

# Wpływ produktów i preparatów z soi na problemy zdrowotne kobiet w okresie menopauzy w świetle randomizowanych badań klinicznych

(część 2.)

*The effects of soy products and preparations on health issues of menopausal women in the light of randomized clinical studies (part 2)*

Wiesław M. Kanadys

*Deficyt endogennych estrogenów i towarzyszące mu zmiany morfologiczne, metaboliczne i funkcjonalne mogą być przynajmniej częściowo odpowiedzialne za wzrost częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych, szczególnie choroby niedokrwiennej serca (IHD) i incydentów mózgowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie. Niższe wskaźniki zachorowalności i umieralności na IHD u kobiet japońskich w porównaniu z kobietami amerykańskimi (~8-krotnie niższe w grupie kobiet w wieku 40–69 lat) pozwalają na postawienie hipotezy o ochronnym działaniu na układ krążenia tradycyjnej diety bogatsojowej. Dane z badań obserwacyjnych, potwierdzone wynikami badań podstawowych, sugerują rolę substytucji sojowej w prewencji pierwotnej i wtórnej IHD. Celem pracy jest krytyczny przegląd badań randomizowanych, zaślepionych, kontrolowanych z użyciem placebo, poświęconych efektom działania diety bogatsojowej lub preparatów pochodzenia sojowego (białko sojowe i/lub izoflawony) na gospodarkę lipidową, reaktywność naczyń i czynniki promiażdżycowe (lipoproteina (a), proces zapalny/białko C-reaktywne, peroksydacja lipidów, homocysteina). Wyniki badań są niejednoznaczne, często sprzeczne; w większości z nich nie wykazano różnic statystycznie istotnych w porównaniu z grupą kontrolną.*

*Słowa kluczowe: menopauza, soja, izoflawony, randomizowane badania kliniczne*

*(Przegląd Menopauzalny 2005; 4: 38–46)*

Poradnia Ginekologiczno-Położnicza NZOZ Specjalistyka „Czechów” Sp. z o.o. w Lublinie;  
kierownik Poradni: lek. Danuta Loch-Kruk



Deficyt endogennych estrogenów i towarzyszące mu zmiany morfologiczne, metaboliczne i funkcjonalne mogą być przynajmniej częściowo odpowiedzialne za wzrost częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych, szczególnie choroby niedokrwiennej serca (IHD) i incydentów mózgowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie [1, 2].

Najczęstszą przyczyną IHD jest miażdżycza naczyń, a obserwowane po menopauzie zmiany mogą zapoczątkować ten proces [3]. W okresie pomenopauzalnym występuje: (a) wzrost osoczowego stężenia triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i lipoproteiny (a) przy równoczesnym obniżeniu cholesterolu HDL (lipoproteiny o dużej gęstości); (b) zmniejszenie odpowiedzi trzustki na glukozę, wzrost stężenia i półtrwania insuliny, i zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę; (c) wzrost stężenia fibrynogenu, czynnika VII i inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-I) oraz obniżenie stężenia tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA); (d) zaburzenie funkcji naczyń; (e) wzrost centralnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej; (f) wzrost tętniczego ciśnienia krwi [4–8].

IHD jest aktualnie najczęstszą przyczyną zgonów w krajach rozwiniętych, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [9]. Zapadalność na IHD jest wyraźniej zależna od wieku u kobiet niż u mężczyzn: kobiety są zwykle o 10 lat starsze, kiedy manifestują się objawy wieńcowe, a zawał serca występuje aż 20 lat później. 1 na 8–9 Amerykanek w wieku 45–64 lat ma kliniczne objawy IHD i wzrasta do 1 na 3 u kobiet starszych powyżej 65. roku życia [10].

Niższe wskaźniki zachorowalności i umieralności na IHD u kobiet japońskich w porównaniu z amerykańskimi (~8-krotnie niższe w grupie kobiet w wieku 40–69 lat) pozwalają na postawienie hipotezy o działaniu ochronnym tradycyjnej diety bogatosojowej na układ sercowo-naczyniowy [11]. Dane z badań obserwacyjnych, potwierdzone wynikami badań podstawowych, sugerują istotną rolę substytucji sojowej w prewencji pierwotnej i wtórnej IHD [12–14].

## Wpływ soi na gospodarkę lipidową

W okresie pomenopauzalnym profil lipidowy zmienia się na aterosenny, z czym wiąże się stopniowy wzrost ryzyka IHD. Wzbogacanie diety produktami sojowymi, dodawanie do pokarmów izolowanego białka sojowego lub przyjmowanie wyciągów z soi, zawierających izoflawony (Izof) może wyrównać lub zmniejszyć zaburzenia metaboliczne w zakresie lipidów. Opublikowana w 1995 r. przez Anderson, Johnstone i Cook-Newell metaanaliza [15], obejmująca 38 badań kontrolowanych wykazała, że przyjmowanie 25–50 g białka sojowego powoduje znaczne obniżenie stężenia TC o 9,3%, LDL-C o 12,9% i TG o 10,5% z tendencją do zwiększania HDL-C. Stopień redukcji był zależny od wyjściowego poziomu TC.

Późniejsze badania odnotowały mniejszy wpływ lub żaden na gospodarkę lipidową. Ostatnio opublikowana metaanaliza Zhan i Ho [16] wykazała, że podaż białka sojowego z Izof była związana ze zmiennym obniżeniem TC o 3,8%, LDL-C o 5,2%, TG o 7,3% i zmiennym wzrostem HDL-C o 3,0%. Redukcja TC i LDL-C była większa u mężczyzn niż u kobiet.

Przegląd badań randomizowanych zaślepionych, kontrolowanych za pomocą *placebo* lub komparatora (*randomized controlled trial*; RCT), będących przedmiotem naszej analizy przedstawiono w tab. I [17–42]. W badaniach opartych na diecie wzbogaconej produktami sojowymi (śruta, tofu, miso, tempeh) nie stwierdzono istotnych zmian w profilu lipidowym w porównaniu z grupą kontrolną [17, 29].

