

مقایسه اثر شیر سویا و شیر گاو بر شاخص های بیماری قلبی عروقی و آدیپوسایتوکین ها در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید دارای اضافه وزن

راضیه چغاخوری^۱، مجید محمدشاهی^۲، کریم مولا^۳، مهدی زارعی^۴، فاطمه حیدری^{۵*}

^۱ کارشناس ارشد، گروه تغذیه دانشکده پیراپزشکی، واحد بین الملل اروند، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

^۲ دانشیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات هیپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

^۳ دانشیار، گروه روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

^۴ دانشیار، گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

^۵ دانشیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

نشانی نویسنده مسؤول: گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران؛ فاطمه حیدری

E-mail: haidari58@gmail.com

وصول: ۹۳/۳/۱۵، اصلاح: ۹۳/۵/۱۳، پذیرش: ۹۳/۷/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی است که با افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی همراه است. آدیپوسیتوکین ها و hs-CRP نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید و بیماری قلبی عروقی ناشی از آن دارد. از آن جایی که سویا و فیتواستروژن ها خواص ضدالتهابی دارند؛ لذا، این مطالعه با هدف تعیین اثر مصرف شیر سویا در مقایسه با شیر گاو بر شاخص های تن سنجی، فشار خون و سطوح سرمی hs-CRP، آدیپونکتین و لپتین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید طراحی شد.

مواد و روش ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی متقاطع و تصادفی بر روی ۳۰ بیمار انجام شد. این مطالعه دارای دو دوره مداخله ۴ هفته ای بود. افراد به دو گروه مصرف شیر سویا (یک لیوان در روز) و شیر گاو (یک لیوان در روز) تقسیم شدند. مدت زمان شست و شو (wash-out) دو هفته بود. متغیرها قبل و بعد از هر نوع مداخله اندازه گیری شد. به منظور مقایسه میانگین های هر متغیر از آزمون آماری Paired sample t test و ANCOVA استفاده شد.

یافته ها: مصرف شیر سویا باعث کاهش قابل توجهی در غلظت سرمی hs-CRP شد (درصدتغییرات: $13/81 \pm 5/39$ - در گروه شیر سویا و $9/21 \pm 6/33$ در گروه شیر گاو؛ $p=0/008$). همچنین سطوح سرمی آدیپونکتین در گروه شیر سویا کاهش یافت (ابتدا: $38/39 \pm 2$ ، انتها: $30/71 \pm 1/9$ ؛ $p<0/001$). هرچند این کاهش در مقایسه با شیر گاو معنی دار نبود ($p=0/096$). هیچ تفاوت معنی داری بر سطوح لپتین، وزن و فشار خون بین دو دوره مداخله دیده نشد ($p>0/05$).

نتیجه گیری: مصرف ۴ هفته شیر سویا در مقایسه با شیر گاو سطوح سرمی hs-CRP را کاهش داد، اما، اثرات قابل توجهی بر سایر متغیرها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید نداشت.

کلیدواژه ها: سویا، hs-CRP، آدیپونکتین، وزن، بیماری قلبی عروقی، آرتریت روماتوئید

مقدمه

آرتریت روماتوئید یک بیماری التهابی مزمن سیستمیک است. هرچند تظاهرات سیستمیک متفاوتی دارد؛ اما، ویژگی عمده آن سینویت التهابی مداوم می باشد که باعث تخریب غضروف، خوردگی استخوان، تغییر شکل مفاصل و افزایش مرگ زودرس می گردد (۱). این افزایش مرگ و میر در آرتریت روماتوئید عمدتاً به علت اختلال در عروق کرونر، آترواسکلروز، و همچنین دیگر عوارض قلبی و عروقی از جمله نارسایی قلبی می باشد (۲). hs-CRP به عنوان یک شاخص حساس التهاب سیستمیک، بهترین نشانگر برای بیماری های قلبی عروقی مرتبط با آرتریت روماتوئید است. سطوح سرمی hs-CRP عامل پیش بینی کننده مستقل برای بیماری قلبی عروقی (CVD) و مرگ و میر ناشی از عوارض قلبی عروقی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می باشد (۳).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که چاقی زمینه ساز سندروم متابولیک و افزایش خطر بیماری قلبی عروقی است. چاقی همچنین به عنوان یک عامل خطر بیماری آرتریت روماتوئید در نظر گرفته شده است. به همین منظور آدیپوسیتوکین های ترشح شده از بافت چربی به عنوان شاخص زیستی جدید بیماری قلبی عروقی توجه زیادی را به خود معطوف کرده است (۴). شواهد نشان می دهد آدیپوسیتوکین ها از جمله لپتین و آدیپونکتین، نقش مهمی در پاتوژنز RA و همچنین در بیماری قلبی عروقی مرتبط با این بیماری دارد (۵). بر اساس برخی مطالعات، کاهش در سطوح آدیپونکتین با افزایش سطوح واسطه های التهابی مانند hs-CRP همراه است که انتظار می رود خطر بیماری قلبی عروقی را افزایش دهد (۱). لپتین مترشح شده از بافت چربی نیز نقش مهمی در بیماری های قلبی عروقی مرتبط با چاقی دارد و اخیراً عملکرد آن در ایجاد تعادل میان پاسخ های ایمنی به اثبات رسیده است (۵).

