

## آیا مصرف فرآورده‌های حاوی سویا می‌تواند بر سطح التهاب اثر گذار باشد؟ مروری بر شواهد موجود

مریم سادات میرآقاجانی<sup>۱</sup>، دکتر لیلا آزادبخت<sup>۲</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** التهاب در آسیب شناسی بسیاری از بیماری‌ها نقش دارد. بررسی‌های جدید به سوی اثرات مواد مغذی بر شاخص‌های التهابی سوق یافته و نقش مواد غذایی در پیش‌گیری از التهاب مورد توجه قرار گرفته است. به تازگی اثرات سویا و اجزای آن مانند ایزوفلاون‌های سویا بر افزایش بیان ژن‌های عوامل آنتی‌اکسیدانی، محافظت در برابر گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش پروستاگلاندین‌های التهابی مورد توجه محققین قرار گرفته است. با توجه به محدود بودن مطالعات مروری در زمینه‌ی مصرف سویا و اجزای آن با سطوح فاکتورهای التهابی، هدف مطالعه‌ی حاضر مروری بر بررسی این ارتباط بود.

**روش‌ها:** به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی ارتباط مصرف سویا و اجزای آن با سطوح عوامل التهابی از جستجو در PubMed و Scirus در محدوده‌ی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۱ از کلید واژه‌های Oxidative Stress, Inflammatory factors, Soy isoflavones, Soy و Inflammatory cytokines استفاده شد. در مجموع ۳۰ عنوان از میان مقالات بررسی گردید. مطالعات حیوانی، انسانی و آزمایشگاهی به صورت مورد شاهده‌ی و کارآزمایی‌های بالینی در این مطالعه وارد شدند.

**یافته‌ها:** در مطالعات آزمایشگاهی، ارتباط معنی‌داری بین ایزوفلاون‌های سویا و کاهش عوامل التهابی مشاهده شد. در اغلب مطالعات حیوانی، مصرف اجزای سویا منجر به کاهش عوامل التهابی شده بود، در حالی که در مطالعات انسانی مصرف سویا و یا اجزای آن با اثرات متناقضی همراه بود.

**نتیجه‌گیری:** بر پایه‌ی یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که مصرف سویا به دلیل محتوای بالای فیبر، ریزمغذی‌ها، پروتئین با کیفیت بالا، پپتیدهای بیواکتیو و فیتوکمیکال‌های موجود در آن ممکن است در دوزهای مناسب منجر به فعال‌سازی برخی آنزیم‌های عوامل آنتی‌اکسیدانی و مهار برخی از آنزیم‌های مسیرهای التهابی و در نهایت منجر به کاهش برخی از عوامل التهابی گردد.

**واژگان کلیدی:** سویا، ایزوفلاون، عوامل التهابی.

### مقدمه

(Soluble cell adhesion molecules یا SCAM)

می‌گردد (۴-۵). سیتوکین‌های التهابی مانند TNF $\alpha$  و IL1 که از اندوتلیوم عروق و بافت چربی مشتق می‌شوند، نیز می‌توانند موجب افزایش سنتز CRP شوند. آزاد شدن IL6 از ماکروفاژها به واسطه‌ی استرس اکسیداتیو و عفونت می‌تواند آغاز کننده‌ی این مسیر باشد. CRP به وسیله‌ی کاهش سنتز، زیست دسترسی نیتریک اکسید و افزایش اندوتلین و فعال‌سازی مولکول‌های چسبنده موجب تغییر وضعیت سلامت

مطالعات بسیاری نشان داده است که التهاب در آسیب شناسی بسیاری از بیماری‌ها مانند مولتیپل اسکلروزیس، چاقی، اختلالات چربی خون، سرطان، مقاومت انسولینی و دیابت نوع ۲ نقش دارد (۱-۳). پروتئین واکنشگر (CRP) یا C-reactive protein) یک مارکر التهابی است که در فاز حاد در کبد سنتز و افزایش آن سبب افزایش ایترلوکین ۶ (IL6 یا Interleukin 6)، فاکتور نکروز بافتی (TNF $\alpha$ ) یا Tumor necrotizing factor  $\alpha$ ) و مولکول‌های چسبنده

<sup>۱</sup> گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، گروه تغذیه‌ی جامعه، دانشکده‌ی تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: azadbakht@hlth.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤل: دکتر لیلا آزادبخت

عروق به وضعیت پاتوژنیک آن می‌گردد (۶). برخی مطالعات به ارتباط التهاب سیستمیک با پیشرفت دیابت و عوارض عروقی ناشی از آن اشاره نموده‌اند (۱۷-۷). بیماری‌های قلبی نیز ممکن است با التهاب مزمن و افزایش بیان مولکول‌های التهابی مانند ICAM (Intercellular adhesion molecules)، E-selectin و VCAM (Vascular cell adhesion molecule) در اندوتلیوم مشخص شوند (۲۰-۱۸، ۶). شواهد نشان داده است که اثرات سودمند استروژن بر قلب و عروق ناشی از اثرات آن بر التهاب است (۲۲-۲۱) و هورمون درمانی نیز که موجب کاهش اندوتلین و مولکول‌های چسبنده می‌گردد (۲۳)، تا همین اواخر به صورت گسترده‌ای برای جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروزی در زنان یائسه پیشنهاد می‌شد. اما ناکارآمدی آن در پیش‌گیری از بیماری‌های قلبی و افزایش ترمبوز و CRP موجب گرایش به سمت درمان‌های جایگزین مانند مصرف ایزوفلاون‌های سویا گردید (۲۵-۲۴). ایزوفلاون‌های سویا می‌توانند به رسپتورهای استروژنی متصل شده و این اتصال می‌تواند موجب فعالیت متابولیکی ایزوفلاون‌ها شود (۲۶).

