

Avaliação do consumo de uma baixa quantidade diária de soja no estresse oxidativo, no perfil lipídico e inflamatório e na resistência à insulina em pacientes com síndrome metabólica

Evaluation of the intake of a low daily amount of soybeans in oxidative stress, lipid and inflammatory profile, and insulin resistance in patients with metabolic syndrome

Larissa Danielle Bahls¹, Danielle Venturini¹, Nicole de Angelis Sripes¹, Marcell Alysson Batisti Lozovoy², Tathiana Name Colado Simão², Andréa Name Colado Simão¹, Isaías Dichi³, Helena Kaminami Morimoto¹

RESUMO

Objetivo: Estudos demonstram que o consumo regular de soja diminui o risco cardiovascular e de diabetes. No entanto, grande parte desses estudos preconiza a ingestão diária de 25 g ou mais de proteína de soja, quantidade essa considerada alta e não bem tolerada pelos pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do baixo consumo diário de soja no estresse oxidativo e nos componentes da síndrome metabólica (SM). **Sujeitos e métodos:** Quarenta indivíduos com SM foram selecionados e alocados em dois grupos: grupo controle (n = 20) e grupo soja (n = 20), que consumiu diariamente 12,95 g de proteína de soja, durante 90 dias. **Resultados:** Após o tratamento o grupo soja apresentou diminuição da glicemia de jejum e aumento nos níveis de HDL e adiponectina. **Conclusão:** O consumo de uma baixa quantidade de soja por 90 dias, além de bem tolerado pelos pacientes, foi capaz de melhorar vários parâmetros relacionados à fisiopatologia da SM. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(6):399-405

Descritores

Síndrome X metabólica; soja; resistência à insulina; metabolismo dos lipídeos; inflamação

ABSTRACT

Objective: Studies show that regular consumption of soybeans reduces the risk of diabetes and cardiovascular diseases. However, most of these studies recommend daily intake of 25 g or more of soy protein, an amount considered high and not well tolerated by patients. The objective of this study was to assess the effect of low daily intake of soybeans in oxidative stress and in components of the metabolic syndrome (MS). **Subjects and methods:** Forty individuals with MS were selected and divided into two groups: control group (n = 20) and soybean-treated group (n = 20), which consumed 12.95 g of soy protein for 90 days. **Results:** After the treatment, the soybean-treated group showed a decrease in fasting glucose and increase in serum HDL and adiponectin. **Conclusion:** Low intake of soy protein for 90 days, besides being well tolerated by the patients, was able to improve several parameters related to the pathophysiology of MS. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(6):399-405

Keywords

Metabolic syndrome X; soybeans; insulin resistance; lipid metabolism; inflammation

¹ Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (CCS-UUEL), Londrina, PR, Brasil
² Departamento de Nutrição, Universidade Norte do Paraná (Unopar), Londrina, PR, Brasil
³ Departamento de Prática Clínica, CCS-UUEL, Londrina, PR, Brasil

Correspondência para:
 Andréa Name Colado Simão
 Departamento de Patologia,
 Análises Clínicas e Toxicológicas,
 Universidade Estadual de Londrina
 Av. Robert Koch, 60
 86038-440 – Londrina, PR, Brasil
 deianame@yahoo.com.br

Recebido em 22/Nov/2010
 Aceito em 22/Jun/2011

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina (1). Dislipidemia, com níveis elevados de triacilgliceróis e diminuição nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL – *high density lipoprotein*), circunferência abdominal aumentada, alterações no metabolismo de glicose, hipertensão arterial e inflamação crônica de baixo grau caracterizam a SM (2).

Tem sido demonstrada relação entre o estresse oxidativo e a obesidade, hipertensão arterial, disfunção endotelial e na fisiopatologia da SM (3-5). Tem sido demonstrado também que os radicais livres principalmente representados por espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), presentes em excesso na obesidade, estão envolvidos no desenvolvimento da resistência periférica à insulina (6-8).