Dane z badań analizujących wpływ izolowanego białka sojowego nie są zgodne. Wiele badań wykazało istotny wpływ na redukcję poziomu TC, w porównaniu z grupą kontrolną [20, 25, 30, 32, 34], jednak większość notowała brak wpływu [18, 23–27, 35–40, 42]. Podobne wyniki dotyczą zmiany stężenia LDL-C – istotne obniżenie [18, 20, 24, 25, 30, 32, 34, 36], brak wpływu [23, 26, 27, 35, 37–40, 42]; TG – brak wpływu [18, 20, 23–25, 27, 30, 32, 34, 35, 37–40, 42] z wyjątkiem dwóch badań wykazujących istotne obniżenie [26, 36]; HDL-C – brak wpływu [20, 23–27, 30, 32, 34–40, 42] z wyjątkiem jednego badania wykazującego istotny wzrost [18].

Nie wykazano istotnego wpływu standaryzowanego wyciągu z soi na profil lipidowy, w porównaniu z *placebo* [21, 22, 28, 33, 41].

Uzyskane wyniki nie są zależne od stosowanej dawki białka sojowego lub Izof, czasu trwania obserwacji. Należy podkreślić, że w większości badań obserwuje się korzystny wpływ produktów i preparatów z soi na gospodarkę lipidową, kiedy analizuje się jej zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Należy jednak wziąć także pod uwagę wpływ na poziom lipidów białka kazeinowego, często stosowanego w badaniach jako *x*. Nadal nie jest jasne, czy ewentualny wpływ białka sojowego na gospodarkę lipidową jest spowodowany składem aminokwasowym, niebiałkowym składnikiem, jakim są Izof, czy też kombinacją tych czynników.

## Wpływ soi na reaktywność naczyń

Prawidłowa czynność naczyń ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu zmianom niedokrwinnym w narządach końcowych, zaopatrywanych przez poszczególne tętnice [43]. Napięcie naczynioruchowe podlega obniżeniu wraz z wiekiem u mężczyzn i kobiet, a w szczególności obniża się istotnie u kobiet po menopauzie [44, 45].

Funkcja tętnic oceniana jest w dwóch aspektach: rozszerzenie naczyń zależne od śródbłonna i układowa podatność tętnic.



Ocena efektu naczyniorozkurczowego zależnego od śródbłonna opiera się na:

- (a) badaniu reakcji śródbłonna na perfuzję acetylocholino,
- (b) metodzie *Flow-Mediated Dilatation* (FMD) – zmiana średnicy tętnicy ramiennej przed i po niedokrwieniu (redukcja przepływu za pomocą mankieta pneumatycznego).

Podatność naczyniowa (sprężystość naczyniowa) (ang. *systemic arterial compliance*, SOC) określana jest jako zdolność tętnic do zmiany swojej objętości (rozszerzenie lub zwężenie naczynia), związanej ze skurczem i rozkurczem serca. Zależna jest od składowych ściany naczyniowej, takich jak elastyna, proteoglikany, komórki mięśni gładkich. Ocena SOC opiera się na pomiarze:

- (a) prędkości fali tętna (ang. *pulse wave velocity*, PWV),
- (b) rozszerzenia naczynia niezależnego od śródbłonna, indukowanego nitrogliceryną (ang. *nitroglycerin-induced dilatation*, NID).

Wyniki badań randomizowanych, dotyczących wpływu preparatów z soi na czynność naczyń u kobiet w menopauzie są niejednoznaczne.

Cuevas i wsp. [38] porównując efekt działania izolowanego białka sojowego (80 mg Izof/d) i *placebo* (kazeina) na funkcję śródbłonna stwierdzili istotny wzrost FMD w grupie interwencyjnej w porównaniu z wartościami wyjściowymi ( $9,4 \pm 1,8\%$  vs  $5,3 \pm 1,2\%$ ;  $p < 0,05$ ) i w porównaniu z *placebo* ( $9,4 \pm 1,8\%$  vs  $4,9 \pm 1,5\%$ ;  $p < 0,033$ ). W fazie *placebo* nie zanotowali zmian FMD. NID pozostawało nie zmienione w czasie badania.

Potwierdza to również badanie Squadrito i wsp. [33], którzy stosując standaryzowany wyciąg z soi (54 mg genisteiny/d) i *placebo* wykazali znamienne wzrost FMD w porównaniu z wartościami wyjściowymi ( $3,9 \pm 0,8$  mm vs  $4,4 \pm 0,7$  mm;  $p < 0,01$ ) i w porównaniu z *placebo* ( $4,4 \pm 0,7$  mm vs  $4,1 \pm 1,1$  mm;  $p < 0,05$ ). Podawanie genisteiny lub *placebo* nie wykazało żadnego wpływu na NID.

Steinberg i wsp. [37] oceniali czynność naczyniową w trzech grupach interwencyjnych: izolowane białko z soi (107 mg Izof/d), izolowane białko z soi (<2 mg Izof/d) i kazeina (kontrola). Autorzy nie zanotowali istotnych różnic w FMD między grupami; w porównaniu z wartościami wyjściowymi zmiany mieściły się w 5%. NID wzrastało istotnie o 16–18% ( $p < 0,05$ ) w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy braku różnic między grupami ( $p = 0,31$ ). Szczytowa prędkość przepływu (PFV) była istotnie niższa (37%;  $p = 0,03$ ) w grupie soi z Izof niż w grupie kontrolnej.

Nestel i wsp. [46] po podaniu standaryzowanego wyciągu z soi (80 mg Izof/d) lub *placebo* odnotowali  $25,7 \pm 31,8\%$  ( $p = 0,0112$ ) poprawę SAC w grupie leczniczej, w porównaniu z *placebo*.

Teede i wsp. [26] stosując losowo izolowane białko sojowe (118 mg Izof/d) lub *placebo* (kazeina) nie wykazali istotnych zmian FMD u kobiet, przy równocześnie

obserwowanej znamiennej redukcji u mężczyzn ( $p < 0,05$ ). Odnotowali statystycznie istotną poprawę PWV w grupie aktywnej ( $-0,7 \pm 0,2$  m/s;  $p = 0,02$ ).

Natomiast Hale i wsp. [47] w krótkoterminowym badaniu (2 tyg.) porównywali efekt działania standaryzowanego wyciągu z soi (80 mg Izof/d) i *placebo* i nie odnotowali żadnych różnic między grupami w związku ze zmianami FMD lub NID.