درمان های دارویی آرتریت روماتوئید شامل

ضدالتهاب های غیراستروئیدی، گلوکوکورتیکوئیدها، تعدیل کننده های سیستم ایمنی و عوامل بیولوژیک است (۶). علاوه بر این که این داروها هزینه بالایی دارند، با عوارض زیادی نیز همراه هستند. بنابراین، به دنبال یافتن درمان های جایگزین، استفاده از گیاهان دارویی در کنترل و درمان این بیماری توجه زیادی را در چند سال گذشته به خود معطوف کرده است (۷). پیش از این تحقیقات نشان دادند که پروتئین سویا در مقایسه با سایر پروتئین ها، اثرات مطلوبی از نظر بالینی بر عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی دارد، با این حال نتایج مصرف سویا بر فاکتورهای التهابی در طول ۱۰ سال گذشته مبهم و متناقض گزارش شده است (۸-۱۰). در مطالعه ای توسط محمدشاهی و همکاران اثرات پیشگیری کننده پروتئین سویا و دو ایزوفلاون جدا شده از سویا (جنیستین و دیادزین) در مقایسه با دگزامتازون بر روی موش های مبتلا به آرتریت بررسی شد. پروتئین سویا و ایزوفلاوون ها باعث کاهش علائم آرتریت و غلظت سرمی واسطه های التهابی hs-CRP، آدیپونکتین و لپتین گردید (۱۱، ۱۲). همچنین پروتئین ایزوله سویا، جنیستین و دیادزین، به عنوان عوامل اصلی مؤثر برای افزایش فعالیت آنزیم پاراکسوناز و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مدل موش مبتلا به آرتریت شناسایی گردید (۱۱).

با این حال، مطالعات اخیر گزارش داده اند که مصرف سویای کامل اثرات سودمند بیشتری نسبت به پروتئین سویا یا ایزوفلاون های سویا به تنهایی دارد (۱۳، ۱۴). محققین بر این باورند که مصرف محصولات سویای کامل (مانند آجیل سویا و یا شیر سویا) به دلیل اجزای مفید آن، از جمله کربوهیدرات های پیچیده، اسیدهای چرب غیر اشباع، پروتئین های گیاهی، فیبر محلول، الیگوساکاریدها، ویتامین ها، مواد معدنی، مواد اینوزیتول مشتق شده مانند لپیتول، پینیتول و فیتواستروژن ها به ویژه جنیستین، دیادزین و گلاسیستین می تواند نتایج بهتری در سلامت انسان و کنترل بیماری ها از جمله

تصادفی (Cross-over) استفاده شد. حجم نمونه بر اساس یکی از مطالعات قبلی (۱۶) و با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$n = \frac{([Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2 [S_1^2 + S_2^2])}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و $\beta = 0/2$ (توان ۸۰٪)، ۲۲ نفر محاسبه شد که با توجه به احتمال ریزش ۳۰ نفر تعیین گردید.

این مطالعه دارای ۲ دوره مداخله ۴ هفته ای بود:

(۱) رژیم معمولی به همراه مصرف روزانه یک لیوان شیر سویا و (۲) رژیم معمولی به همراه مصرف روزانه یک لیوان شیر گاو. برای قرار دادن افراد در گروه های متفاوت، از توالی تصادفی تولید شده در نرم افزار SPSS استفاده شد. مدت زمان wash-out دو هفته در نظر گرفته شد. از بیمارانی که در دوره اول مداخله، شیر سویا مصرف کردند خواسته شد در دوره دوم مطالعه شیر گاو را جانشین شیر سویا کنند، و برعکس. هر کدام از بیماران هر دو نوع رژیم را دریافت کردند. از بیماران درخواست شد رژیم غذایی و میزان فعالیت بدنی روزانه خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. شاخص های التهابی، تن سنجی و دریافت غذایی ۳ روزه قبل و بعد از هر نوع مداخله مورد بررسی قرار گرفت. شیر سویا و شیر گاو به ترتیب توسط شرکت مکسوی و شرکت فراورده های لبنی میهن تولید شده در ایران فراهم شد. اجزای ترکیبی شیر سویا و شیر گاو در جدول ۱ نشان داده شده است.

نمونه خون بیماران در حالت ناشتا به میزان ACC در ابتدا و هفته های ۴، ۶ و ۱۰ مطالعه گرفته شد. نمونه خون به مدت ۳۰ دقیقه در بن ماری ۳۷ درجه سانتی گراد جهت لخته شدن قرار داده شد. سپس نمونه ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سرم خون جدا شده در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد منجمد و تا زمان انجام آزمایش ها نگهداری شد. hs-CRP آدیپونکتین و لپتین با استفاده از روش الیزا بر اساس دستورالعمل مندرج بر کیت (کیت LDN ساخت کشور

بیماری های قلبی عروقی داشته باشد (۱۶). با توجه به شیوع بالای عوارض قلبی عروقی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و از آن جایی تاکنون مطالعه ای در زمینه اثر محصولات سویا بر این بیماران به صورت کارآزمایی بالینی انجام نشده مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر مصرف شیرسویا و شیر گاو بر وزن، فشارخون و سطوح سرمی hs-CRP، آدیپونکتین و لپتین به عنوان نشانگرهای بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید همراه با اضافه وزن انجام گردید.

