



تأثیر مصرف ایزوفلاون‌های سویا بر میزان سرمی مولکول‌های چسبان در خانم‌های یائسه: مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر کار آزمایی‌های بالینی

علی غلامی، میترا حریری *

مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشکده علوم پزشکی نیشابور، نیشابور

مقاله مروری

چکیده

مقدمه

با توجه به این که شواهد جدید نشان دهنده تأثیرات ضد التهابی ایزوفلاون‌های سویا می‌باشد، هدف از تحقیق حاضر انجام یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر مقالات کارآزمایی بالینی در زمینه تأثیر ایزوفلاون‌های سویا بر میزان سرمی مولکول‌های چسبان در خانم‌های یائسه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی Clinicaltrials.gov, ISI web of science, PubMed, Scopus و Cochrane Library تا دسامبر سال ۲۰۲۰ مورد جستجو قرار گرفتند و کلیه مطالعاتی که تأثیر ایزوفلاون‌های سویا بر میزان سرمی سلکتین-E (E-selectin)، مولکول چسبان بین سلولی (Intracellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) و مولکول چسبان عروقی (Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1) را بررسی کرده بودند انتخاب شدند. از مدل اثرات تصادفی DerSimonian & Laird جهت محاسبه اندازه اثر کلی و ناهمگنی استفاده شده است. همچنین جهت بررسی ناهمگنی آماری بین مطالعات از آزمون‌های کوکران Q و I-squared استفاده شده است.

یافته‌ها

نتایج فراتحلیل نشان داد که دریافت مکمل ایزوفلاون‌های سویا، میزان سرمی E-Selectin, ICAM-1 و VCAM-1 را به ترتیب به میزان ۱۰/۲۶ ng/ml، ۲/۱۱ ng/ml و ۱۳/۱۷ ng/ml کاهش می‌دهد ولی این کاهش‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، ایزوفلاون‌های سویا باعث کاهش غیرمعنی‌داری در میزان سرمی E-Selectin, ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود. با این حال جهت بررسی دقیق‌تر در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتر، با حجم نمونه بالاتر و مدت زمان مداخله طولانی‌تر می‌باشد.

کلیدواژه‌ها

ایزوفلاون‌های سویا، مرور نظام‌مند، فراتحلیل، مولکول‌های چسبان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۱۲

*نویسنده مسئول: دکتر میترا حریری،

مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر،

دانشکده علوم پزشکی نیشابور

تلفن: ۰۹۱۵۵۵۱۳۶۸۲

پست الکترونیک:

hariri.mitra@yahoo.com



مقدمه

التهاب مزمن جز مهمترین عوامل ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی است (۱) که حدود ۳۰٪ از کل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه را به خود اختصاص داده‌اند. التهاب، ساختار و عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق را تغییر می‌دهد و التهاب مزمن باعث آسیب‌های جدی به این سلول‌ها می‌شود (۲). به علاوه افزایش میزان سرمی سایتوکاین‌ها در اثر التهاب باعث افزایش بیان گلیکوپروتئین‌های سلول‌های اندوتلیال مانند مولکول چسبان بین سلولی (ICAM-1) (Adhesion Intracellular Molecule 1)، مولکول چسبان عروقی (VCAM-1) (Vascular Cell Molecule 1)، و سلکتین E (E-selectin) می‌شود (۳). در شرایط نرمال افزایش این مولکول‌ها که به عنوان مولکول‌های چسبنده سلول‌ها (Cell adhesion molecules (CAMs)) شناخته می‌شوند، نقش مهمی در ارتباط بین سلولی دارند ولی در شرایطی که التهاب در بدن افزایش پیدا می‌کند، افزایش غلظت سرمی این مولکول‌ها می‌تواند منجر به بیماری‌هایی مثل دیابت و بیماری قلبی و عروقی شود (۴).

شواهد علمی جدید نشان می‌دهند که غلظت سرمی واسطه‌های التهابی می‌تواند تحت تأثیر خیلی از موارد مانند رژیم غذایی قرار گیرد (۵، ۶) به همین دلیل تأثیر انواع مختلف مواد مغذی بر میزان تولید E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 در مطالعات مختلفی از جمله مطالعات محیط کشت، مطالعات حیوانی و انسانی بررسی شده است (۷-۹). محققین پیشنهاد کرده‌اند که ایزوفلاون‌های سویا به علت دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی ممکن است بتواند غلظت سرمی واسطه‌های التهابی را کاهش دهند (۱۰) همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که کاهش دریافت پروتئین حیوانی و افزایش دریافت سویا ممکن است بتواند میزان سرمی CAMs را کاهش دهد به همین دلیل مطالعات

زیادی بر روی اجزای سازنده سویا خصوصاً ایزوفلاون‌های سویا انجام شده است (۱۱، ۱۲). ایزوفلاون‌های سویا زیرمجموعه‌ای از استروژن‌ها می‌باشند. فیتواستروژن‌ها ترکیبات طبیعی بوده که در گیاهان یافت می‌شوند. ایزوفلاون‌ها، کومستان‌ها و لیگنان‌ها سه زیرمجموعه مهم فیتواستروژن‌ها می‌باشند. ایزوفلاون‌ها که بیش از دیگر فیتواستروژن‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، دارای خواصی شبیه استروژن پستانداران می‌باشند و به مقادیر زیاد در سویا و فرآورده‌های آن یافت می‌شوند (۱۳).

مطالعات حیوانی و محیط کشت پیشنهاد کرده‌اند که ایزوفلاون‌های سویا می‌توانند از طریق افزایش نیتريت اکسید (NO) و کاهش میزان سرمی واسطه‌های التهابی میزان ابتلا به بیماری‌های قلبی را کاهش دهند (۱۴، ۱۵). ایزوفلاون‌های سویا از نظر ساختاری مشابه 17b-estradiol بوده و می‌توانند عملکرد استروژن را در بدن ایفا کنند (۱۶). نتایج مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که استروژن می‌تواند میزان سرمی واسطه‌های التهابی را کاهش دهد و نتیجه‌گیری کرده‌اند که ایزوفلاون‌های سویا هم می‌تواند نقش کاهنده التهاب را در بدن ایفا کند (۱۷، ۱۸). در مورد مکانیسم‌های دخیل در کاهش غلظت سرمی واسطه‌های التهابی توسط ایزوفلاون‌های سویا، محققین به نقش آنتی اکسیدانی ایزوفلاون‌های سویا، نقش سویا در کاهش بیان مولکول‌های التهابی و افزایش فعالیت آنزیم گلوکوتایون دهیدروژناز اشاره کرده‌اند (۱۹، ۲۰).