São poucos os dados a respeito da prevalência da SM na população brasileira. A maior parte dos estudos é realizada com a população nipo-brasileira e os resultados indicam uma alta incidência, com mais de um terço da população analisada sendo acometida (9,10). Salarioli e cols. (11) realizaram um estudo no município de Vitória, Espírito Santo, envolvendo 1.663 indivíduos de ambos os sexos, com diferentes ascendências e níveis socioeconômicos. Foi demonstrada uma prevalência média de 29,8% sem diferença entre os sexos. Entre as mulheres, a prevalência foi maior quanto menor o nível socioeconômico, e, no que diz respeito à faixa etária, quanto maior a faixa etária analisada, maior a incidência de SM. Sendo assim, o Brasil se encaixa na faixa de prevalência encontrada na maioria dos países do mundo, que é de 20% a 40% (12).

Considerando sua alta incidência, torna-se fundamental que se desenvolvam maneiras de prevenir e tratar a SM. Vários estudos relacionam o padrão dietético com fatores de risco cardiovascular e demonstram que uma dieta rica em frutas, legumes, vegetais e grãos integrais reduz o risco de resistência à insulina e SM. No entanto, uma dieta composta por grãos refinados, carnes vermelhas, manteiga e produtos lácteos ricos em gordura aumenta o risco de SM (13,14).

O consumo de soja é capaz de reduzir o risco de SM, por meio de seus componentes benéficos, incluindo carboidratos complexos, ácidos graxos insaturados, proteína vegetal, fibras solúveis, oligossacarídeos, vi-

taminas, minerais, substâncias derivadas do inositol, e fitoestrógenos, as isoflavonas, especialmente genisteína, daidzeína e gliciteína (15,16).

É bem estabelecido que o consumo diário de proteína de soja é capaz de reduzir os níveis sanguíneos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL – *low density lipoprotein*) e triacilgliceróis e de aumentar os níveis plasmáticos de HDL (17). No entanto, essas mudanças dependem do nível e da duração da ingestão de proteína de soja, além do sexo e da concentração inicial de lipídios séricos dos pacientes (18). Outros efeitos benéficos da ingestão de proteína de soja são a melhora no perfil glicêmico por meio da redução da glicemia e da diminuição de resistência à insulina (19) e a redução da inflamação sistêmica mediante o aumento dos níveis séricos de adiponectina, uma substância com ação anti-inflamatória secretada pelos adipócitos (20,21). A adiponectina é inversamente relacionada com a resistência à insulina, assim, quanto menor o nível plasmático desta, maior o risco de desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 e de SM (22,23). Somado a esses benefícios, as isoflavonas presentes na soja podem reduzir o estresse oxidativo e melhorar a capacidade antioxidante total do plasma (24).

A grande maioria dos estudos avalia o efeito do consumo de soja utilizando de 25 g a 133 g de proteína de soja (25-27). No entanto, essa quantidade é considerada alta e por muitas vezes não bem tolerada pelos pacientes, dificultando a adesão ao tratamento. Nosso trabalho verificou a ação do consumo de uma menor quantidade de proteína de soja, 12,5 gramas, sobre o estresse oxidativo e alguns componentes da SM.

SUJEITOS E MÉTODOS

Foram selecionados aleatoriamente 40 indivíduos com SM atendidos no Ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário (HU) de Londrina. Os pacientes foram orientados a não mudar seu estilo de vida e hábitos alimentares durante o estudo. Este estudo foi aprovado (CEP 298/05) pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Todos os participantes do estudo foram devidamente esclarecidos e deram seu consentimento por escrito.

Delineamento do estudo

Os indivíduos foram alocados em dois grupos e pareados por sexo, idade e tabagismo. O grupo controle não

recebeu nenhuma intervenção e apenas foi orientado a manter sua dieta habitual, enquanto o grupo soja, além de manter sua dieta habitual, consumiu diariamente 25 gramas de farinha de soja torrada (Kinako), o que corresponde a 12,95 gramas de proteína de soja. Os dois grupos foram analisados quanto às medidas antropométricas, perfil lipídico e glicêmico, níveis séricos de adiponectina e parâmetros do estresse oxidativo no início do estudo e após 90 dias de intervenção.