مواد و روش ها

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید از افراد مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان آریا اهواز انتخاب شدند. افراد براساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) و توسط پزشک متخصص جهت حضور در مطالعه مورد تأیید قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید بودند، که در محدوده سنی ۱۸-۶۰ سال قرار داشتند و شاخص توده بدنی آنها بین ۲۵ تا ۳۰ بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل زنان حامله و یا شیرده، استعمال دخانیات، هر گونه تغییر در مصرف نوع و دوز دارو، آلرژی و یا عدم تحمل نسبت به شیر سویا و یا شیر گاو، مصرف الکل و سوء مصرف مواد مخدر، مصرف مکمل های آنتی اکسیدان، ابتلا به سایر بیماری ها مانند دیابت، بیماری های قلبی عروقی، فشار خون بالا، عفونت، اختلالات التهابی، اختلالات کبد و کلیه و سوء تغذیه بود. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اهواز (کد ثبت: B-91/001) تصویب شد. همچنین این مطالعه در سایت کارآزمایی بالینی ایران به ثبت رسید (IRCT ID: IRCT2013030312689N1). در ابتدای مطالعه پس از توضیح مراحل انجام مطالعه رضایت نامه کتبی از افراد مورد مطالعه اخذ گردید. در این مطالعه از روش کارآزمایی بالینی متقاطع و

جدول ۱: اجزای تشکیل دهنده شیر سویا و شیر گاو (در ۱۰۰ گرم)

شیر سویا	شیر گاو	اجزاء ترکیبی
۴۸/۸	۴۶/۰	انرژی (kcal)
۷/۵	۴/۹	کربوهیدرات (g)
۱/۰	۱/۵	چربی (g)
۲/۴	۳/۳	پروتئین (g)
۴۰	۵۰	سدیم (mg)
۱۱۰	۱۵۶	پتاسیم (mg)
۵۳	۱۲۰	فسفر (mg)
۴۰	۱۰۰	کلسیم (mg)
۵/۱۷±۰/۶۶	-	جنیستین (mg)
۱/۶۵±۱/۱۳	-	دبازتین (mg)

طریق یادآمد غذایی ۳ روزه (یک روز تعطیل و دو روز متوالی در هفته) مورد بررسی قرار گرفت. دریافت انرژی و مواد مغذی بین دو دوره مداخله اختلاف آماری معناداری نداشته و در هر گروه بین قبل و بعد از مداخله، تغییر معناداری مشاهده نشد (جدول ۲).

مقایسه میانگین های شاخص های تن سنجی، فشار خون و شاخص های التهابی به دنبال مصرف شیرسویا و شیرگاو در جدول ۳ نشان داده شده است. تفاوت معنی داری در مقادیر ابتدایی متغیرها مشاهده نشد. نتایج نشان داد که مصرف شیر سویا در مقایسه با شیر گاو منجر به کاهش قابل توجهی در مقادیر انتهایی hs-CRP در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شده است ($p=۰/۰۴۶$). هرچند مصرف ۴ هفته شیرسویا منجر به کاهش معنی دار سطوح آدیپونکتین شد (ابتدا: $۳۸/۳۹±۲$ ، انتها: $۳۰/۷۱±۱/۹$ ؛ $p<۰/۰۱$)؛ اما، این کاهش در مقایسه با گروه شیرگاو معنی دار نبود ($p=۰/۰۶۵$). پس از مصرف شیرسویا تغییر معناداری در سطوح لپتین ایجاد نگردید.

درصد تغییرات شاخص های تن سنجی، فشار خون و شاخص های التهابی در جدول ۴ نشان داده شده است. تفاوت معنی داری در درصد تغییرات سطوح سرمی hs-CRP بین دو دوره مداخله دیده شد (درصد تغییرات: $۱۳/۸۱±۵/۳۹$ در گروه شیرسویا و $۹/۲۱±۶/۳۳$ در گروه شیرگاو؛ $p=۰/۰۰۶$). اثر مصرف شیر سویا بر شاخص hs-

آلمان برای hs-CRP و کیت Boster ساخت کشور چین برای آدیپونکتین و لپتین) اندازه گیری شد. وزن بدن بیماران با حداقل لباس، بدون کفش و یا لوازم جانبی با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ کیلوگرم اندازه گیری شد. قد بیمار در حالت ایستاده، بدون کفش، با استفاده از قدسنج دیواری در حالی که شانه ها در وضعیت طبیعی بود اندازه گیری شد. فشار خون در حالی که بیمار حداقل ۵ دقیقه روی یک صندلی نشسته باشد، سه بار با استفاده از فشارسنج بازویی در سطح قلب اندازه گیری و میانگین ۲ عدد آخر گزارش گردید.