با توجه به نقش پیشنهادی سویا در کاهش التهاب تاکنون چندین مطالعه کارآزمایی بالینی تأثیر ایزوفلاون‌های سویا را بر غلظت سرمی E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 بررسی کرده‌اند ولی نتایج این مطالعات ضد و نقیض بوده، به نحوی که برخی نشان دهنده موثر بودن ایزوفلاون‌ها هستند و



Estrogen", "Plant Estrogen", "Plant Estrogens", "Equal", "Clinical Trials", "Clinical Trial", "RCT".

جهت اطمینان از پیدا شدن همه مقالاتی که معیار ورود به مطالعه را داشته ولی احتمالاً توسط جستجوی پایگاه‌ها پیدا نشده‌اند، منابع کلیه مقالات وارد شده به این مطالعه و همچنین منابع کلیه مقالات مروری مرتبط با موضوع، به صورت دستی مورد بررسی قرار گرفتند. جهت طراحی استراتژی جستجو از کلمات AND و OR، جهت جستجوی کلیه کلمات مشتق شده از علامت ستاره، جهت جستجوی یک عبارت دقیق از گیومه و جهت جستجوی گروهی از چندین کلمه با هم از پرانتز استفاده کردیم. پس از جستجوی پایگاه‌های اطلاعاتی فوق الذکر، تمامی مقالات پیدا شده وارد نرم افزار EndNote شده و دو محقق (غلامی و حریری) به صورت مستقل عنوان و خلاصه مقالات را به صورت جداگانه مورد بررسی قرار دادند و هرگونه عدم اتفاق نظر در این مرحله در مورد مقالات از طریق بحث گروهی رفع شد. بررسی پایگاه‌های علمی به محدوده زمانی مشخصی و طراحی خاصی از مقالات کارآزمایی بالینی محدود نشد. پرتکل این مطالعه در سایت PROPERO ثبت گردیده است (No.CRD42020166053).

معیارهای ورود: معیارهای ورود مقالات به این مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر اساس شاخص PICOS، Population/Patients: خانم‌های یائسه سالم یا بیمار، Intervention: ایزوفلاون‌های سویا، Comparison گروه دارونما، Outcome: غلظت سرمی E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 قبل و بعد از مداخله، Study design کارآزمایی بالینی با طراحی موازی یا متقاطع بود.

معیارهای خروج: مقالات با معیارهای ذیل در این مطالعه وارد نشدند: مدت مداخله کمتر از یک هفته؛ گزارش اطلاعات در شکل‌ها و نمودارها؛ عدم گزارش دوز

برخی نشان دهنده موثر نبودن ایزوفلاون‌ها بر غلظت سرمی واسطه‌های التهابی مورد بررسی می‌باشند. به همین دلیل اظهار نظر در خصوص تأثیر یا عدم تأثیر ایزوفلاون‌ها بر غلظت سرمی مولکول‌های چسبان غیر ممکن می‌باشد مگر با انجام یک مطالعه فراتحلیل بر نتایج مقالات چاپ شده. لذا در این مطالعه، مقالات کارآزمایی بالینی که در زمینه ایزوفلاون‌های سویا و میزان سرمی CAMs در زنان یائسه (سالم یا بیمار) چاپ شده‌اند، با کمک مرور نظام‌مند جستجو گردید و با انجام فراتحلیل نتایج کلی این مطالعات به صورت کمی ارایه شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مروری با جستجوی نظام‌مند پایگاه‌های اطلاعاتی، Clinicaltrials.gov، ISI web of science، PubMed، Cochrane Library و Scopus تا دسامبر ۲۰۲۰ انجام شده است. کلید واژه‌های مورد استفاده برای این مطالعه عبارتند از:

"E-Selectin", "Selectin E", "SelectinE", "ESelectin", "InterCellular Adhesion Molecule-1", "InterCellular Adhesion Molecule1", "InterCellular Adhesion Molecule", "ICAM-1", "ICAM1", "Vascular Cell Adhesion Molecule-1", "Vascular Cell Adhesion Molecule1", "Vascular Cell Adhesion Molecule", "VCAM-1", "VCAM", "Soy Foods", "Soy Food", "Soy, Food", "Soy, Foods", "Soyfood", "Soyfoods", "Foods Soy", "Soy Cheese", "Soy Cheeses", "Soy Sauce", "Soysauce", "Soy Bean Curd", "Texturized Soy Protein", "Texturized Soy Proteins", "Texturized Vegetable Protein", "Soya", "Natto", "Tempeh", "Tofu", "Miso", "Soy Milk", "Milk Soy", "Milk, Soy", "Soy Beverage", "Soy Beverages", "Soy, Beverage", "Soybeans", "Soybean", "Soy Bean", "Soy Beans", "Glycine max", "Soybean Proteins", "Soy Bean Proteins", "Soy Protein", "Soy Proteins", "Proteins Soy", "Protein Soy", "Genistein", "Soy Products", "Isoflavones", "Isoflavone", "Homoisoflavones", "3-Benzylchroman-4-Ones", "Phytoestrogens", "Phytoestrogen", "Phyto-



مقالات با کیفیت متوسط و اگر در کم‌تر از ۲ آیتم خطر سوگیری کم داشتند، به عنوان مقالات با کیفیت ضعیف دسته‌بندی شدند.

آنالیز آماری: پس از مطالعه دقیق مقالات انتخاب شده، نسبت به استخراج اطلاعات مورد نیاز اقدام گردید. اطلاعات استخراج شده از مقالات، با کمک نرم افزار STATA (Stata Corp, Collage Station, TX, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت انجام فراتحلیل از تفاوت میانگین‌ها و انحراف معیار مربوطه در مقادیر E-Selectin, ICAM-1 و VCAM-1 استفاده شد. براساس کتاب راهنمای کوکران (۲۲)، از میانگین تغییرات و انحراف معیار مربوطه در گروه‌های مداخله و مقایسه جهت محاسبه اندازه اثر استفاده شده است. از روش Hozo جهت تخمین میانگین تغییرات و انحراف معیار مربوطه در گروه‌های مداخله و مقایسه استفاده شده است (۲۳) از مدل اثرات تصادفی DerSimonian & Laird جهت محاسبه اندازه اثر کلی و ناهمگنی استفاده شده است. همچنین جهت بررسی عدم تجانس آماری بین مطالعات از آزمون‌های کوکران Q و I-squared استفاده شده است. در صورتی که مقدار $P \leq 0.01$ و $I^2 \geq 50\%$ به ترتیب برای آزمون‌های کوکران Q و I-squared باشد، ناهمگنی در سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. در این مطالعه از آزمون رگرسیون وزن داده شده Egger جهت بررسی سوگیری در انتشار در فراتحلیل استفاده شده است.