A SM foi definida de acordo com o Adult Treatment Panel III (ATP III) adaptado de Reaven (1), no qual o paciente deve apresentar pelo menos três componentes dos cinco listados: circunferência abdominal (CA) para mulheres > 88 cm e para homens > 102 cm; glicose de jejum $\geq 6,1$ mmol/L (110 mg/dL); triacilglicerol $\geq 1,7$ mmol/L (150 mg/dL); HDL colesterol homens < 1.036 mmol/L (40 mg/dL) e mulheres < 1.295 mmol/L (50 mg/dL); pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou em uso de anti-hipertensivos). Os critérios de exclusão foram: estar em uso de medicamentos para redução de colesterol, triglicérides e glicemia, apresentar alterações da função tireoidiana, doenças renais e hepáticas crônicas. Os indivíduos de ambos os grupos não faziam consumo regular de bebidas alcoólicas.

A proteína de soja foi fornecida pela Good Soy, Uberaba, Minas Gerais, Brasil, e sua qualidade, certificada pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa-Soja, Londrina, Paraná, Brasil). Cada porção (25 g) de Kinako contém 12,95 g de proteína, 6,35 g de carboidratos, 5,75 g de lipídios, 3,95 g de fibras e 50 mg de isoflavonas.

Determinações antropométricas

Foram determinados peso (kg), estatura (m) e CA de todos os pacientes. O índice de massa corporal (IMC) de cada paciente foi calculado pela fórmula peso/altura². O peso e a altura foram avaliados com os pacientes vestindo roupas leves e descalços. A CA foi dada com os pacientes na posição vertical e com os braços elevados e foi utilizada uma fita métrica simples, medindo-se a circunferência a partir da distância intermediária entre a última costela e a crista ilíaca. A pressão arterial (PA) dos pacientes foi aferida no pulso esquerdo após 5 minutos de repouso.

Obtenção das amostras

Foram coletadas amostras de sangue dos pacientes após 12 horas de jejum e, posteriormente, centrifuga-

das a 3.000 rpm durante 15 minutos para obtenção de plasma e soro que foram alíquotados e armazenados a -70°C até a realização das análises.

Análises bioquímicas

Os níveis sanguíneos de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL – *low density protein*), lipoproteína de alta densidade (HDL – *high density protein*), triacilglicerol e glicose foram determinados pelo autoanalisador bioquímico Dade AR®, utilizando-se kits Dade Behring®. A análise de insulina foi realizada por imunoensaio em micropartículas (MEIA) utilizando o equipamento AXSYM da ABBOTT®. Os níveis séricos de adiponectina (total) foram determinados por ELISA, utilizando-se o kit comercial R&D System.

O *Homeostatic Model Assessment* (HOMA) é um índice de estimativa da resistência à insulina (IR) (28) e foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula:

$HOMA-IR = \text{glicemia de jejum (mmol/L)} \times \text{insulinemia de jejum (mU/L)} / 22,5$

Análises do estresse oxidativo

Capacidade antioxidante total (TRAP)

A capacidade antioxidante total (TRAP) plasmática foi avaliada utilizando-se uma adaptação do método de quimioluminescência (QL) descrito por Repetto e cols. (29). Essa metodologia detecta antioxidantes presentes no plasma. São adicionados ao meio de reação 2,2-azobis (gera radicais livres que oxidam lipídios e proteínas) e luminol (reage com os radicais livres formados, gerando QL). A adição de plasma faz com que a QL diminua proporcionalmente à quantidade total de antioxidantes presentes na amostra até que os radicais livres sejam regenerados e a QL seja restituída aos níveis iniciais; o tempo gasto nesta reação é chamado tempo de indução (TI). A quantificação do TRAP é feita por meio de uma comparação do TI obtido com concentrações conhecidas de análogos da vitamina E (Trolox) e do TI após adição do plasma do paciente. Os resultados são expressos em uM de Trolox. A análise foi realizada em um contador β marca Beckman® (EUA), modelo LS 6000, utilizando um contagem não coincidente por 30 segundos, com faixa de resposta entre 300 e 620 nM.

Quimioluminescência induzida por t-butil hidroperóxidos

Foi efetuada uma adaptação da técnica descrita por Flecha e cols. (30) para analisar a integridade dos

mecanismos de defesa antioxidante não enzimáticos. Essa técnica parte da premissa de que um estresse oxidativo prévio sofrido pelo tecido leva à formação de lipoperóxidos, os quais são quantificados por meio de uma reação com t-butil hidroperóxido que gera QL. Foi utilizado contador β marca Backman® (EUA), modelo LS 6000, com contagem não coincidente por 30 segundos e uma faixa de resposta entre 300 e 620 nM. Os resultados foram medidos em contagem por minuto (cpm).

Determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

A medida da lipoperoxidação foi realizada utilizando-se o método descrito por Jentzsch e cols. (31) segundo o qual a reação entre o ácido tiobarbitúrico (TBA) e o malondialdeído (MDA), que é um produto final da peroxidação lipídica, gera substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico (TBARS), com propriedade cromófora. A absorvância do cromóforo foi determinada em espectrofotômetro em 532 nm. Os resultados foram expressos em μmol de MDA.

Análise estatística

Para o cálculo do tamanho estimado da amostra foi considerado $\alpha = 0,05$ e 80% de poder estatístico para detectar diferenças entre os tempos dentro do grupo. Os valores iniciais obtidos para os diferentes parâmetros avaliados foram comparados entre os grupos com a utilização do teste de Mann-Whitney. Comparação entre os tempos T0 e T90 dentro do grupo foi realizada utilizando-se o teste de Wilcoxon. Foi utilizado o programa estatístico Graph Pad Prism 4. Os resultados foram expressos em mediana, mínimo e máximo. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Não houve diferença estatística entre os grupos no tempo T0 para os diversos parâmetros avaliados. O IMC e a CA não apresentaram diferença estatística após 90 dias de estudo tanto no grupo controle quanto no grupo soja. O grupo controle manteve seu perfil lipídico semelhante ao do início do tratamento. Já a ingestão diária de 12,95 g de proteína de soja durante 90 dias foi capaz de aumentar significativamente os níveis séricos de HDL ($p = 0,0425$) (Tabela 1).

Com relação ao metabolismo da glicose, o grupo controle não apresentou diferença estatística em nenhum dos parâmetros analisados durante o tempo de estudo. Os níveis séricos de insulina de jejum e o HOMA-IR não diferiram após 90 dias de intervenção (Tabela 1). Todavia, os indivíduos do grupo soja obtiveram uma redução significativa da glicemia ($p = 0,0353$) (Tabela 1).

Não houve alteração significativa do estresse oxidativo em ambos os grupos, controle e soja, após o tratamento (Tabela 2). Os níveis séricos de adiponectina também não diferiram no grupo controle. No entanto, a ingestão diária de soja foi capaz de aumentar estatisticamente a adiponectinemia ($p = 0,0052$) (Figura 1).

Tabela 1. Perfis lipídico e glicêmico de indivíduos com síndrome metabólica submetidos ou não a tratamento com proteína de soja

| | Grupos | T0 | T90 |
|-----------|----------|---------------------|---------------------------|
| Col total | Controle | 196,5 (175,5-205,5) | 197,0 (180,0-212,5) |
| | Soja | 202,0 (175,0-213,0) | 206,0 (184,0-220,0) |
| LDL | Controle | 119,0 (100,0-142,0) | 115,0 (106,0-140,0) |
| | Soja | 120,5 (98,0-130,0) | 118,0 (95,0-133,0) |
| HDL | Controle | 37,5 (31,5-43,5) | 36,0 (31,5-39,5)* |
| | Soja | 43,0 (36,5-48,5) | 46,0 (42,0-56,0) |
| TRI | Controle | 171,0 (95,0-247,0) | 165,0 (118,0-222,0) |
| | Soja | 191,0 (131,5-268,0) | 155 (123,5-155,0) |
| Insulina | Controle | 13,9 (10,0-17,9) | 13,0 (10,0-23,1) |
| | Soja | 17,8 (11,9-27,6) | 15,2 (12,8-23,7) |
| Glicose | Controle | 102,0 (94,5-111,5) | 100 (90,5-107,5) |
| | Soja | 103,0 (100,0-116,0) | 97,0 (85,0-105,0)* |
| HOMA | Controle | 3,52 (1,68-9,03) | 3,11 (2,44-8,97) |
| | Soja | 4,57 (2,06-10,59) | 4,14 (1,44-6,79) |

Teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos no tempo T0 e teste de Wilcoxon para comparação dentro do grupo entre os tempos. Os dados foram expressos como mediana (mínimo - máximo). T0: tempo zero; T90: 90 dias após início do estudo; Col total: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TRI: triacilglicerol.