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. توزیع نرمال متغیرها با آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی و نرمال بودن توزیع متغیرها تأیید گردید. درصد تغییرات هر متغیر توسط فرمول $[(E-B)/B \times 100]$ محاسبه شد، که در آن E انتهای مداخله و B مقادیر ابتدای مداخله است. برای مقایسه درصد تغییرات در ابتدا و انتهای مداخله از هر دو آزمون paired t test و ANCOVA (در نمونه های تعدیل شده) استفاده شد. مقادیر p value کم تر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. در این مطالعه، از برنامه Nutritionist IV به منظور برآورد مصرف غذایی بیماران استفاده شد.

یافته ها

از ۳۰ بیمار واجد شرایط ۲۵ بیمار در این مطالعه شرکت کردند و به طور تصادفی در دو گروه شیر سویا و شیر گاو قرار گرفتند. شیر سویا و شیر گاو به خوبی تحمل شد و تنها یک بیمار در طول دوره شیر سویا به علت مشکلات گوارشی از ادامه مطالعه بازماند. در نهایت، ۲۴ شرکت کننده این مطالعه را کامل کردند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران $۴۵/۷۲±۱۱/۰۹$ سال بود. میانگین و انحراف معیار مدت ابتلا بیماری شرکت کنندگان $۶/۶۳±۲/۷۳$ سال بود. دریافت غذایی افراد از

جدول ۲: میزان دریافت انرژی، درشت مغذی ها و ریزمغذی ها در ابتدای و انتهای هر دوره از مطالعه

ترکیبات	شیر گاو		شیر سویا	
	ابتدا	انتها	ابتدا	انتها
کالری (kcal/d)	۱۵۰۲±۸۷	۱۴۹۵±۷۳	۱۵۲۶±۹۶	۱۵۴۷±۸۷
پروتئین (g/d)	۶۹/۴±۵/۶	۷۰/۱±۵/۸	۷۱/۹±۴	۷۱/۳±۵/۶
کربوهیدرات (g/d)	۲۱۵/۸±۱۳/۱	۲۱۷/۹±۱۴/۱	۲۰۵±۱۴/۷	۲۱۰/۴
لیپید (g/d)	۵۴±۴/۸	۴۷±۴	۴۷/۷±۴/۸	۴۷/۶±۵/۳
SFA (g)	۱۵±۱/۴	۱۲/۳±۱/۱	۱۳±۱/۴	۱۳/۹±۱/۴
PUFA (g)	۱۳/۸±۲/۷	۱۲±۲/۲	۱۵/۸±۲/۸	۱۳±۲/۷
MUFA (g)	۱۱±۱/۵	۱۰/۳±۰/۸	۱۱/۵±۱/۴	۱۲/۳±۱/۵
کلسترول (mg)	۱۵۳/۲±۲۴/۸	۱۴۳/۶±۱۷/۶	۱۴۵/۲±۱۸/۸	۱۴۹±۲۴/۸
آهن (mg)	۱۰/۵±۰/۷	۱۰/۱±۰/۶۹	۱۱/۹±۱/۱	۱۰/۱±۰/۷
روی (mg)	۶/۹±۰/۶۸	۸±۰/۸۲	۶/۵±۰/۷۳	۷/۱±۰/۶۸
کلسیم (mg)	۶۹۵/۲±۷۳/۵	۷۹۷/۹±۸۷/۷	۶۵۲/۱±۶۸/۵	۷۶۸/۲±۷۳/۵
ویتامین A (μg/d)	۴۹۰/۱±۱۱۰/۷	۴۴۸/۹±۹۴/۸	۵۶۵/۷±۱۵۰/۵	۵۰۵/۱±۱۱۰/۷
ویتامین E (μg/d)	۱/۷۸±۰/۳۷	۲/۰۹±۰/۴۷	۲/۴۵±۰/۶۴	۲/۱۸±۰/۳۷
ویتامین D (μg/d)	۰/۷۷±۰/۱۹	۲/۰۷±۰/۸۹	۰/۸۳±۰/۰۷	۱/۱۳±۰/۳۳

p value کلیه مقادیر > ۰/۰۵ است.

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

سویا بر شاخص های التهابی سرم نشان داده است (۲۰، ۱۸، ۱۳). نتایج مطالعه ای توسط Nasca MM و همکاران نشان داد که مصرف نصف فنجان آجیل سویا به مدت ۸ هفته توانست باعث کاهش قابل توجهی در میزان مولکول های چسبنده عروقی (S-vcam-1) و hs-CRP در زنان یائسه با فشار خون بالا و طبیعی شد (۱۳). در مطالعه دیگری، مصرف شیر سویا بر سطوح hs-CRP تأثیر نداشت (۲۰). آزادبخت و همکاران اثر پروتئین ایزوله سویا و آجیل سویا را بر التهاب سیستمیک و عملکرد اندوتلیال در زنان یائسه مبتلا به سندرم متابولیک بررسی کردند. این محققین نشان دادند که جایگزین کردن گوشت قرمز با آجیل سویا همراه با رژیم غذایی کنترل شده حداقل به مدت ۸ هفته، توانست باعث کاهش سطوح سرمی hs-CRP و افزایش سطوح پلاسمایی NO شود؛ اما، پروتئین سویا چندان مؤثر نبود (۱۸). اگر چه شرایط متفاوت شرکت کنندگان، انواع مختلف محصولات سویا، اندازه نمونه و طول مدت مطالعه در مطالعات فوق ممکن است علت این نتایج بحث انگیز باشد. مکانیسمی که سویا می تواند شرایط التهابی را تحت تأثیر قرار دهد تا حد زیادی ناشناخته است؛ اما، ممکن است به اثرات ایزوفلاون های سویا، اسیدهای چرب غیر اشباع و یا