با توجه به نقش التهاب در شروع و پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها، بررسی‌های جدید به سوی اثرات مواد مغذی و الگوهای غذایی بر شاخص‌های التهابی سوق یافته است (۲۸-۲۷) و به تازگی نقش مواد غذایی در پیش‌گیری از التهاب مورد توجه قرار گرفته است. بیشتر مطالعات انسانی همبستگی بین دریافت‌های غذایی و شاخص‌های التهابی را تأیید کرده‌اند (۲۹-۲۷). به عنوان مثال نشان داده شده است که الگوی رژیم غذایی مدیترانه‌ای در مقایسه با الگوی غذایی غربی، افزایش مصرف ماهی و افزایش مقدار و تنوع مصرف

میوه و سبزی اثرات ضد التهابی دارند (۳۳-۲۹). از اجزای غذایی مورد مطالعه و اثرگذار بر التهاب می‌توان به اسیدهای چرب به ویژه امگا ۳ اشاره کرد. بررسی‌های بسیاری نشان داده است که انواع اسیدهای چرب (امگا ۳، امگا ۶ و ترانس) از طریق تعدیل واسطه‌های التهابی می‌توانند اثرات مفیدی بر سطوح عوامل التهابی و اختلالات متابولیک داشته باشد (۴۳-۳۴).

از دیگر مواد غذایی مورد مطالعه، می‌توان به سویا و اجزای آن مانند ایزوفلاون‌های سویا اشاره نمود. محققین سودمندی این ماده‌ی غذایی را به محتوای بالای فیبر، ریزمغذی‌ها، پروتئین با کیفیت بالا، پپتیدهای بیواکتیو و فیتوکمیکال‌های موجود در آن نسبت می‌دهند (۴۶-۴۴) و برخی پژوهش‌ها اثرات مفید دریافت سویا را در برخی بیماری‌ها نشان داده‌اند (۴۹-۴۷، ۲۹، ۱۶). در سویا ایزوفلاون‌هایی مانند جینستئین و دایادزئین یک گروه عمده از فیتوکمیکال‌ها می‌باشند. فیتوکمیکال‌ها اولین بار به عنوان یک عامل بیواکتیو که فعالیت استروژن را در گوسفندان کاهش داده بود شناخته شد و فیتواستروژن نام گرفتند. سپس خواص کاهندگی کلسترول و ضد دیابتی آن‌ها مشخص شد و در مطالعات بعدی پیشنهاد شد که ایزوفلاون‌های سویا می‌توانند علاوه بر اتصال به رسپتورهای استروژنی به رسپتورهای هورمون‌های پروژسترون، اندروژن، تیروئید، ویتامین D و رتینویک اسید نیز متصل شوند و این اتصال می‌تواند موجب فعالیت متابولیکی ایزوفلاون‌های سویا باشد (۵۰، ۲۹).

مطالعات متعددی به بررسی اثر رژیم غذایی حاوی سویا و یا بررسی اجزای سویا بر التهاب پرداخته است. هدف مطالعه‌ی حاضر مروری بر بررسی این ارتباط در این مطالعات بود.

## روش‌ها

به منظور بررسی مطالعات انجام شده در زمینه‌ی ارتباط مصرف رژیم غذایی حاوی سویا و یا اجزای سویا بر التهاب از جستجو در PubMed و Scirus در محدوده‌ی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۱ از کلید واژه‌های Oxidative stress, Inflammatory factors, Inflammatory cytokines, Soy, Soy isoflavones استفاده شد. مطالعات حیوانی، *in vitro* و انسانی به صورت مورد شاهده‌ی و کارآزمایی‌های بالینی مرتبط با اثر سویا و اجزای آن بر عوامل التهابی در این مطالعه وارد شدند. در مجموع ۳۰ عنوان از میان مقالات بررسی گردید. برخی از مطالعات در جدول ۱ آورده شده است.

## یافته‌ها در مطالعات آزمایشگاهی

با توجه به این که ایزوفلاون‌های سویا دارای خاصیت Hormesis هستند و در دوزهای پایین اثرات سودمند و در دوزهای بالا اثرات مضر دارند، دارای توانایی تغییر فاز ردکس سلولی هستند و می‌توانند در دوزهای مناسب منجر به فعال‌سازی برخی کینازهای درون سلولی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی که بیان آن‌ها با فاکتور رونویسی Nrf2 تنظیم می‌شود، گردند (۵۱). فاکتور رونویسی Nrf2 به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی در بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی دخیل است (۵۲-۵۳).

بررسی سلول‌های اندوتلیال جنینی انسان نشان داد که جنیستین، دایادزئین و اکوئل در غلظت‌های ۱-۱۰۰ نانو مول طی دو دقیقه نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیوم (eNOS) را از طریق فسفوریلاسیون فعال می‌کنند، در حالی که جنیستین در غلظت‌های بالاتر (۵۰-۱۰ میکرومول) از فعالیت تیروزین کیناز جلوگیری می‌کند (۵۴).