Również Blum i wsp. [35] podając losowo izolowane białko sojowe (85 mg Izof/d) lub *placebo* (kazeina) nie stwierdzili istotnej zmiany FMD ( $3,94 \pm 0,79$  mm vs  $4,13 \pm 0,74$  mm;  $p = 0,37$ ), podobnie jak Simons i wsp. [21], którzy też nie wykazali różnic między grupą badawczą (standaryzowany wyciąg z soi zawierający 80 mg Izof/d) a *placebo* w FMD ( $4,1 \pm 0,7\%$  vs  $3,3 \pm 0,7\%$ ;  $p > 0,4$ ) i ( $13,7 \pm 1,2\%$  vs  $15,9 \pm 1,3\%$ ;  $p > 0,1$ ).

Squadrito i wsp. [33] oceniając wpływ genisteiny w dawce 54 mg/d na biochemiczne markery funkcji śródbłonna wykazali znamienne wzrost stężenia tlenu azotu (NO) w porównaniu z wartościami wyjściowymi ( $22$   $\mu\text{mol/l}$  vs  $41$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ) i w porównaniu z *placebo* ( $22$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,01$ ) oraz istotne obniżenie poziomu endoteliny-1 (ET-1) w porównaniu z wartościami wyjściowymi ( $14$  pg/ml vs  $7 \pm 1$  pg/ml;  $p < 0,001$ ) i w porównaniu z *placebo* ( $-5$  pg/ml;  $p < 0,01$ ). Jakkolwiek Steinberg i wsp. [37] stosując białko sojowe z 107 mg Izof/d, białko sojowe bez Izof i kazeinę nie zaobserwowali istotnych różnic w stężeniu NO ( $\mu\text{mol/l}$ ) między grupami (33,7, 31,5, 31,2, odpowiednio) i w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Podobnie stężenie ET-1 (pg/ml) nie różniło się między grupami (1,9, 2,1, 2,2, odpowiednio) i w grupach. Również Nikander i wsp. [48] podając Izof (58 mg/d) nie stwierdzili, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, różnic w stężeniu NO w grupie badanej ( $2,7$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,496$ ) i *placebo* ( $3,1$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p = 0,890$ ); brak różnic między grupami ( $p = 0,542$ ).

Nie ma również jasności co do wpływu soi na kształtowanie się ciśnienia tętniczego krwi u kobiet w menopauzie. Zdaniem Teede i wsp. [26] podawanie izolowanego białka sojowego (118 mg Izof/d) znamienne redukuje ciśnienie skurczowe ( $\sim 9$  mmHg,  $p < 0,05$ ) i rozkurczowe ( $\sim 6$  mmHg,  $p < 0,05$ ). Po wzięciu poprawki na *placebo* obniżenie to wyniosło odpowiednio  $\sim 6$  mm Hg i  $\sim 4$  mm Hg.

Według Kreijkamp-Kaspers i wsp. [49] stosowanie izolowanego białka z soi (99 mg Izof/d) lub *placebo* powoduje obniżenie się ciśnienia skurczowego o 4,3 mmHg ( $p = 0,04$ ) i ciśnienia rozkurczowego o 2,0 mmHg ( $p = 0,15$ ) w grupie interwencyjnej.

Washburn i wsp. [20] podając *placebo* (węglowodany), izolowane białko sojowe (34 mg Izof/d) w jednej lub w dwóch równych dawkach nie stwierdzili istotnych różnic w wartości ciśnienia skurczowego między poszczególnymi grupami, jednak zanotowali istotnie niższe ciśnienie rozkurczowe w grupie z dawką podwójną w porównaniu z *placebo* ( $-4,9$  mmHg;  $p < 0,01$ ).



Z drugiej strony, większość badaczy wskazuje na brak istotnego wpływu soi na ciśnienie skurczowe i rozkurczowe u zdrowych kobiet po menopauzie, bez względu na stosowany preparat sojowy i zawartą w nim dawkę Izof: Chiechi i wsp. [29] – dieta bogatosojowa (20–30 mg Izof/d), Goodman-Gruen i Kritz-Silverstein [50] – dieta bogatosojowa (<1 mg lub ≥ 1 mg genisteiny/d), Han i wsp. [30] – izolowane białko sojowe (100 mg Izof/d), Jenkins i wsp. [32] – izolowane białko sojowe (73 mg Izof/d), Cuevas i wsp. [38] – izolowane białko sojowe (80 mg Izof/d), Simons i wsp. [21] – standaryzowany wyciąg z soi (80 mg Izof/d), Squadrito i wsp. [33] – standaryzowany wyciąg z soi (54 mg genisteiny/d), Nestel i wsp. [46] – standaryzowany wyciąg z soi (40 mg lub 80 mg Izof/d), Hale i wsp. [47] – standaryzowany wyciąg sojowy (80 mg Izof/d).

## Soja a czynniki promiażdżycowe

W ostatnim okresie wykazano, że na częstość IHD, oprócz szeroko przyjętych czynników ryzyka, takich jak np. zmiany w profilu lipidowym, a szczególnie podwyższone stężenie LDL-C we krwi, nadciśnienie, wpływają inne czynniki, wśród nich lipoproteina (a), czynniki prozapalne, peroksydacja lipidów, homocysteina [51].

Dysponujemy jedynie nielicznymi doniesieniami dotyczącymi zależności pomiędzy stosowaniem preparatów sojowych a reakcją ww. czynników.

## Lipoproteina (a)

Teede i wsp. [26] odnotowali znamienny wzrost lipoproteiny (a) [Lp(a)] w grupie aktywnej (izolowane białko sojowe z 118 mg Izof/d) w porównaniu z wartościami wyjściowymi (42 mg/l;  $p=0,006$ ) i w porównaniu z *placebo* (kazeina) (42 mg/l vs 4 mg/l;  $p<0,05$ ). Również Puskas i wsp. [52] stosując izolowane białko z soi (96,2 mg Izof/d) stwierdzili istotny wzrost Lp(a) w odniesieniu do wartości wyjściowych (57,2 g/l;  $p<0,05$ ), przy braku statystycznej istotności w porównaniu z *placebo* (57,2 g/l vs 13,6 g/l;  $p=0,212$ ). Kreijkamp-Kaspers i wsp. [42] wykazali wzrost Lp(a), jednak różnica była statystycznie nieistotna (30 mg/l;  $p=0,14$ ) w grupie z izolowanym białkiem z soi (99 mg Izof/d); w grupie *placebo* (kazeina) poziom Lp(a) pozostawał stały.

Jednak większość opublikowanych badań wykazywało statystycznie nieistotną, nieznaczną zmianę poziomu Lp (a) pod wpływem preparatów z soi w stosunku do wartości wyjściowych, jak i w porównaniu z grupą kontrolną (*placebo* lub komparator) [21, 24, 27, 32, 53, 54].