یافته‌ها

انتخاب مقالات: از طریق جستجوی منظم پایگاه‌های اطلاعاتی مورد استفاده، ۴۳۸۷ مقاله پیدا شدند که بعد از حذف مقالات تکراری، ۲۹۵۵ مقاله جهت بررسی عنوان و چکیده باقی ماندند. پس از بررسی عنوان و چکیده مقالات ۲۹۳۹ مقاله حذف شدند و ۱۶ مقاله جهت بررسی متن کامل مقاله و در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج باقی

ایزوفلاون‌های سویا؛ دریافت سایر مکمل‌های غذایی در کنار ایزوفلاون؛ نداشتن گروه دارونما؛ عدم گزارش غلظت سرمی E-Selectin, ICAM-1 و VCAM-1 قبل و بعد از مداخله؛ مقالات غیر انگلیسی زبان و عدم انجام مطالعه در خانم‌های یائسه.

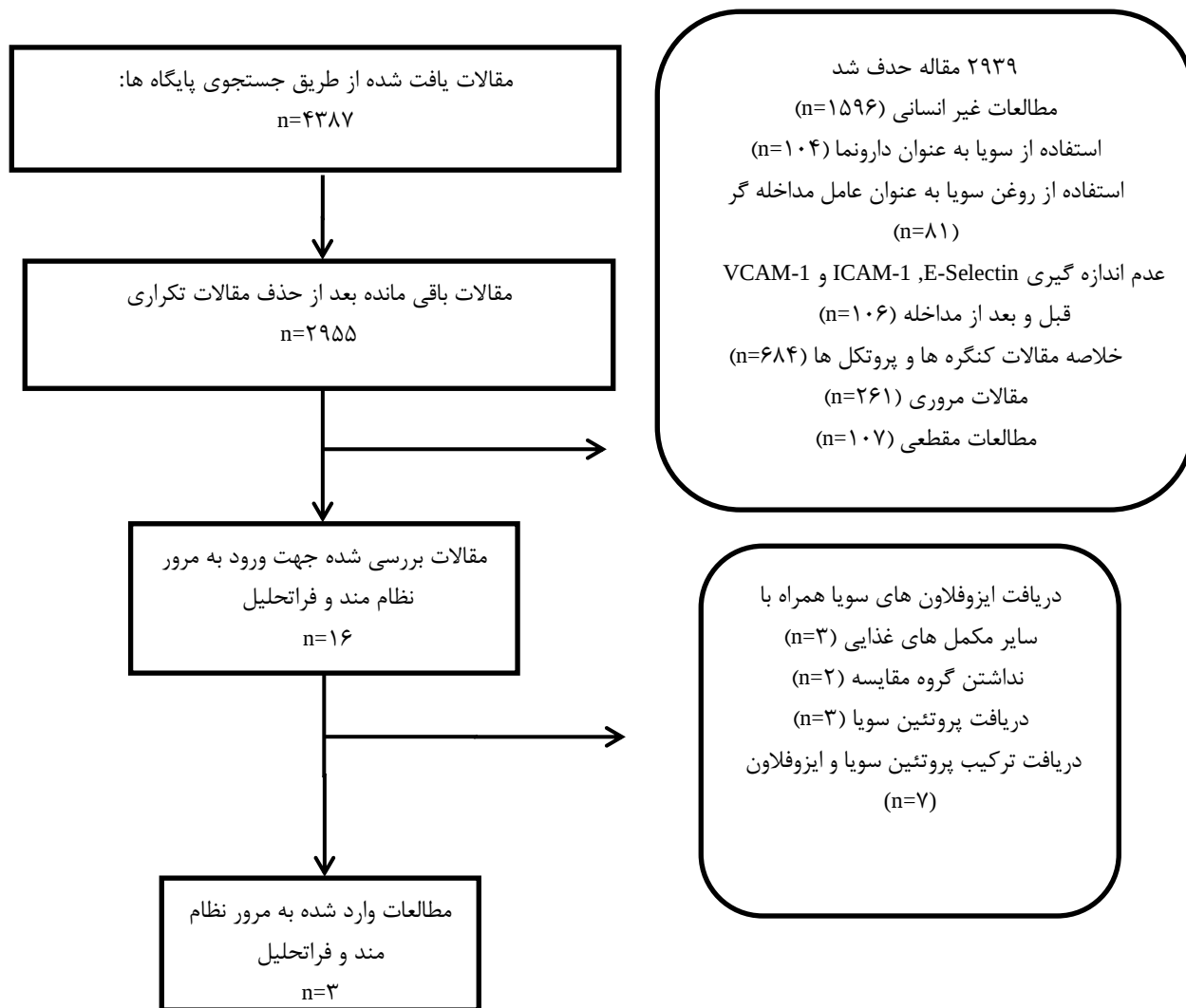
استخراج اطلاعات: دو محقق (غلامی.ع و حریری.م) به صورت مستقل متن کامل مقالات انتخاب شده در مرحله بررسی عنوان و چکیده مقاله را مطالعه کردند و مطابق با معیار های ورود و خروج، مقالات مناسب برای این مطالعه مرور نظام‌مند را انتخاب کرده و اطلاعات ذیل را از آنها استخراج کردند: کشور و سال انجام مطالعه، نام نویسندگان، حجم نمونه مطالعه، سن و نوع بیماری افراد شرکت کننده، دوز ایزوفلاون‌های سویا، مدت مداخله و غلظت سرمی E-Selectin, ICAM-1 و VCAM-1 قبل و بعد از مداخله. مطالعاتی که بیشتر از یک گروه مداخله یا دارونما داشتند به عنوان دو مقاله مجزا در نظر گرفته شدند. هرگونه ابهام در مورد اطلاعات مقالات در این مرحله از طریق ارسال ایمیل به نویسنده مسئول شفاف‌سازی شد.