CRP حتی پس از کنترل کردن وزن همچنان معنی دار باقی ماند. تفاوت معنی داری در درصد تغییرات سطوح لپتین و آدیپونکتین بین دو دوره مداخله وجود نداشت ($p > ۰/۰۵$). همچنین درصد تغییرات وزن، BMI و فشار خون نیز بین این دو دوره مداخله تفاوت معنی داری نداشت ($p > ۰/۰۵$).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف شیر سویا در مقایسه با شیر گاو به مدت ۴ هفته باعث کاهش سطوح hs-CRP سرم گردید. اگر چه اثرات مفید مصرف سویا بر التهاب در چند اختلال (۱۷-۲۰) نشان داده شده است، مطالعات در مورد اثرات محصول سویا در اختلال عملکرد ایمنی بدن بسیار محدود است. یافته های اخیر نشان می دهد که ایزوفلاون های سویا از طریق مهار فاکتور هسته ای NF-κB، که یک تنظیم کننده کلیدی سنتز واسطه های پیش التهابی است موجب مهار فعال شدن این واسطه ها می گردد (۲۱). بنابراین، این احتمال وجود دارد که اثر ایزوفلاون های سویا بر ترشح hs-CRP می تواند از طریق مسیرهای وابسته به NF-κB باشد (۲۱). مطالعات قبلی نتایج متناقضی در مورد اثر مداخلات

جدول ۳: مقایسه میانگین های شاخص های تن سنجی، فشار خون و شاخص های التهابی در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید به دنبال مصرف شیرسویا و شیر گاو

متغیرها وزن (kg)	شیر گاو	شیر سویا	P1
ابتدا	۳/۲۱±۷۸/۳	۳/۱۲±۷۸/۵	۰/۶۰۶
انتهای	۳/۲۲±۷۸/۹	۳/۱۳±۷۷/۷	۰/۶۰۵
P2	۰/۱۵۸	۰/۰۸۵	
شاخص توده بدن (kg/m ²)			
ابتدا	۱/۲۱±۲۹/۶	۱/۱۷±۲۹/۶	۰/۸۳۵
انتهای	۱/۲۳±۲۹/۴	۱/۱۹±۲۹/۳	۰/۵۵۵
P2	۰/۱۱۵	۰/۰۹۵	
فشارخون سیستول (mmHg)			
ابتدا	۵/۰۸±۱۳۰/۳۱	۴/۵۹±۱۳۲/۹۵	۰/۳۸۳
انتهای	۴/۶۶±۱۳۲/۰۴	۵/۰۲±۱۲۸/۶	۰/۳۷۱
P2	۰/۵۷۳	۰/۲۸۷	
فشار خون دیاستول (mmHg)			
ابتدا	۳/۳۲±۷۸/۹۰	۲/۲۵±۷۹/۶۳	۰/۷۸۶
انتهای	۲/۶۴±۸۱/۱۳	۲/۲۳±۷۸/۹۰	۰/۳۶۰
P2	۰/۳۶۷	۰/۶۹۱	
(mg/L) hs-CRP			
ابتدا	۰/۰۲±۴/۹۴	۰/۰۲±۵/۳۸	۰/۱۱۱
انتهای	۰/۰۲±۵/۱۹	۰/۰۳±۴/۵۶	۰/۰۴۶
Adjusted§	۰/۳۱±۵/۱۵	۰/۳۱±۴/۵۶	۰/۰۸۵
P2	۰/۳۲۶	۰/۰۱۴	
آدیپونکتین (µg/mL)			
ابتدا	۱/۹۱±۳۷/۱۵	۲۱±۳۸/۳۹	۰/۳۳۶
انتهای	۲/۱۳±۳۴/۵۵	۱/۹۳±۳۰/۷۱	۰/۰۶۵
Adjusted§	۲/۰۸±۳۴/۵	۲/۰۸±۳۰/۷	۰/۲۰۰
P2	۰/۲۳۱	۰/۰۰۰	
لپتین (ng/mL)			
ابتدا	۱/۵۸±۱۵/۷۳	۱/۱۹±۱۶/۷۲	۰/۰۹۷
انتهای	۱/۵۲±۱۴/۷۲	۱/۷۹±۱۵/۳۶	۰/۶۱۵
Adjusted§	۱/۱۴±۱۶/۵۷	۱/۱۴±۱۶/۵۲	۰/۶۷۵
P2	۰/۳۲۵	۰/۲۶۹	

داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است.