## Czynniki prozapalne

Wiadomo, że nie tylko zaburzenia lipidowe determinują rozwój miażdżycy. Przewlekły, nieswoisty proces

zapalny, toczący się w ścianie naczyniowej inicjuje powstawanie i progresję zmian miażdżycowych [55]. Wyznacznikiem takiego procesu jest stężenie białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) [56].

Ocena wpływu soi na proces zapalny/stężenie CRP w badaniu Teede i wsp. [57] wykazała znamienny wzrost stężenia CRP w stosunku do wartości wyjściowych w grupie przyjmujących izolowane białko sojowe z 118 mg Izof/d (0,42 U/ml;  $p<0,05$ ) i w grupie *placebo* (0,48 U/ml;  $p<0,05$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ( $p=0,5$ ).

Jenkins i wsp. [58] nie zanotowali istotnych zmian stężenia CRP w odniesieniu do wartości wyjściowych w poszczególnych fazach badawczych (kontrola – 0,7 mg/l; dieta sojowa z podażą 10 mg Izof/d – 0,7 mg/l; dieta sojowa z podażą 73 mg Izof/d – 1,7 mg/l), jak i między fazami. Równocześnie autorzy badali wpływ soi na stężenie amyloidu A (ang. *serum amyloid A*, SAA) i czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) nie wykazując istotnych zmian w ich stężeniu. Wartość interleukiny-6 (ang. *interleukin-6*, IL-6) była znamienne wyższa w fazie diety sojowej z wysoką podażą Izof w porównaniu z fazą kontrolną (0,72 pg/ml vs 0,34 pg/ml;  $p=0,013$ ) i fazą diety sojowej z niską podażą Izof (0,72 pg/ml vs 0,38 pg/ml;  $p=0,048$ ) [58].

W badaniu Nikandera i wsp. [48] bezwzględna zmiana stężenia CRP pod wpływem standaryzowanego wyciągu z soi (114 mg Izof/d) była nieznaczną (-0,07 mg/l;  $p=0,779$ ), podobnie w grupie kontrolnej (-0,005 mg/l;  $p=0,322$ ); nieistotna różnica pomiędzy grupami ( $p=0,48$ ). Autorzy badając również poziom selektyny E (ang. *E-selectin*) stwierdzili obniżenie się jej stężenia o 2,9 ng/ml w stosunku do wyjściowego równego 45,4 ng/ml ( $p=0,031$ ) w grupie aktywnej i o 1,3 ng/ml w stosunku do wyjściowego ( $p=0,023$ ) w grupie *placebo*; brak różnic między grupami ( $p=0,894$ ).

Steinberg i wsp. [37] stosując białko sojowe wzbogacone 107 mg Izof/d, białko sojowe bez Izof i kazeinę (kontrola) nie odnotowali istotnych różnic w stężeniu cząsteczek adhezyjnych: E-selectin, VCAM-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule*) i ICAM-1 (ang. *intercellular cell adhesion molecule*).

## Peroksydacja lipoprotein krwi

Aterogenne działanie zmodyfikowanych oksydacyjnie LDL polega na pobudzaniu komórek śródbłonna do zwiększonej syntezy i wydzielania cytokin (interleukina-1) i czynników stymulujących kolonie granulocytarne i makrofagowe (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) oraz wywieraniu działania chemotaktycznego w stosunku do krążących monocytów [59].

Jenkins i wsp. [32] badali właściwości antyoksydacyjne soi wobec peroksydacji LDL wywołanej jonami miedzi i mierzonej przy pomocy skoniugowanych die-



nów i stwierdzili wysoce znamienne spadki intensywności nadtlęniania LDL w fazie diety sojowej z 73 mg Izof/d ( $p<0,01$ ) i w fazie diety sojowej z 10 mg Izof/d ( $p<0,01$ ), w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Odmienne są jednak wyniki badania Steinberga i wsp. [37], którzy również oceniali peroksydację LDL przy pomocy skoniugowanych dienów. Autorzy odnotowali brak znamienych różnic między grupami przyjmujących białko sojowe wzbogacone 107 mg Izof/d, białko sojowe bez Izof i kazeinę w wartościach bezwzględnych markera, jak i w wymaganym czasie (tzw. *lag time*), w którym zużywają się antyoksydanty zawarte w LDL (danych nie wykazano).

Również Hodgson i wsp. [60] nie potwierdzili antyoksydacyjnego działania białka sojowego z Izof (55 mg/d), ocenianego przy pomocy F2-izoprostanu, biomarkera *in vivo* peroksydacji LDL.

Swain i wsp. [61] badali całkowity stan antyoksydacyjny osocza, opierając się na metodzie oceniającej zdolność antyoksydantów do hamowania oksydacji ABTS (ang. *2,2'-azino-di-(3-ethylbenzthiazoline sulfonate)* do ABTS<sup>+</sup> przez metmioglobinę (peroksydaza). Wykazali oni, że przyjmowanie białka sojowego z wysoką zawartością Izof, jak i bez soi, i kazeiny nie wpływa na poziom antyoksydantów całkowitych w osoczu.

## Homocysteina

Podwyższony poziom homocysteiny w wyniku genetycznie uwarunkowanego defektu enzymów szlaku

przemian homocysteiny, niedoboru witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego oraz procesów starzenia się wywiera efekt promiażdżycowy poprzez uszkodzenie śródbłonka, proliferację mięśniówki gładkiej naczyń, aktywację układu krzepnięcia i nasilenie peroksydacji LDL [62].

Puska i wsp. [52] zanotowali obniżenie stężenia całkowitej homocysteiny (ang. *total homocysteine*, tHcy) o 0,32  $\mu\text{mol/l}$  w grupie aktywnej (izolowane białko soi z 96,2 mg Izof/d) i wzrost o 1,42  $\mu\text{mol/l}$  w grupie *placebo* w odniesieniu do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie znamienna ( $p<0,001$ ). Również Tonstad i wsp. [54] wykazali istotną różnicę pomiędzy zmianą (różnica wartości końcowych a wyjściowych) stężenia tHcy w grupach stosujących izolowane białko sojowe z 111–185 mg Izof/d a kazeinę (-0,8  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,005$ ). Jakkolwiek obniżenie tHcy w grupach z białkiem sojowym było nieistotne.