ارزیابی کیفیت مقالات: دو محقق (غلامی.ع و حریری.م) به صورت مستقل کیفیت مقالات را با کمک ابزار کوکران (Cochrane Collaboration tool) مورد ارزیابی قرار دادند (۲۱). آیت‌های مورد استفاده در ارزیابی مقالات شامل: تصادفی سازی، تخصیص پنهان، کورسازی افراد شرکت کننده و پرسنل، کورسازی ارزیابی کننده‌ها، گزارش ناقص اطلاعات، گزارش انتخابی داده‌ها بود. هر کدام از آیت‌های فوق به صورت "خطر سوگیری زیاد"، "خطر سوگیری کم" و "خطر سوگیری نامشخص" دسته‌بندی شدند. مطالعات در صورتی که حداقل در ۳ آیتم خطر سوگیری کم داشتند به عنوان مقالات با کیفیت خوب، مقالات با حداقل ۲ آیتم با خطر سوگیری کم به عنوان



در مقاله‌ای که توسط Colacurci و همکاران انجام شده بود ابهامات در خصوص دوز ایزوفلاون با ارسال ایمیل به نویسنده مسئول مقاله برطرف شد (۲۴). در نهایت ۳ مقاله در این مطالعه مرور نظام‌مند و فراتحلیل مورد استفاده قرار گرفتند (۲۶-۲۴) (شکل ۱).

ماندند. پس از بررسی معیارهای ورود و خروج مقالات مطالعه شده، ۱۳ مقاله به دلایل ذیل حذف شدند: دریافت ایزوفلاون‌های سویا همراه با سایر مکمل‌های غذایی (۳) مقاله؛ نداشتن گروه مقایسه (۲ مقاله)؛ دریافت پروتئین سویا (۱ مقاله)؛ دریافت ترکیب پروتئین سویا و ایزوفلاون (۷ مقاله).



شکل ۱- فلوچارت انتخاب مقالات



جمعیت مورد بررسی در ۳ مقاله استفاده شده در این مطالعه شامل ۲۹۷ نفر می باشد. یک مطالعه بر روی دو گروه جمعیتی شامل زنان یائسه سالم و زنان یائسه با فشارخون بالا انجام شده که به عنوان دو مقاله جداگانه در نظر گرفته شده است (۲۶). دو مطالعه دیگر بر روی زنان یائسه سالم انجام شده است (۲۴، ۲۵) (جدول ۱).

مطالعاتی که شامل بیش از یک گروه مداخله یا مقایسه بودند، به صورت دو مطالعه جداگانه در مرور نظام‌مند و فراتحلیل در نظر گرفته شدند (۲۶). محدوده دوز ایزوفلاون در این مطالعه مروری بین ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز و محدوده زمانی مداخلات بین ۲۴-۸ هفته بوده است. مجموع

جدول ۱- خصوصیات مقالات وارد شده به مرور نظام‌مند و فراتحلیل

نویسنده اول و سال انتشار مقاله	کشور	افراد شرکت‌کننده	تعداد افراد	سن	مدت مطالعه (هفته)	مداخله	متغیر ارائه شده	نتایج
۱ Colacurci, 2005	ایتالیا	خانم‌های یائسه	۶۰	۵۵/۴±۳/۷	۲۴	۶۰ میلی گرم در روز ایزوفلاون	ICAM, VCAM, E- selectin	کاهش معنی دار هر ۳ واسطه التهابی
۲ Hall, 2005	انگلیس	خانم‌های یائسه	۱۱۷	۵۷/۷±۵/۴	۸	غلات غنی شده با ایزوفلاون‌های سویا (۵۰ میلی گرم در روز)	ICAM, VCAM, E- selectin	عدم تغییر معنی دار در هر ۳ واسطه التهابی
۳/۱ Liu, 2013	چین	خانم‌های یائسه سالم	۳۳	۵۶/۳±۵/۱	۲۴	۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون در روز	ICAM, VCAM, E- selectin	عدم تغییر معنی دار در هر ۳ واسطه التهابی
۳/۲ Liu, 2013	چین	خانم‌های یائسه با فشار خون افزایش یافته	۸۷	۵۵/۹±۴/۱	۲۴	۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون در روز	ICAM, VCAM, E- selectin	عدم تغییر معنی دار در هر ۳ واسطه التهابی

اطلاعات و گزارش انتخابی داده‌ها دارای خطر سوگیری کم بود. مقاله Hall و همکاران (۲۵) در ۳ آیت‌م تصادفی سازی، کورسازی افراد شرکت‌کننده و پرسنل و گزارش ناقص اطلاعات، دارای خطر سوگیری کم بود. مقاله Liu و همکاران

ارزیابی کیفیت مقالات: پس از ارزیابی کیفیت مقالات، مشخص شد که هر سه مقاله وارد شده به این مطالعه مروری دارای کیفیت خوب می‌باشند. مقاله Colacurci و همکاران (۲۴) در ۳ آیت‌م تصادفی سازی، گزارش ناقص