در مطالعه‌ی دیگری که به بررسی سلول‌های اندوتلیال سیاهرگ انسان در محیط کشت حاوی گلوکز و غلظت بالای پر اکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) پرداخت، اثر ایزوفلاون‌های سویا در مقابل استرس اکسیداتیو بررسی شد. در این بررسی در غلظت‌های نرمال گلوکز، جنیستین و دایادزئین، سویا اثر محافظتی در مقابل عوارض استرس اکسیداتیو مانند مهار پرولیفراسیون و آپتوز نشان داد، در صورتی که این اثر محافظتی در غلظت‌های بالاتر گلوکز کمتر بود. ایزوفلاون‌های سویا از طریق تنظیم کاهشی گیرنده‌های بتا استروژن اثرات استرس اکسیداتیو را مهار نمودند (۵۵). رژیم غذایی حاوی سویا می‌تواند با داشتن خواص ضد التهابی از آسیب به اندوتلیوم عروق و جراحات آن پیش‌گیری نماید. اندوتلیوم ملتهب و تحریک شده با عوامل التهابی مانند TNF $\alpha$  می‌تواند منجر به اتصال منوسیت‌ها به آن شود و موجب شروع آبشار فرایندهای التهابی و آسیب به اندوتلیوم باشد. منوسیت‌ها به دنبال انتقال به انیما تبدیل به ماکروفاژ شده، LDLهای (Low density lipoprotein) اکسید شده را جذب و سلول‌های فومی شکل تولید می‌کنند. سویا علاوه بر مهار آبشارهای التهابی می‌تواند از چسبیدن منوسیت‌ها به اندوتلیوم ملتهب از طریق مهار فعالیت رسپتور فعال‌کننده‌ی تکثیر پراکسی زوم گاما ( Peroxisome proliferator-activated receptor gamma یا PPAR- $\gamma$ ) پیش‌گیری نماید (۵۶-۵۷). مهار آنزیم تیروزین کیناز (Tyrosine kinase یا TK) نیز یکی از اهداف در کنترل التهاب است. این آنزیم از طریق فسفوریلاسیون پروتئین‌ها، مسیر منتج به بیان ژن‌های التهابی را تنظیم می‌کند. در یک بررسی نشان داده شد که فعالیت تیروزین کیناز و محرک‌های التهابی

التهابی هشت جزء از اجزای بیواکتیو سویا به وسیله‌ی ارزیابی توانایی آن‌ها در مهار مسیرهای التهابی و آنزیم‌های Cox<sub>2</sub> و iNos بررسی گردید. نتایج به دست آمده نشان داد که BBI و ساپوژول B در غلظت‌هایی حدود ده مرتبه کمتر از دیگر اجزاء، بیشترین قدرت را در مهار شرایط التهابی دارند و ساپوژول B و جنیستین به طور سینرژیک موجب کاهش میزان PGE<sub>2</sub> و NO می‌شود، در حالی که ساپونین A فقط موجب مهار آنزیم iNos می‌گردد. همچنین نشان داده شد یکی از اجزای بیواکتیو سویا به نام هیدرولیزات گلیسنین پپسین-پانکراتین در القای مسیرهای التهابی دخیل است. این مطالعه در نهایت نشان داد که تنها برخی از مواد بیواکتیو سویا خواص ضد التهابی دارند، در حالی که برخی دیگر از اجزای سویا و تعامل آن‌ها با یکدیگر در شروع یک روند التهابی دخیل هستند (۶۲).

#### یافته‌ها در مطالعات حیوانی و انسانی:

در یک مطالعه که بر روی زنان یائسه انجام شد، نشان داده شد که دریافت ۳۶ انس شیر سویای حاوی ایزوفلاون، به صورت روزانه و به مدت ۱۶ هفته موجب کاهش معنی‌دار سطوح TNF $\alpha$  سرم می‌گردد (۶۳). نتایج در پژوهش دیگری که با طراحی متقاطع به منظور بررسی اثر سویا بر مارکرهای التهابی و مولکول‌های چسبنده بر روی زنان یائسه با فشار خون بالا و فشار خون طبیعی انجام شد، نشان داد در زنان یائسه با فشار خون بالا و طبیعی مصرف سویا موجب کاهش معنی‌داری در سطوح VCAM (مولکول چسبنده‌ی سلول‌های عروقی) و یک روند کاهشی در میزان CRP می‌گردد (۶۴). تجویز روزانه ۴۵ میلی‌گرم جنیستین نیز به زنان یائسه‌ی ایتالیایی به مدت ۲ سال،

موجب افزایش بیان نیتریک اکسید سنتاز قابل القا (Inducible NO synthase یا iNOS) شده، در نهایت موجب افزایش سطوح نیتریک اکسید (NO) که یک عامل سیتوتوکسیک است، می‌شود که در آسیب شناسی بسیاری از بیماری‌های التهابی مانند دیابت دخیل است. جنیستین می‌تواند از طریق مهار TK اثرات ضد التهابی خود را اعمال نماید (۵۸). در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات کلسی‌تریول و جنیستین بر مسیرهای سنتز پروستاگلندین‌ها پرداخت، نشان داده شد که جنیستین از دو طریق می‌تواند موجب مهار مسیرهای التهابی شود. جنیستین می‌تواند بیان ژن و فعالیت سیکلواکسیژناز ۲ (Cyclooxygenase 2 یا Cox<sub>2</sub>) را مهار نماید و از این طریق موجب کاهش میزان پروستاگلاندین E<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub> یا PGE<sub>2</sub>)، که یک پروستاگلاندین التهابی است، شود. علاوه بر آن با مهار آنزیم Cyp24، که مسؤل غیر فعال کردن کلسی‌تریول است، موجب کاهش التهاب می‌گردد. کلسی‌تریول موجب کاهش میزان PGE<sub>2</sub> می‌شود (۵۹). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داد که دریافت ایزوفلاون‌های سویا موجب کاهش بروز برخی سرطان‌ها می‌گردد. مطالعه‌ای که به بررسی مکانیسم این اثر محافظتی پرداخت، نشان داد که جنیستین و بیوکائین که آنالوگ آن است، دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند و می‌توانند مس موجود در هسته‌ی سلول را احیا کرده، از تخریب DNA سلولی پیش‌گیری نمایند. مس اکسید شده در هسته، موجب شکست و آسیب DNA و تخریب سلول می‌گردد (۶۰). در مطالعات دیگر نیز، اثر محافظتی جنیستین و دیادزین در مقابل آسیب‌های اکسیداتیو به DNA نشان داده شد (۶۱). در یک مطالعه خواص ضد