Hermansen i wsp. [53] stwierdzili istotnie niższy poziom tHcy w grupie z izolowanym białkiem sojowym (>165 mg Izof/d) w porównaniu z grupą kontrolną (11,6  $\mu\text{mol/l}$  vs 12,7  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0,004$ ). Jednak zanotowali wzrost stężenia tHcy w obu grupach w odniesieniu do wartości wyjściowych.

Jenkins i wsp. [32] obserwowali istotną redukcję stężenia tHcy (-0,8  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,05$ ) w czasie fazy z białkiem sojowym o niskiej zawartości Izof (10 mg/d) i nieistotną redukcję tHcy (-0,6  $\mu\text{mol/l}$ ) w fazie z wysoką zawartością Izof (73 mg/d). Obniżenie w fazach interwencyjnych było istotnie niższe w porównaniu z fazą kontrolną ( $p=0,04$ ), w której stwierdzili wzrost tHcy o 0,4  $\mu\text{mol/l}$ .

Tab. I. Wpływ soi na profil lipidowy – przegląd randomizowanych badań klinicznych, układ badań chronologiczny

Badanie: Terapia (dawka izoflawonów/d)	Badana populacja	Okres badania	Wyniki*
Murkies i wsp. (1995) [17] dieta wzbogacona soja – 45 g (brak danych) vs <i>placebo</i>	58 kobiet 30–70 lat	12. tyg.	TC: ↓ 4,4 w grupie diety bogatosojowej, ↓ w <i>placebo</i> , HDL-C: ↓ 2,9, ↓ 2,4, odpowiednio. TG: ↓ 1,9, ↑ 3,7, odpowiednio
Baum i wsp. (1998) [18] izolowane białko – 40 g (90 mg) vs izolowane białko – 40 g (56 mg) vs <i>placebo</i> (dieta niskotłuszczowa wg NCEP)	66 kobiet† 49–83 lata	24 tyg.	TC: ↓ 5,2 w grupie IBS <sub>90</sub> , ↓ 5,9 w IBS <sub>56</sub> , ↓ 2,9 w <i>placebo</i> , HDL-C: ↑ 2,9, ↑ 6,0, ↓ 4,3, odpowiednio: statystycznie istotna różnica między IBS <sub>90</sub> ( $p=0,03$ ) i IBS <sub>56</sub> ( $p=0,01$ ) a <i>placebo</i> . LDL-C: ↓ 7,5, ↓ 8,8, ↓ 2,1, odpowiednio: statystycznie istotna różnica między IBS <sub>90</sub> ( $p=0,04$ ) i IBS <sub>56</sub> ( $p=0,03$ ) a <i>placebo</i> . TG: 0,0, ↓ 8,5, ↑ 0,6 odpowiednio
Hodgson i wsp. (1988) [19] standaryzowany wyciąg (55 mg) vs <i>placebo</i>	13 kobiet i 46 mężczyzn 36–69 lat	8 tyg.	TC: ↓ 1,1 w grupie SW, 0,0 w <i>placebo</i> . HDL-C: ↓ 1,9, ↓ 0,8, odpowiednio. LDL-C: ↓ 0,3, ↑ 3,0, odpowiednio. TG: ↓ 1,1, ↓ 6,3, odpowiednio
Washburn i wsp. (1999) [20] ‡ izolowane białko – 20 g (34 mg) – jedna dawka vs izolowane białko – 20 g (34 mg) – dwie dawki vs <i>placebo</i>	51 kobiet 45–55 lat	6 tyg.	TC: ↓ 5,9 w grupie IBS <sub>II dawki</sub> , ↓ 4,5 w IBS <sub>I dawka</sub> , ↑ 0,1 w <i>placebo</i> ; statystycznie istotna różnica między grupami interwencyjnymi a <i>placebo</i> ( $p<0,005$ ). HDL-C: ↓ 4,9, ↓ 2,0, ↓ 2,9, odpowiednio. LDL-C: ↓ 8,0, ↓ 5,9, ↓ 1,2, odpowiednio; statystycznie istotna różnica między grupami interwencyjnymi a <i>placebo</i> ( $p<0,005$ ). TG: ↑ 7,5, ↓ 2,0, ↑ 9,2, odpowiednio



cd. tab. I.