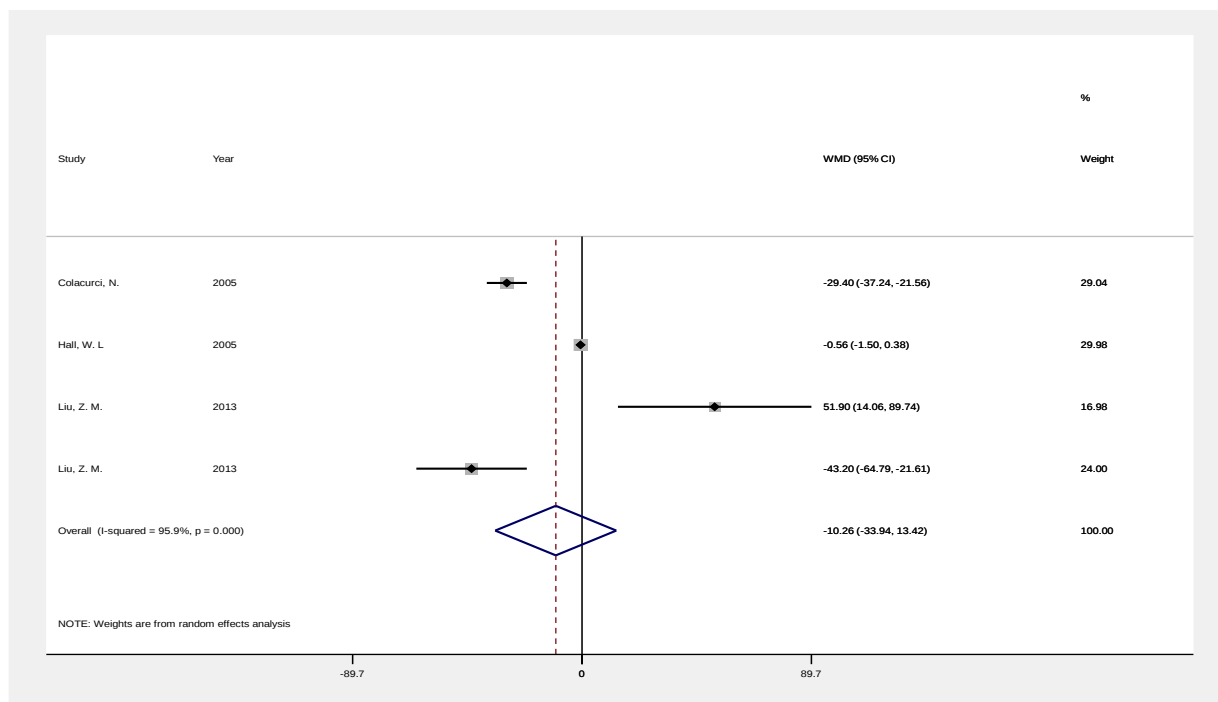


(۲۶) در تصادفی سازی، تخصیص پنهان و کورسازی افراد شرکت‌کننده دارای خطر سوگیری کم بود (جدول ۲).
جدول ۲- نتایج ارزیابی کیفی مقالات وارد شده به مرورسیستماتیک و متآنالیز

نوسنده اول و سال انتشار مقاله	تصادفی سازی	تخصیص پنهان	کورسازی افراد شرکت‌کننده و پرسنل	کورسازی ارزیابی‌کننده‌ها	گزارش ناقص اطلاعات	گزارش انتخابی داده‌ها	کیفیت کلی
Colacurci, 2005	کم	نامشخص	نامشخص	نامشخص	کم	کم	خوب
Hall, 2005	کم	نامشخص	کم	نامشخص	کم	زیاد	خوب
Liu, 2013	کم	کم	کم	زیاد	زیاد	نامشخص	خوب

یافته‌های فراتحلیل: نتایج فراتحلیل انجام شده بر روی مطالعات کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی نشان می‌دهد که دریافت مکمل ایزوفلاون‌های سویا، میزان سرمی E-selectin را به میزان ۱۰/۲۶ ng/ml کاهش می‌دهد که این

کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/۳۹۶$ ، $CI: -۳۳/۹۴$ ، $۱۳/۴۲$) و ولی ناهمگنی بین مطالعات معنی‌دار بود ($P<0/۰۰۱$)، (شکل-۲).

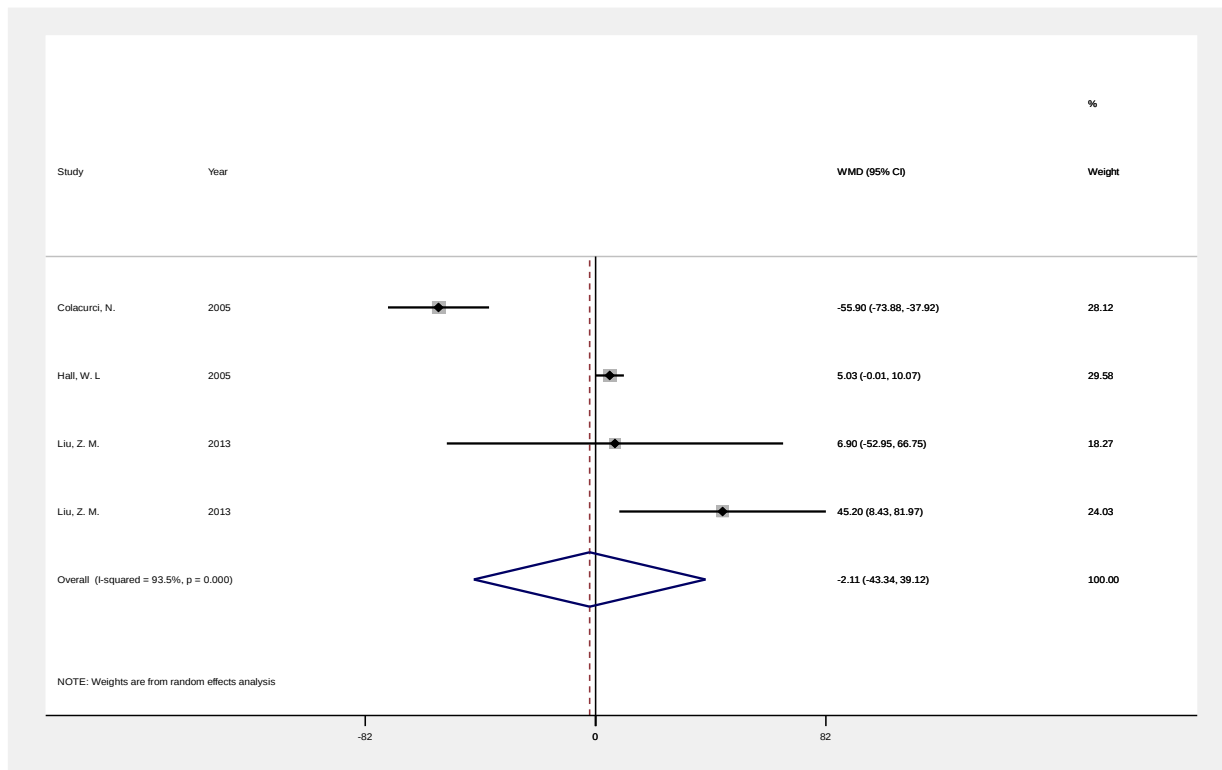


شکل ۲- تأثیر مصرف ایزوفلاون سویا بر میزان سرمی E-selectin



ایزوفلاون‌های سویا میزان سرمی ICAM-1 را به میزان
۲/۱۱ ng/ml کاهش می‌دهد که این کاهش از نظر آماری
معنی‌دار نبود (۳۹/۱۲، ۴۳/۳۴، CI: و $P=0/920$) (شکل-
۳).