خون (Dietary approaches to stop hypertension) یا DASH را که در آن یک سهم گوشت قرمز با پروتئین سویا و یا دانه‌ی سویا جایگزین شده بود، استفاده کردند. سطوح  $TNF\alpha$ ، IL6 در گروه مصرف کننده‌ی دانه‌ی سویا در مقایسه با گروه پروتئین سویا و گروه شاهد به طور معنی داری کاهش یافته بود (۳۲). تجویز رژیم حاوی سویای غنی از ایزوفلاون، بر روی افراد در مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی (ESRD) یا End stage renal diseases نیز موجب کاهش غلظت IL6 به میزان ۴۰ درصد و در گروه شاهد موجب افزایش آن به میزان ۵۰ درصد شده بود، در حالی که بر روی  $TNF\alpha$  اثری نداشت (۶۸). Nikander و همکاران نشان دادند که مصرف ایزوفلاون‌های سویا به میزان روزانه ۴۴ میلی گرم و به مدت ۳ ماه میزان E-selectin را به طور معنی داری کاهش نداد، اما افزایش غلظت پلاسمایی جنیستین و دایادزین با کاهش E-selectin ارتباط مستقیمی داشت (۶۹).

برخی مطالعات نیز اثرات متناقضی را نشان داده‌اند. به عنوان مثال بررسی اثر غذاهای سویا با مقادیر کم و زیاد ایزوفلاون بر سیتوکین‌های التهابی و پیش التهابی بر روی زنان هایپرکلسترولمیک نشان داد، زنان با مصرف رژیم غذایی با مقادیر بالایی از ایزوفلاون، دارای سطوح IL6 بالاتری نسبت به گروه شاهد بودند (۷۰). مطالعه‌ای دیگر نیز اثر جنیستین را در آزادسازی سیتوکین‌های التهابی گزارش کرد (۷۱). در یک کارآزمایی بالینی نیز که ۳۱ زن یائسه در آن شرکت داشتند، مصرف شیر سویا به مدت ۴ هفته بر عوامل التهابی، آنزیم‌های التهابی و آنزیم‌های آنتی اکسیدانی بی اثر گزارش شد (۷۲). در یک مطالعه‌ی حیوانی اثر ایزوفلاون‌های سویا و استروژن بر روی عوامل التهابی

موجب کاهش ۱۰ درصدی در سطوح sICAM و sVCAM در مقایسه با گروه دارونما شد (۶۵). در مطالعه‌ی دیگری ۴۵ زن یائسه پس از ورود به مطالعه از دارونما یا ایزوفلاون به مقدار روزانه ۱۲۰ میلی گرم به مدت ۶ ماه استفاده کردند. در گروه ایزوفلاون یک کاهش معنی دار در میزان سطوح sICAM (۲۰ درصد)، E-selectin (۱۰ درصد) و sVCAM (۴ درصد) و یک کاهش ۲۰ درصدی در میزان p-selectin که معنی دار نبود، مشاهده شد (۶۶). در یک مطالعه‌ی کنترل شده، متقاطع، دوسوکور و تصادفی شده اثر مصرف ایزوفلاون‌های سویا بر روی مارکرهای التهابی در زنان سالم ۴۵-۷۰ ساله بررسی شد. این مطالعه شامل ۲ دوره مداخله‌ی ۸ هفته‌ای بود. در یکی از دوره‌ها شرکت کنندگان یک سهم غلات غنی شده با ایزوفلاون و در دوره‌ی دیگر غلات غنی شده مصرف می کردند و در بین این دو دوره یک دوره‌ی ۸ هفته‌ای Wash out داشتند. مارکرهای التهابی در این افراد بررسی شد. همچنین پلی مورفیسم‌های گیرنده‌های استروژن، eNOS و آپولیپوپروتئین E با استخراج DNA بررسی گردید. افراد تولید کننده‌ی اکوئل نیز مشخص شدند. بعد از مداخله با ایزوفلاون‌ها، در مقایسه‌ی عوامل التهابی در دو دوره‌ی مداخله تفاوتی دیده نشد اما غلظت CRP بعد از مداخله با غلات غنی شده نسبت به غلات غنی نشده به طور معنی داری کاهش داشت. غلظت VCAM نیز به طور معنی داری در افراد با ژنوتیپ ALUI گیرنده‌های استروژن بتا متفاوت بود. تفاوتی نیز در میزان التهاب در افراد تولید کننده‌ی اکوئل با افراد دیگر وجود نداشت (۶۷). در مطالعه‌ای دیگر که بر روی زنان یائسه با سندرم متابولیک انجام شد، افراد شرکت کننده در مطالعه، رژیم غذایی با رویکرد توقف پرفشاری

## بحث

سلول‌های اندوتلیوم عروق به عنوان دروازه‌ی مهم تنظیم نفوذ سلول‌های خونی به بافت‌ها می‌باشد. برای ورود لکوسیت‌ها به بافت‌های التهابی، ابتدا لکوسیت‌ها باید به اندوتلیوم بچسبند و با عبور از آن وارد بافت شوند. سلول‌های اندوتلیوم عروق در پاسخ به واسطه‌های التهابی مانند IL6، TNF $\alpha$ ، ترومبین و هیستامین موجب بیان مولکول‌های چسبنده (CAM یا Cell adhesion molecules) مانند E-selectin، p-selectin و ICAM می‌گردند. پاسخ التهاب موضعی با پاسخ عمومی به نام پاسخ فاز حاد دنبال می‌شود و IL6، TNF $\alpha$  و IL1 موجب افزایش تولید لکوسیت‌ها و تولید پروتئین‌های فاز حاد در کبد مانند CPR می‌گردند. همچنین فرآورده‌های حاوی سویا با مکانیسم‌های متعدد می‌توانند موجب کاهش ستیوکین‌ها و مولکول‌های چسبنده گردند. برخی از این مکانیسم‌ها شامل افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی از طریق عوامل نسخه برداری Nrf2 و KappaB و محافظت در برابر گونه‌های فعال اکسیژن، تنظیم کاهشی PPAR آلفا (Peroxisome proliferator-activated receptors)، افزایش فعالیت PPAR گاما، مهار تیروزین کیناز، مهار بیان ژن Cox2 و کاهش پروستاگلاندین‌های التهابی، مهار ترشح MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) و کاهش مهاجرت منوسیت‌ها به ناحیه‌ی جراحت یافته و مهار iNOS می‌باشد.