P¹: مقایسه میانگین متغیر در ابتدای مطالعه در دو گروه و در انتهای مطالعه در دو گروه (Paired sample t test)

P²: مقایسه میانگین متغیر در ابتدا با انتهای مطالعه در هر کدام از گروه ها (Paired sample t test)

Adjusted§: مقادیر تعدیل شده برای تغییرات وزن (ANCOVA)

فیبر موجود در آن مربوط شود (۱۷). نشان داده شده است که در بافت سینوویال بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و سلول های آن مانند فیبروبلاست ها هر دو گیرنده ER- α و ER- β وجود دارد، به طوری که سیستم ایمنی بدن می

تواند یک هدف اصلی برای استروژن باشد (۲۲). داده های اخیر نشان می دهد که ایزوفلاون ها به عنوان یک گروه از فیتواستروژن ها، از نظر ساختاری شبیه به $\beta 17$ - استرادیول (E2) هستند، و می تواند از طریق اتصال به هر دو گیرنده استروژن (ER- α و ER- β)، سیستم ایمنی بدن را تحت تأثیر قرار دهد (۱۴). همچنین Rando G و همکاران نشان دادند که اثر شیر سویا به خصوص در فعال کردن گیرنده های استروژن قوی تر از ایزوفلاون های سویا به تنهایی عمل می کند. بر اساس یافته های این مطالعه، شایان ذکر است که حالت مایع شیر سویا، عامل مؤثر دیگری است که می تواند به Estrogenicity کلی شیر سویا کمک می کند (۲۳). از دیگر اثرات گزارش شده از ایزوفلاون سویا می توان به مهار فعالیت تیروزین کیناز، فعالیت آنتی اکسیدانی و تعامل مستقیم با برخی آنزیم های داخل سلولی اشاره کرد که می تواند در بهبود شرایط التهابی در بیماری های مزمن مؤثر باشد (۲۴). یافته های اخیر نشان می دهد که آدیپوکتین ها در تعدیل التهاب در بیماری آرتریت روماتوئید نقش بالقوه ای دارند. آدیپونکتین به عنوان یک آدیپوکتین ضدالتهابی در نظر گرفته شده؛ اما، نقش آن در التهاب هنوز قابل بحث است. آدیپونکتین می تواند بر اساس مراحل مختلف پاتوفیزیولوژیک به عنوان هر دو واسطه التهابی و ضدالتهابی عمل کند. اطلاعات موجود در پژوهش های بنیادی به وضوح نشان داده اند که آدیپونکتین از طریق افزایش ترشح سیتوکین، سنتز MMP ها، القای بیان کموکتین ها و غیره باعث افزایش التهاب می شود (۲۵). نتایج مطالعات متعدد نشان می دهد که سطوح سرمی آدیپونکتین، در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل سالم بوده است (۲۵، ۲۶). شواهد رو به رشدی نشان می دهد که لپتین به عنوان یک سیتوکین التهابی در پاسخ های ایمنی عمل می کند (۲۷). به طور کلی، درمورد سطوح افزایش یافته لپتین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید اتفاق نظر وجود دارد (۲۷). در

جدول ۴: درصد تغییرات شاخص های تن سنجی، فشار خون و شاخص های التهابی در زنان مبتلا به آرتریت روماتوئید به دنبال مصرف شیر سویا و شیر گاو

متغیرها	شیر گاو	شیر سویا	P ¹	P ²
وزن (kg)	-۰/۵۱±۰/۳۸	-۱/۰۸±۰/۴۵	-	-
شاخص توده بدن (kg/m ²)	-۰/۶۱±۰/۳۶	-۱/۰۶±۰/۴۵	-	-
فشارخون سیستول (mmHg)	۲/۳۰±۲/۵۹	-۲/۵۷±۳/۰۱	۰/۳۳۷	۰/۲۲۷
فشارخون دیاستول (mmHg)	۴/۱۶±۲/۹۳	-۰/۲۵±۲/۴۸	۰/۲۶۲	۰/۲۵۷
(mg/L) hs-CRP	۹/۲۱±۶/۳۳	-۱۳/۸۱±۵/۳۹	۰/۰۰۶	۰/۰۰۸
آدیپونکتین (µg/mL)	-۲/۵۹±۸/۹۲	-۱۹/۰۳±۳/۵۱	۰/۱۲۵	۰/۰۹۶
لپتین (ng/mL)	-۲/۳۴±۲/۷۴	-۶/۲۴±۱۰/۴۸	۰/۸۷۴	۰/۶۸۹

داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است.

P¹: مقایسه درصد تغییرات متغیرها به دنبال مصرف شیر گاو و شیر سویا (Paired sample t test)

P²: مقادیر تعدیل شده برای تغییرات وزن (ANCOVA)