Simons i wsp. (2000) [21] ‡ standaryzowany wyciąg (80 mg) <i>vs placebo</i>	20 kobiet 50–70 lat	8 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 7,0 w grupie SW, ↓ 5,8 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 6,5, ↓ 5,6, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 8,4, ↓ 6,3, odpowiednio. <b>TG:</b> 0,0, ↓ 4,5, odpowiednio
Upmalis i wsp. (2000) [22] standaryzowany wyciąg (50 mg) <i>vs placebo</i>	177 kobiet 54,8 lat	12 tyg.	<b>TC, HDL-C, LDL-C, TG:</b> brak istotnych zmian w grupie SW i <i>placebo</i> w porównaniu z wartościami wyjściowymi (brak danych)
Vigna i wsp. (2000) [23] izolowane białko – 60 g (76 mg) <i>vs placebo</i>	104 kobiety 53,3 lat	12 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 0,42 mmol/l (p<0,05) w grupie IBS, ↓ 0,40 mmol/l (p<0,05) w <i>placebo</i> . <b>LDL-C:</b> ↓ 0,35 mmol/l (p<0,05), ↓ 0,31 mmol/l (p<0,05), odpowiednio <b>HDL-C, TG:</b> brak istotnych zmian w grupach (brak danych)
Wangen i wsp. (2000) [24] ‡ izolowane białko – 85 g (132 mg) <i>vs</i> izolowane białko – 85 g (65 mg) <i>vs</i> izolowane białko – 85 g (7,1 mg) (kontrola)	18 kobiet † 45–70 lat	12 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 11,2 w grupie IBS <sub>132</sub> , ↓ 10,1 w IBS <sub>65</sub> , ↓ 8,3 w kontrolnej. <b>HDL-C:</b> ↑ 0,7, ↑ 2,2, ↓ 0,7, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 14,7, ↓ 13,6, ↓ 8,8, odpowiednio; istotna statystycznie różnica między grupami IBS <sub>132</sub> i IBS <sub>65</sub> a kontrolną (p=0,01). <b>TG:</b> ↑ 16,4, ↑ 16,4, ↑ 20,5, odpowiednio
Gardner i wsp. (2001) [25] izolowane białko – 45 g (80 mg) <i>vs</i> izolowane białko – 45 g (<3 mg) <i>vs placebo</i>	94 kobiety † 59,6 lat	12 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 3,4 w grupie IBS <sub>80</sub> , 0,0 w IBS <sub>&lt;3</sub> , ↓ 3,3 w <i>placebo</i> ; istotna statystycznie różnica między grupami IBS <sub>80</sub> a IBS <sub>&lt;3</sub> (p=0,03). <b>HDL-C:</b> ↑ 7,1, ↑ 6,7 i 0,0, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 10,3, ↓ 2,6, ↓ 7,5, odpowiednio; statystycznie istotna różnica między grupami IBS <sub>80</sub> a IBS <sub>&lt;3</sub> (p=0,005). <b>TG:</b> 0,0, 0,0, ↑ 7,7, odpowiednio
Teede i wsp. (2001) [26] izolowane białko – 40 g (118 mg) <i>vs placebo</i>	83 kobiety 96 mężczyzn 50–75 lat	3 mies.	<b>TC:</b> ↓ 9,3 w grupie IBS, ↓ 6,8 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 2,8, ↓ 7,3, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 10,8, ↓ 7,4, odpowiednio. <b>TG:</b> ↓ 15,8, ↓ 0,8, odpowiednio, istotna statystycznie różnica między grupami (p<0,05)
Dent i wsp. (2002) [27] izolowane białko – 40 g (80,4 mg) <i>vs</i> izolowane białko – 40 g (4,4 mg) <i>vs placebo</i>	69 kobiet 42–61 lat	24 tyg.	nieistotne różnice między grupami w poziomie <b>TC</b> (p=0,96), <b>TG</b> (p=0,90), <b>HDL-C</b> (p=0,99), <b>LDL-C</b> (p=0,76) (brak danych)
Dewell i wsp. (2002) [28] standaryzowany wyciąg (150 mg) <i>vs placebo</i>	36 kobiet † 64–83 lata	6 mies.	<b>TC:</b> ↓ 4,4 w grupie SW, ↑ 1,6 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 16,7, ↓ 16,7, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 1,8, ↑ 3,9, odpowiednio. <b>TG:</b> ↑ 50,0, 0,0, odpowiednio. § <b>TC:</b> ↓ 5,9, ↓ 4,8, odpowiednio. <b>TG:</b> ↑ 12,5, ↑ 7,7, odpowiednio.**
Chiechi i wsp. (2002) [29] †† dieta wzbogacona soją (20–30 mg) <i>vs</i> hormonalna terapia zastępcza ‡‡ <i>vs placebo</i>	187 kobiet 39–60 lat	6 mies.	<b>TC:</b> ↓ 3,7 w grupie diety bogatosojowej, ↓ 6,9 (p<0,05) w HTZ, ↓ 1,2 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 3,5, ↓ 10,6 (p<0,05), ↓ 6,6, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 3,8, ↓ 7,7 (p<0,05), ↑ 0,2, odpowiednio. <b>TG:</b> ↓ 2,8, ↓ 5,6, ↑ 3,6, odpowiednio
Hann i wsp. (2002) [30] izolowane białko – 151 g (100 mg) <i>vs placebo</i>	80 kobiet 45–55 lat	4 mies.	<b>TC:</b> ↓ 11,8 (p<0,01) w grupie IBS, ↑ 0,1 w <i>placebo</i> ; istotna różnica między grupami (p<0,001). <b>HDL-C:</b> ↑ 10,2 (p<0,005), ↑ 9,8 (p<0,005), odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 10,0 (p<0,001), ↑ 4,1, odpowiednio; istotna różnica między grupami (p<0,001). <b>TG:</b> ↑ 3,2 (p<0,05), ↑ 5,9 (p<0,05), odpowiednio
Uesugi i wsp. (2002) [31] standaryzowany wyciąg (61,8 mg) <i>vs placebo</i>	25 kobiet 40–62 lata	4 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 4,8 (p<0,05) w grupie SW, ↑ 1,4 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 1,7, ↑ 4,9, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 6,59 (p<0,05), ↑ 1,0, odpowiednio. <b>TG:</b> ↑ 11,9, ↓ 7,3, odpowiednio
Jenkins i wsp. (2002) [32] ‡ izolowane białko – 50 g (73 mg) <i>vs</i> izolowane białko – 50 g (10 mg) <i>vs placebo</i> (dieta niskotłuszczowa wg NCEP)	37 kobiet † i 37 mężczyzn † 62 lata	4 tyg.	<b>TC:</b> ↓ 6,5 w fazie IBS <sub>73</sub> , ↓ 6,9 w IBS <sub>10</sub> , ↓ 3,0 w <i>placebo</i> ; statystycznie istotna różnica między fazą IBS <sub>73</sub> (p=0,045) i IBS <sub>10</sub> (p=0,016) a fazą <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> ↓ 5,3, ↓ 3,8, ↓ 7,5, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↓ 9,0, ↓ 3,2, ↓ 3,4, odpowiednio; statystycznie istotna różnica między fazą IBS <sub>73</sub> (p=0,024) a <i>placebo</i> . <b>TG:</b> ↑ 4,1, ↓ 7,6, ↑ 5,6, odpowiednio
Squadrito i wsp. (2002) [33] standaryzowany wyciąg (54 mg genisteiny) <i>vs placebo</i>	60 kobiet 52–60 lat	6 mies.	<b>TC:</b> ↑ 3,8 w grupie SW, ↑ 1,9 w <i>placebo</i> . <b>HDL-C:</b> 0,0, ↑ 8,3, odpowiednio. <b>LDL-C:</b> ↑ 2,8, ↓ 2,6, odpowiednio. <b>TG:</b> ↑ 20,0, ↓ 5,9, odpowiednio



cd. tab. I.