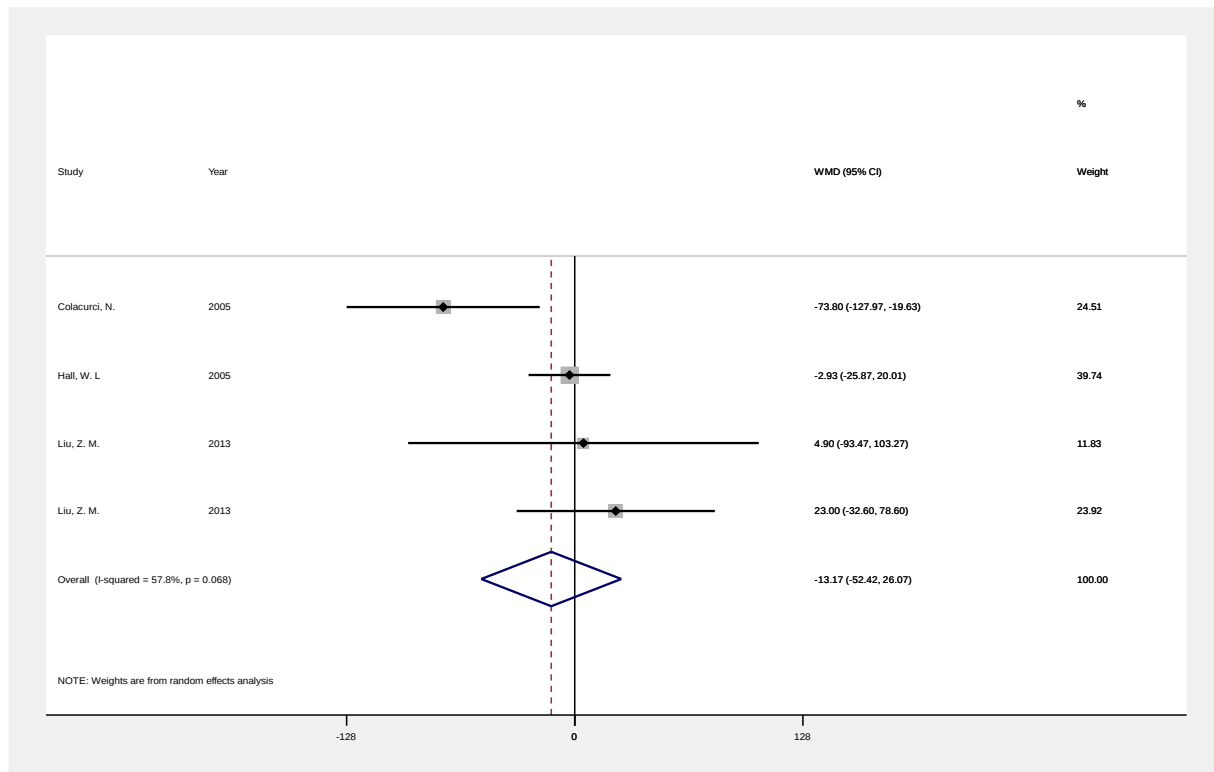
در خصوص مطالعات انجام شده بر روی میزان سرمی
ICAM-1، نتایج فراتحلیل نشان می‌دهد که دریافت



شکل ۳- تأثیر مصرف ایزوفلاون سویا بر میزان سرمی ICAM-1

سویا، میزان سرمی VCAM-1 را به میزان ۱۳/۱۷ ng/ml
کاهش می‌دهد که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار
نمی‌باشد (۲۶/۰۷، ۵۲/۴۲، CI: و $P=0/511$) ولی ناهمگنی
بین مطالعات معنی‌دار بود ($P<0/001$) (شکل ۴).

در خصوص ناهمگنی بین مطالعاتی که تأثیر ایزوفلاون‌های
سویا را بر میزان سرمی ICAM-1 بررسی کردند، نتایج
فراتحلیل نشان‌دهنده معنی‌دار بودن ناهمگنی بین مطالعات
می‌باشد ($P<0/001$). همچنین نتایج فراتحلیل در خصوص
VCAM-1 نشان می‌دهد که دریافت مکمل ایزوفلاون‌های



شکل ۴- تأثیر مصرف ایزوفلاون سویا بر میزان سرمی VCAM-1

استروژنی و کاهش بیان ژن‌های مرتبط با واسطه‌های التهابی مطرح شده است (۲۷-۲۹). نتایج مطالعات حیوانی و محیط کشت نشان داده‌اند که ایزوفلاون‌های سویا از طریق تأثیر بر مسیرهای c-Jun N-terminal Kinase (JNK) و گیرنده‌های Peroxisome proliferator-activated receptor gamma باعث کاهش بیان ژن‌های واسطه‌های التهابی می‌شوند (۳۰). نتایج یک مطالعه فراتحلیل در سال ۲۰۱۸ نشان داد که مصرف فراورده‌های طبیعی سویا بهتر از فراورده‌های تجاری که از محصولات سویا تهیه می‌شوند، می‌توانند میزان سرمی پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein) را کاهش دهند (۳۱). با این وجود عدم نتایج معنی‌دار در این مطالعه می‌تواند به دلیل عدم توانایی افراد شرکت‌کننده در تولید آنتی اکسیدان Equol باشد. آنتی اکسیدان Equol به عنوان یکی از مهم‌ترین آنتی اکسیدان‌های سویا شناخته شده است

نتایج آزمون رگرسیون وزن داده شده Egger نشان‌دهنده عدم سوگیری در انتشار جهت هر ۳ متغیر E-selectin ($P=0/478$)، ICAM-1 ($P=0/758$) و VCAM-1 ($P=0/809$) می‌باشد.