در حالی که اکثر نتایج مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی اثرات ضد التهابی سویا را تأیید می‌کنند، اما مطالعات انسانی نتایج متناقض و متضادی را نشان می‌دهند که ممکن است ناشی از زیست دسترسی متفاوت پلی‌فنل‌ها، که تحت تأثیر

در میمون‌هایی که تخمدان آن‌ها خارج شده بود (Ovariectomized) و تحت یک رژیم آتروژنیک قرار داشتند، بررسی شد. گروه شاهد رژیمی بر پایه‌ی پروتئین سویا که به میزان ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر ایزوفلاون داشت، دریافت می‌کردند. گروه دوم علاوه بر رژیم گروه شاهد، استروژن نیز دریافت می‌کردند و گروه سوم رژیم پایه‌ی گروه شاهد را به علاوه‌ی روزانه ۱۲۹ میلی‌گرم ایزوفلاون سویا دریافت می‌کردند. میزان sVCAM در دو گروه ایزوفلاون و گروه استروژن در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته بود. اما این مداخله بر سطوح IL6، E-selectin و CRP بی‌اثر بود. در نهایت می‌توان نتیجه‌گیری کرد که دوز ایزوفلاون در این مداخله، اثرات ضد التهابی بر روی sVCAM داشته است (۷۳).

در مطالعه‌ی دیگری نیز تجویز دی‌پینیتول (یک ترکیب سیکلیتول در سویا) به رت‌های دیابتی در حالی که موجب کاهش معنی‌دار TNF $\alpha$ ، IL6 و IL1 در بافت کلیه شد که با کاهش توان آنتی‌اکسیدانی نیز همراه بود (۷۴). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی رتین‌های دیابتی انجام شد، نشان داده شد که جنیستین موجب مهار آنزیم تیروزین کیناز و مهار آزادسازی TNF $\alpha$  می‌گردد و از این طریق اثرات ضد التهابی خود را اعمال می‌کند (۷۵). دیگر مطالعات حیوانی نیز این یافته‌ها را تأیید می‌کنند (۷۶-۷۸). در حالی که در یک مطالعه‌ی متقاطع که به مقایسه‌ی اثرات لبنیات و سویا بر روی عوامل استرس اکسیداتیو و التهابی بر موش‌های چاق و دارای اضافه وزن پرداخت، نشان داد که رژیم لبنیات در یک دوره‌ی ۲۸ روزه در مقایسه با رژیم حاوی سویا اثر چشمگیری در کاهش عوامل التهابی مانند IL6، TNF $\alpha$  و MCP-1 (پروتئین شیموتاکسی کننده‌ی منوسیت‌ها) داشته است (۷۹).

عوامل در ایجاد آثار و پیامدهای مصرف سویا است. همان طور که برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند مصرف سویا در اوایل دوران کودکی موجب تغییرات اپی ژنتیک و تنظیم بیان ژن‌هایی مانند ژن‌های مرتبط با تکثیر و تمایز سلولی می‌گردد.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی افراد از لحاظ ژنوتیپ گیرنده‌های استروژنی و توانایی تولید اکوئل مشخص شوند و در طول اجرای مداخله نیز میزان سطوح ایزوفلاون‌های پلاسما و سطوح اکوئل ادرار بررسی شود. بهتر است در ابتدای مطالعه نیز میزان التهاب اشخاص مختلف مشخص شود؛ چرا که ممکن است سطح التهاب در میزان پاسخ‌گویی به عوامل ضد التهاب در سویا مؤثر باشد.

### نتیجه‌گیری

بر پایه‌ی یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف غذاهای سویا به دلیل محتوای اسیدهای چرب اشباع پایین، فیبر، ریزمغذی‌ها، پروتئین با کیفیت بالا، پپتیدهای بیواکتیو و فیتوکمیکال‌های موجود در آن ممکن است بر مسیرهای التهابی منتج به شرایط پاتولوژیک اثرگذار باشد. از طرف دیگر، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA یا Food and drug administration) نیز بر اساس نتایج کارآزمایی بالینی و اطلاعات حاصل از مطالعات اپیدمیولوژیک ادعاهای مربوط به اثر سویا بر سلامت قلب و عروق و کاهش بیماری‌های کرونری را با توجه به اثر آن بر کاهش LDL، مهارسیتوکین‌های پیش التهابی، پروتئین‌های چسبنده، مهار نیتریک اکساید سنتاز القاپذیر (iNOS)، کاهش اکسیداسیون LDL، مهار تجمع پلاکت‌ها و بهبود واکنش‌های عروقی تصویب