درصد بالایی از شرکت کنندگان که این مطالعه را کامل کردند، می توان اشاره کرد. علاوه بر این، مطالعه حاضر اولین مطالعه انسانی است که اثر سویا را بر شاخص های التهابی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید ارزیابی کرده است. در این مطالعه از شیر سویا حاوی ایزوفلاون های طبیعی گیاهی استفاده شد؛ در حالی که، در بیشتر مطالعات قبلی از ایزوفلاون های گیاهی خالص به شکل قرص و یا از پروتئین ایزوله سویا استفاده شده بود. علاوه بر این، برخی مطالعات نشان دادند که ماتریس مایع، مانند شیر سویا، نسبت به ماتریس جامد میزان جذب سریع تری دارد و می تواند غلظت پلاسمایی ایزوفلاون ها را سریع تر به اوج برساند (۳۱، ۳۲). مطالعات زیست فراهمی بر روی ایزوفلاون ها نشان داد که عوامل زیادی در افراد می تواند فارماکوکینتیک ایزوفلاون های مواد غذایی را تحت تأثیر قرار دهد، از جمله پس زمینه های قومی، ژنتیک، فعالیت آنزیمی، زمان عبور از روده، فلور میکروبی روده، عادات غذایی، پردازش و ذخیره سازی (۳۳). در مطالعه حاضر، سطح سرمی و یا ادراری ایزوفلاون ها اندازه گیری نشد، از این رو، مشخص نیست که در واقع چه مقدار ایزوفلاون جذب شده است.

به طور خلاصه، یافته های ما نشان داد که مصرف شیر سویا در مقایسه با شیر گاو به مدت ۴ هفته توانست سطح سرمی hs-CRP را کاهش دهد. همچنین شیر سویا توانست سطح آدیپونکتین را کاهش دهد؛ اگرچه، این

مطالعه حاضر، اختلاف معنی داری در سطوح آدیپونکتین و لپتین بعد از مصرف ۴ هفته شیر سویا در مقایسه با شیر گاو دیده نشد. نتایج حاصل از یک مطالعه متقاطع در زنان یائسه مبتلا به سندرم متابولیک نشان داد که مصرف پروتئین سویا یا آجیل سویا (۳۰ گرم) بر غلظت لپتین سرم تأثیر ندارد (۱۷). در مطالعه دیگری، Phipps و همکاران نشان دادند که مصرف دوز بالای ایزوفلاون سویا در زنان قبل از یائسگی و پس از یائسگی تغییر معناداری در سطوح سرمی لپتین ایجاد نکرد (۲۸). بر خلاف این یافته ها، اثرات مفید ایزوفلاون سویا بر سطوح سرمی لپتین و آدیپونکتین در زنان یائسه سالم و چاق گزارش شده است (۲۹). نتایج مطالعه ای توسط محمدشاهی و همکاران در موش های مبتلا به ورم مفاصل ناشی از کلاژن نشان داد که ایزوفلاون های سویا (جنیستین و دیدازئین) توانستند به طور قابل توجهی سطوح آدیپونکتین و لپتین را پس از ۵۰ روز کاهش دهد (۱۱). نتایج متناقض در مطالعات مختلف ممکن است به دلیل نوع نمونه های مورد بررسی، دوز ایزوفلاون مصرف شده و حتی طول مدت مطالعه باشد. علاوه بر این، سطوح متغیر سائتوکاین در سرم، پلازما و مایع سینوویال بیماران مبتلا به RA وجود دارد (۳۰، ۲۵) و حتی نقش برخی از آدیپوکین ها مانند آدیپونکتین در التهاب هنوز قابل بحث است (۲۵).

از نقاط قوت مهم مطالعه به طراحی متقاطع آن و

اروند و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (کد ثبت: B-91/001) انجام شد. نویسندگان این مقاله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و واحد بین الملل اروند به جهت تأمین هزینه های مالی این پژوهش کمال تشکر را دارد.

کاهش در مقایسه با شیرگاو معنی دار نبود. تغییر قابل توجهی نیز در سایر متغیرها دیده نشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در سال ۱۳۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و با همکاری واحد بین الملل

References

1. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010; 24(6): 733-45.
2. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of congestive heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(1): 60-7.
3. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(12): 1780-4.
4. Scivo R, Vasile M, Müller-Ladner U, Neumann E, Valesini G. Rheumatic diseases and obesity: adipocytokines as potential comorbidity biomarkers for cardiovascular diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 808125.
5. Fagerer N, Kullich W. [Adipocytokines in rheumatoid arthritis and obesity]. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160(15-16): 391-8.
6. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004; 350(25): 2591-602.
7. Gautam R, Jachak SM. Recent developments in anti-inflammatory natural products. *Med Res Rev*. 2009; 29(5): 767-820.
8. Steinberg FM. Soybeans or soymilk: does it make a difference for cardiovascular protection? Does it even matter?. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(4): 927-8.
9. 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.
10. Reinwald S, Akabas SR, Weaver CM. Whole versus the piecemeal approach to evaluating soy. *J Nutr*. 2010; 140(12): 2335S-43S.
11. Mohammad-Shahi M, Haidari F, Rashidi B, Saei AA, Mahboob S, Rashidi MR. Comparison of the effects of genistein and daidzein with dexamethasone and soy protein on rheumatoid arthritis in rats. *BioImpacts* 2011; 1(3): 161-70.
12. Mohammad Shahi M, Rashidi MR, Mahboob S, Haidari F, Rashidi B, Hanaee J. Protective effect of soy protein on collagen-induced arthritis in rat. *Rheumatol Int*. 2012; 32(8): 2407-14.
13. 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.
14. Cooke PS, Selvaraj V, Yellayi S. Genistein, estrogen receptors, and the acquired immune response. *J Nutr*. 2006; 136(3): 704-8.
15. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H, Jin F, Zheng W. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr*. 2003; 133(9): 2874-8.
16. Charles C, Yuskavage J, Carlson O, John M, Tagalicud AS, Maggio M, Muller DC, Egan J, Basaria S. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 2009; 16(2): 395-400.
17. Azadbakht L, Esmailzadeh A. A cross-over trial on soy intake and serum leptin levels in women with metabolic syndrome. *J Res Med Sci*. 2010; 15(6): 317-23.
18. 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.
19. 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.
20. Miraghajani MS, Esmailzadeh A, Najafabadi MM, Mirlohi M, Azadbakht L. Soy milk consumption,