بحث

با توجه به نتایج مرور نظام‌مند، این مقاله اولین مقاله مرور نظام‌مند و فراتحلیل است که تأثیر مصرف ایزوفلاون‌های سویا را بر میزان سرمی E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 بررسی کرده است. نتایج فراتحلیل نشان دهنده کاهش غیرمعنی‌دار E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 بعد از مصرف ایزوفلاون‌هایی سویا می‌باشد. مکانیسم‌های زیادی در تأثیر ضد التهابی ایزوفلاون‌های سویا شامل: تأثیرات آنتی اکسیدانی، مهار آنزیم تیروزین کیناز، تعامل با گیرنده‌های



و از ایزوفلاون دیادزین تولید می‌شود (۳۲). با توجه به نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه، بدن برخی از افراد توانایی تولید این آنتی اکسیدان را ندارد و به علت قدرت بالای آنتی اکسیدانی Equol در مقایسه با ایزوفلاون‌های سویا، عدم تولید این آنتی اکسیدان ممکن است باعث کم شدن تأثیرات مفید سویا در بدن افراد شرکت‌کننده شود. نتایج مطالعات مقطعی نشان می‌دهد تولید این آنتی اکسیدان در جمعیت‌های کشورهای اروپای و آمریکایی حدود ۲۵ تا ۳۰ درصد افراد و در کشورهای آسیایی خصوصاً ژاپن و کره حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد جمعیت می‌باشد (۳۲).

در این مقاله مروری دو مطالعه در اروپا و یک مطالعه در آسیا انجام شده و مقاله‌ای در کشورهای ژاپن و کره انجام نشده است و متأسفانه هیچ کدام از کارآزمایی‌های بالینی وارد شده به این مطالعه مروری اطلاعاتی در خصوص میزان سرمی این آنتی اکسیدان بعد از مصرف ایزوفلاون ارائه نداده‌اند و به همین دلیل در این حیطه نمی‌توان اظهار نظر قطعی ارائه داد. یکی دیگر از دلایل عدم دستیابی به نتایج معنی‌دار ممکن است حجم پایین نمونه در مطالعات وارد شده به متآنالیز باشد. حجم پایین نمونه در مطالعات کارآزمایی بالینی باعث کاهش توان آماری می‌شود و احتمال یافتن نتایج معنی‌دار را کاهش می‌دهد.

عامل دیگر ممکن است مرتبط با وضعیت سلامتی افراد شرکت‌کننده در مطالعات باشد. نتایج برخی از کارآزمایی‌های بالینی که در افراد مبتلا به سندرم متابولیک و فشار خون بالا انجام شده است، نشان داد که دریافت سویا باعث کاهش میزان سرمی E-selectin شده است (۳۳، ۳۴) و در مطالعه‌ای دیگر بر روی افراد مبتلا به سندرم متابولیک، دریافت فرآورده‌های سویا باعث کاهش میزان سرمی ICAM-1 شده است (۳۵). با توجه به این که هر ۳ مطالعه وارد شده به این تحقیق روی افراد سالم انجام شده است و

میزان سرمی E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 در محدوده نرمال می‌باشد، ممکن است تأثیر کاهشی ایزوفلاون‌های سویا در افراد سالم دیده نشود. با توجه به نتایج فراتحلیل، ناهمگنی بین مقالات وارد شده به این تحقیق معنی‌دار می‌باشد. از دلایل معنی‌دار بودن ناهمگنی بین مقالات می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد: دریافت ایزوفلاون‌های سویا از منابع مختلف؛ کشورهای مختلفی که مطالعات در آن‌ها انجام شده است؛ شیوه زندگی متفاوت و روش‌های متفاوت مداخله.

از محدودیت‌های این مقاله مرور نظام‌مند و فراتحلیل می‌توان به تعداد محدود مقالات برای هر ۳ واسطه التهابی بررسی شده؛ ناهمگنی بین مقالات؛ عدم بررسی تأثیر تشکیل یا عدم تشکیل Equol را بر میزان سرمی واسطه های التهابی مورد نظر به دلیل عدم ارائه اطلاعات در مورد تولید Equol در مطالعات بررسی شده؛ تعداد محدود افراد شرکت‌کننده در تمام مقالات؛ عدم انجام آنالیز در زیر گروه‌ها به علت تعداد محدود مقالات؛ مدت کوتاه مداخله در مقالات بررسی شده، اشاره نمود.

در کنار محدودیت‌های ذکر شده، این مقاله حاوی نقاط قوت هم می‌باشد، از قبیل: این مطالعه بدون محدودیت زمانی انجام شده است؛ تمامی مقالاتی که همراه با ایزوفلاون‌های سویا از سایر مواد مغذی استفاده کرده بودند از مطالعه حذف شدند در نتیجه انحصاراً تأثیر سویا بررسی شد؛ نتایج مرور نظام‌مند نشان می‌دهد که مقاله فوق اولین مقاله مرور نظام‌مند و فراتحلیل بر کارآزمایی‌های بالینی است که تأثیر ایزوفلاون‌های سویا را بر E-Selectin، ICAM-1 و VCAM-1 بررسی کرده‌اند؛ مطالعاتی که تأثیر همزمان پروتئین‌های سویا و ایزوفلاون‌ها را بررسی کردند، حذف شدند.



نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، ایزوفلاون‌های سویا باعث کاهش غیر معنی‌دار میزان سرمی ICAM-1, E-Selectin و VCAM-1 می‌شود. جهت اظهار نظر قطعی در این زمینه نیاز به تعداد مطالعات بیشتر، با حجم نمونه بالاتر، مدت زمان مداخله طولانی‌تر، ارزیابی غلظت سرمی Equol قبل و بعد از مداخله، انجام مطالعات بر افراد با میزان بالای التهاب و جمعیت مختلف در نقاط مختلف دنیا می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت دانشکده علوم پزشکی نیشابور (۱۴۹-۹۸-۰۱) و با کد اخلاق (۱۳۹۹-۰۰۶-IR.NUMS.REC) انجام شده است.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافی توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1. Farmer JA, Torre-Amione G. The renin angiotensin system as a risk factor for coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2001;3(2):117-24
2. Yamamoto K, Ando J. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: blood flow sensing mechanism in vascular endothelial cells. *Journal of pharmacological sciences*. 2011;116(4):323-31.
3. Schleimer RP, Rutledge BK. Cultured human vascular endothelial cells acquire adhesiveness for neutrophils after stimulation with interleukin 1, endotoxin, and tumor-promoting phorbol diesters. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1986;136(2):649-54.
4. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(9):678-89.
5. Haghighatdoost F, Hariri M. Can resveratrol supplement change inflammatory mediators? A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *European journal of clinical nutrition*. 2019;73(3):345-55.
6. Haghighatdoost F, Hariri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *European journal of pharmacology*. 2019;849:115-23.
7. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(4):478-85.
8. King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Molecular nutrition & food research*. 2005;49(6):594-600.
9. Khiaosa-Ard R, Zebeli Q. Diet-induced inflammation: From gut to metabolic organs and the consequences for the health and longevity of ruminants. *Research in veterinary science*. 2018;120:17-27.
10. Ramdath DD, Padhi EMT, Sarfaraz S, Renwick S, Duncan AM. Beyond the Cholesterol-Lowering Effect of Soy Protein: A Review of the Effects of Dietary Soy and Its Constituents on Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2017;9(4).
11. Dettmer M, Alekel DL, Lasrado JA, Messina M, Carriquiry A, Heiberger K, et al. The effect of soy protein beverages on serum cell adhesion molecule concentrations in prehypertensive/stage 1 hypertensive individuals. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(2):100-10.



12. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3068-75.
13. Hong J, Kim S, Kim HS. Hepatoprotective Effects of Soybean Embryo by Enhancing Adiponectin-Mediated AMP-Activated Protein Kinase α Pathway in High-Fat and High-Cholesterol Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Med Food*. 2016;19(6):549-59.
14. Serrano JC, Martín-Gari M, Cassanye A, Granado-Serrano AB, Portero-Otín M. Characterization of the post-prandial insulinemic response and low glycaemic index of a soy beverage. *PloS one*. 2017;12(8):e0182762.
15. Schwingshackl L, Bogensberger B, Bencic A, Knuppel S, Boeing H, Hoffmann G. Effects of oils and solid fats on blood lipids: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(9):1771-82.
16. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;113(7):1034-44.
17. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *Journal of immunology* (Baltimore, Md : 1950). 1999;163(1):374-9.
18. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocrine reviews*. 2002;23(1):90-119.
19. Hernandez-Ledesma B, Hsieh CC, de Lumen BO. Chemopreventive properties of Peptide Lunasin: a review. *Protein and peptide letters*. 2013;20(4):424-32.
20. Hematdar Z, Ghasemifard N, Phishdad G, Faghih S. Substitution of red meat with soybean but not non- soy legumes improves inflammation in patients with type 2 diabetes; a randomized clinical trial. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17(2):111-6.
21. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews*, version 5.0.2 The Cochrane Collaboration: Joh Wiley & Sons Ltd; 2009.
22. Higgins JP, Thomas J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: wiley blackwell; 2020.
23. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology*. 2005;5(1):13.
24. Colacurci N, Chiàntera A, Fornaro F, De Novellis V, Manzella D, Arciello A, et al. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2005;12(3):299-307.
25. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Bügel 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. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(6):1260-8.
26. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. Effect of soy protein and isoflavones on blood pressure and endothelial cytokines: a 6-month randomized controlled trial among postmenopausal women. *Journal of hypertension*. 2013;31(2):384-92.
27. Liu L, Yang T, Simon SA. The protein tyrosine kinase inhibitor, genistein, decreases excitability of nociceptive neurons. *Pain*. 2004;112(1-2):131-41.
28. Mueller SO, Simon S, Chae K, Metzler M, Korach KS. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor α (ER α) and ER β in human cells. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2004;80(1):14-25.



29. Comalada M, Ballester I, Bailón E, Sierra S, Xaus J, Gálvez J, et al. Inhibition of pro-inflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochemical pharmacology*. 2006;72(8):1010-21.
30. Lee Y, Cha YS, Park Y, Lee M. PPAR gamma 2 C1431T Polymorphism Interacts with the Antiobesogenic Effects of Kochujang, a Korean Fermented, Soybean-Based Red Pepper Paste, in Overweight/Obese Subjects: A 12-Week, Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Journal of Medicinal Food*. 2017;20(6):610-7.
31. Khodarahmi M, Jafarabadi MA, Moludi J, Farhangi MA. A systematic review and meta-analysis of the effects of soy on serum hs-CRP. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3):996-1011.
32. Setchell KDR. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*. 2017;24(12):1338-50.
33. 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.
34. Rebholz CM, Reynolds K, Wofford MR, Chen J, Kelly TN, Mei H, et al. Effect of soybean protein on novel cardiovascular disease risk factors: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):58-63.
35. Acharjee S, Zhou JR, Elajami TK, Welty FK. Effect of soy nuts and equol status on blood pressure, lipids and inflammation in postmenopausal women stratified by metabolic syndrome status. *Metabolism*. 2015;64(2):236-43.



The effect of soy isoflavones on serum concentration of cell adhesion molecules among postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials

Ali Gholami, Mitra Hariri*

Noncommunicable Diseases Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran.

Review Article

Received: 5 Mar 2021

Accepted: 3 Aug 2021

***Corresponding Author:**

Dr. Mitra Hariri,
Noncommunicable Diseases
Research Center, Neyshabur
University of Medical
Sciences, Neyshabur, Iran
TEL: +989155513682
Email:
hariri.mitra@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction

New evidence indicates the anti-inflammatory effects of soy isoflavones. The purpose of this study is to conduct a systematic review and meta-analysis of clinical trial articles on the effect of soy isoflavones on the serum levels of adhesive molecules in postmenopausal women.

Method and material

In this study, the Clinicaltrials.gov database, ISI web of Science, Cochrane Library, PubMed, and Scopus will be searched until December 2020, and all studies that examine soy isoflavones effect on the serum levels of E-selectin, Intracellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) and vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) has been selected. DerSimonian and Laird's random-effects model was used to estimate the summary of the overall effects (MDs) and its heterogeneity. Cochran's Q test and I-squared statistic were used to compute the statistical heterogeneity of intervention effects.

Results

Three randomized clinical trials on 297 patients investigated the effect of soy isoflavones on serum levels of adhesive molecules in postmenopausal women. The results of meta-analysis showed that taking soy isoflavones supplementation reduced the serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 by 10.26 ng/ml, 2.11 ng / ml, and 13.17 ng/ml, respectively. They were not statistically significant ($P > 0.05$).

Conclusion

According to the results of this study, soy isoflavones cause a significant decrease in serum levels of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1. However, more studies are needed, with larger sample size and longer intervention time.

Keywords

Soy isoflavones, Systematic review, Meta-analysis, Cell adhesion molecules.

► **Please cite this article as:** Gholami A, Hariri M. The effect of soy isoflavones on serum concentration of cell adhesion molecules among postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. J Neyshabur Univ Med Sci 2021;9(3):1-14.