Jayagopal i wsp. (2002) ‡ izolowane białko – 30 g (132 mg) vs placebo	32 kobiety §§ 62,5 lat	12 tyg.	TC: ↓ 4,07 w grupie IBS, ↑ 2,83 w placebo; statystycznie istotna różnica między grupami (p=0,004). HDL-C: ↑ 0,69, ↑ 1,29, odpowiednio. LDL-C: ↓ 7,09, ↑ 5,35, odpowiednio; statystycznie istotna różnica między grupami (p=0,001). TG: ↓ 1,58, ↑ 2,81, odpowiednio
Blum i wsp. (2003) [34] ‡ izolowane białko – 25 g (85 mg) vs placebo	24 kobiety † 55 lat	6 tyg.	TC: ↓ 21,0 (p=0,001) w grupie IBS, ↓ 21,7 (p=0,001) w grupie placebo; HDL-C: ↓ 1,9, ↑ 2,6, odpowiednio; LDL-C: ↓ 19,9 (p=0,001), ↓ 22,7 (p=0,001), odpowiednio; TG: ↑ 45,3 (p=0,04), ↑ 46,7 (p=0,04), odpowiednio
Dalais i wsp. (2003) [36] izolowane białko – 40 g (118 mg) vs placebo	106 kobiet 50–75 lat	3 mies.	TC: ↓ 13,2 w grupie IBS, ↓ 8,6 w placebo. HDL-C: ↓ 6,8, ↓ 14,0, odpowiednio. LDL-C: ↓ 14,8, ↓ 7,9, odpowiednio; istotna różnica między grupami (p<0,05). TG: ↓ 20,2, ↑ 5,0, odpowiednio; istotna różnica między grupami (p<0,005)
Steinerg i wsp. (2003) [37] ‡ izolowane białko – 25 g (107,7 mg) vs izolowane białko – 25 g (1,8 mg) vs placebo	28 kobiet 50 lat	6 tyg.	TC: ↓ 1,8 w grupie IBS <sub>107,7</sub> , ↑ 0,2 w IBS <sub>1,8</sub> , ↑ 1,8 w placebo. HDL-C: ↓ 3,9, 0,0, ↑ 3,9, odpowiednio. LDL-C: ↓ 1,0, ↓ 0,7, ↑ 1,7, odpowiednio. TG: ↑ 1,0, ↑ 4,9, ↓ 4,9, odpowiednio
Cuevas i wsp. (2003) [38] ‡ izolowane białko – 40 g (80 mg) vs placebo (dieta niskotłuszczowa wg NCEP)	18 kobiet † 47–70 lat	4 tyg.	TC: ↓ 15,9 (p<0,05) w grupie IBS, ↓ 14,8 (p<0,05) w placebo. HDL-C: ↓ 1,5, ↓ 5,6 (p<0,05), odpowiednio. LDL-C: ↓ 17,9 (p<0,05), ↓ 17,5 (p<0,05), odpowiednio. TG: ↓ 28,7 (p<0,05), ↓ 15,8, odpowiednio
Murray i wsp. (2003) [39] E2 (0,5 mg) + izolowane białko – 25 g (120 mg) vs E2 (1 mg) + izolowane białko – 25 g (120 mg) vs E2 (0,5 mg) + placebo vs E2 (1 mg) + placebo	33 kobiety >45 lat	6 mies.	TC: ↓ 0,5 w grupie 0,5 E <sub>2</sub> , ↓ 6,5 w 1,0 E <sub>2</sub> , ↑ 0,50 w 0,5 E <sub>2</sub> +IBS, ↓ 6,0 w 1,0 E <sub>2</sub> +IBS. HDL-C: ↑ 6,0, ↓ 3,2, ↑ 6,3, ↓ 7,2, odpowiednio. LDL-C: ↓ 5,6, ↑ 2,4, 0,0, ↓ 17,0, odpowiednio. TG: ↓ 12,1, ↑ 34,0, ↑ 2,6, ↑ 54,6 (p=0,02), odpowiednio
Gallagher i wsp. (2004) [40] izolowane białko – 40 g (96 mg) vs izolowane białko – 40 g (52 mg) vs izolowane białko – 40 g (<4 mg)	65 kobiet 40–62 lata	9 mies.	TC: ↑ 0,8 w grupie IBS <sub>96</sub> , ↑ 2,9 w IBS <sub>52</sub> , ↓ 0,1 w IBS <sub>4</sub> . HDL-C: ↓ 3,8 (p<0,05), ↓ 9,4 (p<0,05), ↓ 7,0 (p<0,05), odpowiednio. LDL-C: ↑ 2,2, ↑ 2,0, ↓ 0,5, odpowiednio. TG: ↑ 7,0, ↑ 4,7, ↓ 4,6, odpowiednio
Nahas i wsp. (2004) [41] standaryzowany wyciąg (60 mg) vs placebo	50 kobiet 53,3 lat	6 mies.	W grupie SW – TC: ↓ nieznaczący; HDL-C: ↑ 27,3 (p<0,05); LDL: ↓ 11,8; TG: brak zmian. W grupie placebo – TC, HDL-C, LDL-C, TG: brak zmian. Brak różnic między grupami (brak danych)
Kreijkamp i wsp. (2004) [42] izolowane białko – 25,6 g (99 mg) vs placebo	202 kobiety 60–75 lat	12 mies.	TC: ↓ 0,5 w grupie IBS, ↓ 2,9 w placebo. HDL-C: ↓ 0,6, ↓ 4,9, odpowiednio. LDL-C: ↓ 0,7, ↓ 4,1, odpowiednio. TG: ↑ 1,5, ↑ 9,6, odpowiednio.

E<sub>2</sub> – 17β-estradiol; tE<sub>2</sub> – 17β-estradiol przeczyszczony; HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości; HTZ – hormonalna terapia zastępcza; IBS – izolowane białko z soi; Izof – izoflawony; LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości; NCEP – National Cholesterol Education Program; NMGA – octan nomegestrolu; SW – standaryzowany wyciąg z soi; TC – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy

\* – dane przedstawiono jako różnice (%) od wartości wyjściowych; † – z hipercholesterolemią; ‡ – badanie ze skrzyżowaniem grup (czas trwania fazy badawczej);

§ – badania po 2 mies. terapii; \*\* – badania po 6 mies. terapii; †† – badanie niezaslepione; ‡‡ – 50 µg tE<sub>2</sub>, 50 µg tE<sub>2</sub> + 2,5 mg/d NMGA (terapia ciągła),

50 µg tE<sub>2</sub> + 5 mg NMGA (terapia cykliczna, 12 dni/mies.); §§ – z cukrzycą typu 2

## Piśmiennictwo

- Kornacewicz-Jach Z, Przybycień K, Chomicz J i wsp. Zagrożenia choroby układu krążenia u kobiet (Ocena czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca grupy 6 310 kobiet, mieszkank Pomorza Zachodniego). *Prz Menopauz* 2003; 2 (5): 17-26.
- Kuh D, Langenberg C, Hardy R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *Brit J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 476-85.
- Spencer CP, Goldsland IF, Stevensen JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 341-55.
- Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
- Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466-73.
- Soszka T. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej na układ homeostazy. *Prz Menopauz* 2004; 3 (1): 12-22.
- Kanady WM, Oleszczuk J. Fizjopatologiczne aspekty rozwoju tkanki tłuszczowej u kobiet. *Gin Pol* 1999; 70: 456-63.
- Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, et al. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 1999; 34: 24-32.