- inflammation, coagulation, and oxidative stress among type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(10): 1981-5.
21. Dong JY, Wang P, He K, Qin LQ. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2011; 18(11): 1256-62.
 22. Cutolo M, Brizzolara R, Atzeni F, Capellino S, Straub RH, Puttini PCS. The immunomodulatory effects of estrogens. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1193(1): 36-42.
 23. Rando G, Ramachandran B, Rebecchi M, Ciana P, Maggi A. Differential effect of pure isoflavones and soymilk on estrogen receptor activity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 237(3): 288-97.
 24. Fatehi M, Jafarzadeh M, Fatehi-Hassanabad Z, Gholamnezhad Z. The effects of genistein, a tyrosine kinase inhibitor on acute and chronic inflammation in diabetic mice. *DARU J Pharm Sci*. 2006; 14(1): 6-10.
 25. Chen X, Lu J, Bao J, Guo J, Shi J, Wang Y. Adiponectin: a biomarker for rheumatoid arthritis?. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013; 24(1): 83-9.
 26. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung C, Gebretsadik T, Shintani A, Pincus T, Stein CM. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(7): 1906-14.
 27. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 114(1): 97-102.
 28. Phipps WR, Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Kurzer MS. Lack of effect of isoflavonic phytoestrogen intake on leptin concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2001; 75(6): 1059-64.
 29. Llana P, González C, Fernandez-Iñarrea J, Alonso A, Diaz F, Arnott I, Ferrer-Barriendos J. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine*. 2011; 18(4): 245-50.
 30. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(9): 1198-201.
 31. Pascual-Teresa S, Hallund J, Talbot D, Schroot J, Williams CM, Bugel S, Cassidy A. Absorption of isoflavones in humans: effects of food matrix and processing. *J Nutr Biochem*. 2006; 17(4): 257-64.
 32. Franke AA, Ashburn LA, Kakazu K, Suzuki S, Wilkens LR, Halm BM. Apparent bioavailability of isoflavones after intake of liquid and solid soya foods. *Br J Nutr*. 2009; 102(8): 1203-10.
 33. Nielsen ILF, Williamson G. Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr Cancer*. 2007; 57(1): 1-10.

A Comparison of the Effects of Soy Milk and Cow's Milk Consumption on Cardiovascular Indices and Adipocytokines Among Overweight Women with Rheumatoid Arthritis

Razieh Choghakhori,

Msc student of Nutrition, Department of Nutrition, Arvand International Division of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Majid Mohammadshahi,

Associate professor, Department of Nutrition, Hyperlipidemia Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Karim Mowla,

Associate professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Mehdi Zarei,

Associate professor, Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Fatemeh Haidari ,

Associate professor, Department of Nutrition, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Received:05/06/2014, Revised:04/08/2014, Accepted:09/10/2014

Corresponding author:

Fatemeh Haidari,

This study was financially supported by Arvand International Division of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

E-mail: haidari58@gmail.com

Abstract

Background and purpose : Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory disorder which leads to an increase in casualties caused by cardiovascular disease (CVD). Adipocytokines and hs-CRP play a main role in pathophysiology of RA and CVD. Soy foods and phytoestrogens have anti-inflammatory properties. So, this study was designed to determine the effects of soy milk consumption comparing with cow's milk consumption on anthropometric indicators, blood pressure (BP), hs-CRP, adiponectin and leptin among patients suffering from RA.

Material and methods: This randomized, crossover clinical trial was conducted on 30 patients. This study had two intervention periods, each lasted 4-weeks. Subjects were divided in two groups of consuming soy milk (one glass per day) and cow's milk (one glass per day). The wash-out period was two weeks. Variables were measured before and after of each intervention.

Results: Soy milk consumption resulted a significant reduction in hs-CRP levels (percent change: -13.81 ± 5.39 vs. $9.21 \pm 6.33\%$; $P < 0.008$). Serum levels of adiponectin decreased in soy milk group (baseline: 38.39 ± 2 , end: 30.71 ± 1.9 ; $P < 0.01$). However, this reduction was not significant comparing with cow's milk ($p = 0.096$). We have not seen any significant differences in leptin levels, weight and BP between two interventional periods ($p > 0.05$).

Conclusion: Soy milk consumption for 4 weeks could decrease serum levels of hs-CRP, and had no significant effects on other variables in patients suffering from RA.

Key Words: Soy, hs-CRP, Adiponectin, Weight, Cardiovascular disease, Rheumatoid arthritis