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1391-6.
- Stark KD, Holub BJ. Differential eicosapentaenoic acid elevations and altered cardiovascular disease risk factor responses after supplementation with docosahexaenoic acid in postmenopausal women receiving and not receiving hormone replacement therapy. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 765-73.
- Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1066-71.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. 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.
- Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1709-14.
- Tonstad S, Smerud K, Høie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 78-84.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 365-72.
- Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 225-31.
- Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M; American Heart Association Nutrition Committee. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 113: 1034-44.
- Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1191-201.
- Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H, et al. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr* 2003; 133: 2874-8.
- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
- Dent SB, Peterson CT, Brace LD, Swain JH, Reddy MB, Hanson KB, et al. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *J Nutr* 2001; 131: 2280-7.
- Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-8.
- Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 590-6.
- Hermansen K, Søndergaard M, Høie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 228-33.

18. Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 704-9.
19. West SG, Hilpert KF, Juturu V, Bordi PL, Lampe JW, Mousa SA, et al. Effects of including soy protein in a blood cholesterol-lowering diet on markers of cardiac risk in men and in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 253-62.
20. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr* 2001; 131: 1202-6.
21. Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, Zhang L, Anthony MS, Blair RM, et al. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2241-6.
22. Reimann M, Dierkes J, Carlsohn A, Talbot D, Ferrari M, Hallund J, et al. Consumption of soy isoflavones does not affect plasma total homocysteine or asymmetric dimethylarginine concentrations in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 2006; 136: 100-5.
23. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake is inversely associated with serum homocysteine level in premenopausal Japanese women. *J Nutr* 2003; 133: 797-800.
24. Hanson LN, Engelman HM, Alekel DL, Schalinske KL, Kohut ML, Reddy MB. Effects of soy isoflavones and phytate on homocysteine, C-reactive protein, and iron status in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 774-80.
25. Greany KA, Nettleton JA, Wangen KE, Thomas W, Kurzer MS. Consumption of isoflavone-rich soy protein does not alter homocysteine or markers of inflammation in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr*. In press 2008.
26. Roughead ZK, Hunt JR, Johnson LK, Badger TM, Lykken GI. Controlled substitution of soy protein for meat protein: effects on calcium retention, bone, and cardiovascular health indices in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 181-9.
27. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 1998; 128: 728-32.
28. Chiechi LM, Secreto G, Vimercati A, Greco P, Venturelli E, Pansini F, et al. The effects of a soy rich diet on serum lipids: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 2002; 41: 97-104.
29. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1174-84.
30. Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 545-51.
31. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose, and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1085-94.
32. Puska P, Korpelainen V, Høie LH, Skovlund E, Smerud KT. Isolated soya protein with standardised levels of isoflavones, cotyledon soya fibres and soya phospholipids improves plasma lipids in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled trial of a yoghurt formulation. *Br J Nutr* 2004; 91: 393-401.

Original Article

The Effects of Soy Bean on Serum Homocysteine, Lp(a) and Lipoproteins in Hyperlipidemic Postmenopausal Women

Shidfar F¹, Ehramposh E¹, Haydari I², Hosseini SH³, Hajimiresmail J², Eftekhari MH⁴, Mozaffari
Khosravi H⁵

¹School of Health; ²School of Medicine, Iran University of Medical Sciences; ³Islamic Azad University, Sari branch; ⁴School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz & ⁵School of Health, Yazd University of Medical Sciences, Yazd, I.R.Iran
e-mail: farzadshidfar@yahoo.com

Abstract

Introduction: Because of undesirable serum lipoprotein profiles, postmenopausal women are at risk of cardiovascular disease. Soy protein may help protect against these risk factors although its effect on homocysteine and Lp (a) is not clear; however, the effects of soy bean in hyperlipidemic postmenopausal women has not been assessed independently yet. The aim of this study was to determine the effects of soy bean on serum concentration of homocysteine, Lp(a) and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. **Material and Methods:** In a randomised clinical trial with parallel design, 34 hyperlipidemic postmenopausal women were randomly assigned to group 1 and given 130 g soy bean containing 50 g/d soy protein and 159/9mg isoflavones, while group 2 continued their usual diet for 10 weeks (controls). Serum lipoproteins, homocysteine and Lp (a) were measured at baseline and after the 10 th week. **Results:** There were significant decreases in Lp (a) LDL-c, TC, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, TC/HDL-c in group 1, as compared to group 2, after ten weeks of study ($p < 0.05$, $p < 0.001$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$ and $p < 0.05$ respectively) at the end of the study. Similarly, Lp(a), homocysteine, LDL-c, TC, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c, TC/HDL were significantly decreased ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$) at the end of the study, compared with initial values of the soy group. **Conclusion:** We can conclude that Soy protein reduces CVD risk in postmenopausal women because of both modest reductions in serum lipoproteins and Lp(a) in hyperlipidemic postmenopausal women.

Key words: Soy, Postmenopausal women, Lipoprotein, Homocysteine, Cholesterol, Triglyceride