9. Broda G. *Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet*. Kardiol Pol 2000; 52 (suppl.): III6-III9.
10. Wenger NK, Speroff L, Packard B. *Cardiovascular health and disease in women*. N Engl J Med 1993; 329: 247-56.
11. Beaglehole R. *International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors*. Epidemiol Rev 1999; 12: 1-5.
12. Tikkanen MJ, Adlercreutz H. *Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could they have a role in coronary heart disease prevention?* Biochem Pharmacol 2000; 60: 1-5.
13. Clarkson TB. *Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease*. J Nutr 2002; 132: 566S-9S.
14. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. *Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms*. Am J Clin Nutr 1998; 68 (suppl): 1390S-35S.
15. Anderson JW, Johnstone RM, Cook-Newell ME. *Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids*. N Engl J Med 1995; 333: 276-82.
16. Zhan S, Ho SC. *Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile*. Am J Clin Nutr 2005; 81: 397-408.
17. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, et al. *Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat*. Maturitas 1995; 21: 189-95.
18. Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, et al. *Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 1998; 68: 54S-51.
19. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, et al. *Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans*. J Nutr 1998; 128: 728-32.
20. Washburn S, Burke GL, Morgan T, et al. *Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women*. Menopause 1999; 6: 7-13.
21. Simons LA, von Königsmark M, Simons J, et al. *Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women*. Am J Cardiol 2000; 85: 1297-301.
22. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. *Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women; a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Menopause 2000; 7: 236-42.
23. Vigna GB, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. *Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000; 10: 315-22.
24. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. *Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 2001; 73: 225-31.
25. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, et al. *The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 2001; 73: 728-35.
26. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, et al. *Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 3053-60.
27. Dent SB, Peterson CT, Brace LD, et al. *Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors*. J Nutr 2001; 131: 2280-7.
28. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. *The effects of soy derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 118-21.
29. Chiechi LM, Secreto G, Vimercati A, et al. *The effects of a soy rich diet on serum lipids: the Menfis randomized trial*. Maturitas 2002; 41: 97-104.
30. Han KK, Soares JM, Haidar MA, et al. *Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms*. Obstet Gynecol 2002; 99: 389-94.
31. Uesugi T, Fukui Y, MS, Yamori Y. *Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study*. J Am Coll Nutr 2002; 21: 97-102.
32. Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson C-JC, et al. *Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women*. Am J Clin Nutr 2002; 76: 365-72.
33. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, et al. *The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women*. Atherosclerosis 2002; 163: 339-47.
34. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, et al. *Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002; 25: 1709-14.
35. Blum A, Lang N, Vigder F, et al. *Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia*. Clin Invest Med 2003; 26: 20-6.
36. Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D, et al. *The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women*. Clin Endocrinol 2003; 58: 704-9.
37. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, et al. *Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 2003; 78: 123-30.
38. Cuevas AM, Irribara VL, Castillo OA, et al. *Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women*. Eur J Clin Nutr 2003; 57: 889-94.
39. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, et al. *Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial*. Menopause 2003; 10: 456-64.
40. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, et al. *The effect of soy protein isolate on bone metabolism*. Menopause 2004; 11: 290-8.
41. Nahas EP, Neto JN, De Luca L, et al. *Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy*. Maturitas 2004; 48: 372-80.
42. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, et al. *Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial*. JAMA 2004; 292: 65-74.
43. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. *The clinical implications of endothelial dysfunction*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1149-60.
44. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, et al. *Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans*. Hypertension 1996; 27: 849-53.
45. Perregaux D, Chaudhuri A, Mohanty P, et al. *Effect of gender differences and estrogen replacement therapy on vascular reactivity*. Metabolism 1999; 48: 227-32.
46. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. *Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3392-8.
47. Hale G, Paul-Labrador M, Dwyer JH, et al. *Isoflavone supplementation and endothelial function in menopausal women*. Clin Endocrinol 2002; 56: 693-701.
48. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Tiitinen A, et al. *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: 5180-5.
49. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, et al. *Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women*. Am J Clin Nutr 2005; 81: 189-95.
50. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. *Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women*. J Nutr 2001; 131: 1202-6.
51. Kullo IJ, Ballatyne CM. *Conditional risk factors for atherosclerosis*. Mayo Clin Proc 2005; 80: 219-30.
52. Puska P, Korpelainen V, Høie LH, et al. *Soy in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled trial*. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 352-7.
53. Hermansen K, Søndergaard M, Høie L, et al. *Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects*. Diabetes Care 2001; 24: 228-33.





54. Tonstad S, Smerud K, Høie L. *A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects.* Am J Clin Nutr 2002; 76: 78-84.
55. Sullivan GW, Sarembock IJ, Linden J. *The role of inflammation in vascular diseases.* J Leukoc Biol 2000; 67: 591-602.
56. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.* N Engl J Med 2000; 342: 836-43.
57. Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. *Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women.* Am J Clin Nutr 2004; 79: 396-401.
58. Jenkins DJA, Kendall CWC, Connelly PW, 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: 919-24.
59. Shaw PX. *Rethinking oxidized low-density lipoprotein, its role in atherogenesis and the immune responses associated with it.* Arch Immunol Ther Exp 2004; 52: 225-39.
60. Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, et al. *Isoflavonoids do not inhibit in vivo lipid peroxidation in subjects with high-normal blood pressure.* Atherosclerosis 1999; 145: 167-72.
61. Swain JH, Alekel DL, Dent SB, et al. *Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women.* Am J Clin Nutr 2002; 76: 165-71.
62. Gauthier GM, Keewil JG, McBride PE. *The association of homocysteine and coronary artery disease.* Clin Cardiol 2003; 26: 563-8.

## Adres do korespondencji

dr n. med. **Wiesław M. Kanadys**  
ul. Leszetyckiego 6 m. 49  
20-861 Lublin  
e-mail: wieslaw.kanadys@wp.pl