متابولیسم سریع آن‌ها در دستگاه گوارش و سرعت جذب آن‌ها است، باشد. نوع ایزوفلاون‌های سویا نیز ممکن است اثرات ضد التهابی متفاوتی را نشان دهند. از طرف دیگر، برخی افراد توانایی تولید ایزوفلاون اکوئل را از دایادزین در دستگاه گوارش خود دارند. با توجه به این که اکوئل دارای خواص آنتی‌اکسیدانی بیشتر و دارای تمایل بیشتر به گیرنده‌های استروژن است، ایزوفلاون‌های سویا در افراد تولید کننده‌ی اکوئل می‌تواند اثرات متفاوتی را نسبت به افراد دیگر داشته باشد. نوع محصول سویای مورد استفاده و میزان فرآوری آن در مداخله نیز می‌تواند اثرگذار باشد. به طور مثال دانه‌ی کامل سویا حاوی پروتئین سویا، فیبر چربی‌های مفید، ایزوفلاون‌ها و دیگر اجزای مفید آن می‌باشد. در صورتی که پروتئین ایزوله‌ی سویا حاصل استخراج الکلی پروتئین از سویا می‌باشد و برخی از ریز مغذی‌های مفید را ندارد. از طرف دیگر با توجه به تداخلات مواد بیواکتیو در سویا در نظر گرفتن یک دوز متعادل مهم است. ژنوتیپ افراد نیز می‌تواند در نتایج به دست آمده تأثیرگذار باشد. در یک مطالعه نشان داده شد که در افراد دارای پلی‌مرفیسم ALUI گیرنده‌ی بتا استروژن، مداخله با ایزوفلاون‌ها موجب کاهش سطوح VCAM در آن‌ها شده است.

در مطالعات انسانی انجام شده ممکن است طول مدت مداخله، میزان دوز تجویز شده ایزوفلاون‌ها و یا سویا، نمونه‌های کوچک مورد آزمایش و نوع طراحی مطالعه از دلایل نتایج متناقض به حساب آید. سن افراد مورد مطالعه نیز از عوامل اثرگذار می‌باشد و مصرف سویا و ایزوفلاون‌های آن در دوران‌های مختلف زندگی مانند دوران جنینی و نوزادی یکی از تعیین‌کننده‌ترین

کرده است. به دلیل محدود بودن و متناقض بودن پژوهش‌های صورت گرفته در راستای اثرات سویا بر التهاب، به خصوص در مورد مطالعات انسانی، انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر در آینده، به ویژه در جمعیت‌های مختلف و بر روی گروه‌های سنی و جنسی مختلف پیشنهاد می‌شود.

جدول ۱. مطالعات بررسی شده در مقاله‌ی حاضر

نام نویسندگان	سال انتشار	نوع مطالعه	گروه هدف	تعداد افراد	یافته‌ی اصلی
Swami و همکاران (۵۹)	۲۰۰۷	آزمایشگاهی	سلول‌های سرطانی پروستات	-	جنیستین و کلسیتریول به صورت سینرژیک موجب مهار پروستاگلندین‌های التهابی می‌گردند.
Dia و همکاران (۶۲)	۲۰۰۸	آزمایشگاهی	سلول‌های ماکروفاژ	-	تنها برخی از اجزای سویا موجب مهار مسیرهای التهابی می‌گردند.
Hall و همکاران (۶۷)	۲۰۰۵	انسانی - متقاطع	زنان سالم و یائسه	۱۱۷	غلات غنی شده با ایزوفلاون موجب کاهش معنی‌داری در سطوح CRP سرم می‌گردد.
آزادبخت و همکاران (۴۸)	۲۰۰۷	انسانی - متقاطع	زنان یائسه با سندرم متابولیک	۴۲	رژیم غذایی DASH که در آن یک سهم گوشت قرمز با سویا جایگزین شده باشد موجب کاهش غلظت IL6 و TNF $\alpha$ می‌گردد.
Jenkins و همکاران (۷۰)	۲۰۰۲	انسانی - مورد شاهدهی	مردان هاپیرکلسترولمیک و زنان یائسه	۴۱	مصرف بالای ایزوفلاون موجب افزایش IL6 می‌گردد.
Ibrahim و همکاران (۷۵)	۲۰۱۰	حیوانی - مورد شاهدهی	رت‌های دیابتی	-	جنیستین می‌تواند موجب مهار آنزیم تیروزین کیناز و ترشح TNF $\alpha$ گردد.
Zemel و همکاران (۷۹)	۲۰۱۰	حیوانی - متقاطع	موش‌های دارای اضافه وزن و چاق	۲۰	لبنیات در مقایسه با سویا موجب کاهش IL6 و TNF $\alpha$ می‌گردد.

DASH: Dietary approaches to stop hypertension

## References

- Ji ZZ, Dai Z, Xu YC. A new tumor necrosis factor (TNF)-alpha regulator, lipopolysaccharides-induced TNF-alpha factor, is associated with obesity and insulin resistance. Chin Med J (Engl) 2011; 124(2): 177-82.
- Neurath MF, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2011; 22(2): 83-9.
- Schwarz V. [Inflammation as a factor of the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes]. Ter Arkh 2009; 81(10): 74-80.
- Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Med Hypotheses 2004; 62(4): 499-506.
- Wu W, Wang M, Sun Z, Wang X, Miao J, Zheng Z. The predictive value of TNF-alpha and IL-6 and the incidence of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol 2010.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 2002; 347(20): 1557-65.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin



- excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002; 51(4): 1157-65.
8. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003; 52(7): 1799-805.
  9. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51(5): 1596-600.
  10. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1): E146-E150.
  11. Mora C, Navarro JF. Inflammation and pathogenesis of diabetic nephropathy. *Metabolism* 2004; 53(2): 265-6.
  12. Choudhary N, Ahlawat RS. Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2(2): 72-9.
  13. Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, Aschner P, Rondon M, Charry L, et al. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 38.
  14. Cherney DZ, Scholey JW, Sochett E, Bradley TJ, Reich HN. The acute effect of clamped hyperglycemia on the urinary excretion of inflammatory cytokines/chemokines in uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care* 2011; 34(1): 177-80.
  15. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc Ther* 2010.
  16. Nareika A, Maldonado A, He L, Game BA, Slate EH, Sanders JJ, et al. High glucose-boosted inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed by statin. *J Periodontal Res* 2007; 42(1): 31-8.
  17. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2008; 31(4): 648-54.
  18. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Jr., et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; 96(12): 4219-25.
  19. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836-43.
  20. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009; 38(1): 217-31.
  21. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 936-41.
  22. Sullivan TR, Jr., Karas RH, Aronovitz M, Faller GT, Ziar JP, Smith JJ, et al. Estrogen inhibits the response-to-injury in a mouse carotid artery model. *J Clin Invest* 1995; 96(5): 2482-8.
  23. Wilcox JG, Hatch IE, Gentzschein E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Endothelin levels decrease after oral and nonoral estrogen in postmenopausal women with increased cardiovascular risk factors. *Fertil Steril* 1997; 67(2): 273-7.
  24. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100(7): 717-22.
  25. Manning PJ, Sutherland WH, Allum AR, de Jong SA, Jones SD. Effect of hormone replacement therapy on inflammation-sensitive proteins in post-menopausal women with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(10): 847-52.
  26. Ricketts ML, Moore DD, Banz WJ, Mezei O, Shay NF. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem* 2005; 16(6): 321-30.
  27. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. *J Nutr* 2009; 139(2): 335-9.
  28. Azadbakht L, Surkan PJ, Esmailzadeh A, Willett WC. The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients. *J Nutr* 2011; 141(6): 1083-8.

29. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Soy consumption, markers of inflammation, and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 967-73.
30. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(6): 634-40.
31. Pot GK, Geelen A, Majsak-Newman G, Harvey LJ, Nagengast FM, Witterman BJ, et al. Increased consumption of fatty and lean fish reduces serum C-reactive protein concentrations but not inflammation markers in feces and in colonic biopsies. *J Nutr* 2010; 140(2): 371-6.
32. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Greater variety in fruit and vegetable intake is associated with lower inflammation in Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(1): 37-46.
33. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(6): 1489-97.
34. Iwami D, Nonomura K, Shirasugi N, Niimi M. Immunomodulatory effects of eicosapentaenoic acid through induction of regulatory T cells. *Int Immunopharmacol* 2011; 11(3): 384-9.
35. Wann AK, Mistry J, Blain EJ, Michael-Titus AT, Knight MM. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid reduce interleukin-1beta-mediated cartilage degradation. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(6): R207.
36. Lu DY, Tsao YY, Leung YM, Su KP. Docosahexaenoic acid suppresses neuroinflammatory responses and induces heme oxygenase-1 expression in BV-2 microglia: implications of antidepressant effects for omega-3 fatty acids. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(11): 2238-48.
37. Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K, Coeffier M, Ziegler F, Bounoure F, et al. An alpha-linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF-kappaB in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr* 2010; 140(10): 1714-21.
38. Winnik S, Lohmann C, Richter EK, Schafer N, Song WL, Leiber F, et al. Dietary {alpha}-linolenic acid diminishes experimental atherogenesis and restricts T cell-driven inflammation. *Eur Heart J* 2011.
39. Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, Haji S, Ohyanagi H. Effects of the omega-6:omega-3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and the anti-inflammatory action. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34(3): 263-70.
40. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 243-52.
41. Rezamand P, McGuire MA. Effects of trans fatty acids on markers of inflammation in bovine mammary epithelial cells. *J Dairy Sci* 2011; 94(1): 316-20.
42. de Lima-Salgado TM, Alba-Loureiro TC, do Nascimento CS, Nunes MT, Curi R. Molecular mechanisms by which saturated fatty acids modulate TNF-alpha expression in mouse macrophage lineage. *Cell Biochem Biophys* 2011; 59(2): 89-97.
43. Rodrigues HG, Vinolo MA, Magdalon J, Fujiwara H, Cavalcanti DM, Farsky SH, et al. Dietary free oleic and linoleic acid enhances neutrophil function and modulates the inflammatory response in rats. *Lipids* 2010; 45(9): 809-19.
44. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(3 Suppl): 464S-74S.
45. Dia VP, Torres S, De Lumen BO, Erdman JW, Jr., De Mejia EG. Presence of lunasin in plasma of men after soy protein consumption. *J Agric Food Chem* 2009; 57(4): 1260-6.
46. Nass N, Schoeps R, Ulbrich-Hofmann R, Simm A, Hohndorf L, Schmelzer C, et al. Screening for nutritive peptides that modify cholesterol 7alpha-hydroxylase expression. *J Agric Food Chem* 2008; 56(13): 4987-94.
47. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willett WC. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2007; 98(4): 807-13.
48. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Padyab M, Hu FB, et al. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 735-41.
49. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmail-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(10): 1292-4.
50. Xiao CW, Wood C, Gilani GS. Nuclear receptors: potential biomarkers for assessing physiological functions of soy proteins and phytoestrogens. *J AOAC Int* 2006; 89(4): 1207-14.
51. Siow RC, Mann GE. Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular

- antioxidant defenses by SERMs or hormesis? *Mol Aspects Med* 2010; 31(6): 468-77.
52. Ishii T, Itoh K, Ruiz E, Leake DS, Unoki H, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 in the regulation of CD36 and stress protein expression in murine macrophages: activation by oxidatively modified LDL and 4-hydroxynonenal. *Circ Res* 2004; 94(5): 609-16.
  53. Ishii T, Itoh K, Takahashi S, Sato H, Yanagawa T, Katoh Y, et al. Transcription factor Nrf2 coordinately regulates a group of oxidative stress-inducible genes in macrophages. *J Biol Chem* 2000; 275(21): 16023-9.
  54. Joy S, Siow RC, Rowlands DJ, Becker M, Wyatt AW, Aaronson PI, et al. The isoflavone Equol mediates rapid vascular relaxation: Ca<sup>2+</sup>-independent activation of endothelial nitric-oxide synthase/Hsp90 involving ERK1/2 and Akt phosphorylation in human endothelial cells. *J Biol Chem* 2006; 281(37): 27335-45.
  55. Xu SZ, Zhong W, Ghavideldarestani M, Saurabh R, Lindow SW, Atkin SL. Multiple mechanisms of soy isoflavones against oxidative stress-induced endothelium injury. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(2): 167-75.
  56. Nagarajan S. Mechanisms of anti-atherosclerotic functions of soy-based diets. *J Nutr Biochem* 2010; 21(4): 255-60.
  57. Chacko BK, Chandler RT, Mundhekar A, Khoo N, Pruitt HM, Kucik DF, et al. Revealing anti-inflammatory mechanisms of soy isoflavones by flow: modulation of leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H908-H915.
  58. Salzman AL, Preiser JC, Setchell KD, Szabo C. Isoflavone-mediated inhibition of tyrosine kinase: a novel antiinflammatory approach. *J Med Food* 1999; 2(3-4): 179-81.
  59. Swami S, Krishnan AV, Moreno J, Bhattacharyya RB, Peehl DM, Feldman D. Calcitriol and genistein actions to inhibit the prostaglandin pathway: potential combination therapy to treat prostate cancer. *J Nutr* 2007; 137(1 Suppl): 205S-10S.
  60. Ullah MF, Shamim U, Hanif S, Azmi AS, Hadi SM. Cellular DNA breakage by soy isoflavone genistein and its methylated structural analogue biochanin A. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53(11): 1376-85.
  61. Foti P, Erba D, Riso P, Spadafranca A, Criscuoli F, Testolin G. Comparison between daidzein and genistein antioxidant activity in primary and cancer lymphocytes. *Arch Biochem Biophys* 2005; 433(2): 421-7.
  62. Dia VP, Berhow MA, Gonzalez De ME. Bowman-Birk inhibitor and genistein among soy compounds that synergistically inhibit nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in lipopolysaccharide-induced macrophages. *J Agric Food Chem* 2008; 56(24): 11707-17.
  63. Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu LJ. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor-alpha in postmenopausal women during consumption of soy-containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7): 3956-62.
  64. Nasca MM, Zhou JR, Welty FK. Effect of soy nuts on adhesion molecules and markers of inflammation in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2008; 102(1): 84-6.
  65. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3068-75.
  66. Colacurci N, Chiantera A, Fornaro F, de N, V, Manzella D, Arciello A, et al. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2005; 12(3): 299-307.
  67. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bugel S, Koebnick C, Reimann M, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6): 1260-8.
  68. Fanti P, Asmis R, Stephenson TJ, Sawaya BP, Franke AA. Positive effect of dietary soy in ESRD patients with systemic inflammation--correlation between blood levels of the soy isoflavones and the acute-phase reactants. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2239-46.
  69. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of a lack of effect of a phytoestrogen regimen on the levels of C-reactive protein, E-selectin, and nitrate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5180-5.
  70. Jenkins DJ, Kendall CW, Connelly PW, Jackson CJ, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. *Metabolism* 2002; 51(7): 919-24.
  71. Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, Hubbard GP, Kavanagh IC, Minihane AM, et al. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Br J Nutr* 2003; 89(5): 607-16.
  72. Beavers KM, Serra MC, Beavers DP, Cooke MB, Willoughby DS. Soymilk supplementation does not alter plasma markers of inflammation and oxidative stress in postmenopausal women.

- Nutr Res 2009; 29(9): 616-22.
73. Register TC, Cann JA, Kaplan JR, Williams JK, Adams MR, Morgan TM, et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1734-40.
74. Sivakumar S, Palsamy P, Subramanian SP. Impact of D-pinitol on the attenuation of proinflammatory cytokines, hyperglycemia-mediated oxidative stress and protection of kidney tissue ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem Biol Interact* 2010; 188(1): 237-45.
75. Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Pena A, Jr., Liou GI. Genistein attenuates retinal inflammation associated with diabetes by targeting of microglial activation. *Mol Vis* 2010; 16: 2033-42.
76. Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Weiler HA, Aukema HM. Dietary soy protein benefit in experimental kidney disease is preserved after isoflavone depletion of diet. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(11): 1315-20.
77. Emmerson E, Campbell L, Ashcroft GS, Hardman MJ. The phytoestrogen genistein promotes wound healing by multiple independent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321(2): 184-93.
78. Liu MH, Lin YS, Sheu SY, Sun JS. Anti-inflammatory effects of daidzein on primary astroglial cell culture. *Nutr Neurosci* 2009; 12(3): 123-34.
79. Zemel MB, Sun X, Sobhani T, Wilson B. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 16-22.

## Can Soy Products Affect on Inflammation Level? A Review on the Current Evidence

Maryam Sadat Miraghajani<sup>1</sup>, Leila Azadbakht PhD<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Inflammation has a specific role in the pathology of several diseases. Recently the effects of soy and soy components such as isoflavones have been reported on the inflammatory markers. In this review we aimed to describe the existing evidence on the effect of soybeans and soy components on inflammatory indices.

**Methods:** We searched Scirus and PubMed databases with keywords “soy”, “inflammatory factors”, “oxidative Stress”, “soy isoflavones”, “inflammatory cytokines”. Totally, 30 studies were extracted. Animal, human and in vitro studies with case-control and clinical trial designs related to soy or soy components and inflammatory markers were included in this review.

**Findings:** Laboratory data have been shown that soy isoflavones have anti inflammatory effects significantly. Most animal studies suggest that soy components can reduce inflammatory levels. However, in human studies soy consumption had inconsistent effects on inflammatory factors.

**Conclusion:** Moderate consumption of soy might decrease serum inflammatory markers levels. Meta analysis is needed for further evaluation in this regard.

**Keywords:** Soy, Isoflavones, Inflammatory factors.

<sup>1</sup> Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor, Food Security Research Center, Department of Community Nutrition, School of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Leila Azadbakht PhD, Email: azadbakht@hlth.mui.ac.ir