Tabela 2. Avaliação do estresse oxidativo de indivíduos com síndrome metabólica, submetidos ou não a tratamento com proteína de soja

| | Grupos | T0 | T90 |
|-------|----------|---------------------|---------------------|
| HIDRO | Controle | 19556 (12128-29855) | 16651 (9667-27848) |
| | Soja | 19472 (12551-47123) | 18205 (10432-27848) |
| TRAP | Controle | 703 (538-1009) | 676 (600-1136) |
| | Soja | 729 (561-997) | 815 (507-1152) |
| MDA | Controle | 2,85 (1,58-7,34) | 3,08 (1,07-4,14) |
| | Soja | 2,61 (1,22-7,25) | 3,91 (1,23-5,57) |

Teste de Mann-Whitney para comparação dos grupos no tempo T0 e teste de Wilcoxon para comparação dentro do grupo entre os tempos. Os dados foram expressos como mediana (mínimo e máximo).

Hidro: hidroperóxido (contagem de lipoperóxidos formados por minuto após ativação com t-butil hidroperóxido); TRAP: capacidade antioxidante plasmática total; MDA: malonaldeído (lipoperóxido presente na amostra).

T0: tempo zero; T90: 90 dias após início do estudo.

séricos de TNF- α e IL-6 e aumento dos níveis de adiponectina (20,45). Dessa forma, o aumento da adiponectinemia obtido no presente estudo está de acordo com dados da literatura e indicam uma melhora no perfil inflamatório após ingestão diária de Kinako.

Vários estudos têm demonstrado que a proteína de soja é capaz de melhorar muitos parâmetros relacionados à síndrome metabólica, como o perfil lipídico, a resistência à insulina e o perfil inflamatório, porém esses estudos, em sua maioria, utilizaram quantidades elevadas de proteína de soja, variando de 25 a 133 g de proteína (25-27). Essa quantidade é considerada alta e muitas vezes não é bem tolerada pelos pacientes, resultando em abandono do tratamento. Mesmo indivíduos que se dispõem a participar de projetos e estão cientes da quantidade a ser ingerida muitas vezes não completam o tempo predeterminado por não tolerarem o tratamento e seus efeitos adversos.

Um estudo realizado por Tonstad e cols. (36) analisou a ação de duas diferentes concentrações de proteína de soja, 30 g e 50 g, sobre o perfil lipídico. A taxa de desistência para cada grupo foi 13% e 23%, respectivamente. Os motivos relatados foram principalmente dificuldades em cumprir o protocolo do estudo e complicações gastrointestinais (diarreia, constipação, náuseas e vômito). Outro estudo avaliou a ingestão de 20 g de proteína de soja e apresentou cerca de 13% de desistência entre os pacientes do grupo que consumiu soja. As razões foram desaprovção do suplemento, sintomas clínicos não relatados e perda do interesse na pesquisa (35). Já Campbell e cols. (38) verificaram 29% de desistência entre os grupos controle e soja, sendo que, destas, 32% ocorreram no grupo que ingeria 25 g de proteína de soja diariamente, 48% no grupo controle e 20% não foram especificadas. No entanto, como ocorre na maioria dos estudos, as causas relatadas são inespecíficas, como razões pessoais e abandono do tratamento.

A ingestão diária de uma quantidade relativamente baixa de proteína de soja, 12,95 g, foi bem aceita por todos os pacientes e a adesão ao tratamento foi completa, uma vez que não ocorreu nenhuma desistência dos participantes.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A primeira delas refere-se ao baixo número de participantes justificado pelos rigorosos critérios de inclusão. Uma outra limitação é que o aumento de HDL no grupo que consumiu soja apresentou uma diferença estatística limiar ($p = 0,0425$), embora significativa. Possivelmente um número maior de participantes poderia contri-

buir para uma maior significância estatística. Conclui-se que a ingestão diária de uma baixa quantidade de soja, contendo apenas 12,95 g de proteína de soja, além de bem tolerada pelos pacientes, foi capaz de melhorar a resistência à insulina, os níveis de HDL e adiponectina.

Agradecimentos: este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;16-22;365(9468):1415-28.
3. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(4):499-505.
4. Abdilla N, Tormo MC, Fabia MJ, Chaves FJ, Saez G, Redon J. Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(1):68-75.
5. Ohmori K, Ebihara S, Kuriyama S, Ugajin T, Ogata M, Hozawa A, et al. The relationship between body mass index and a plasma lipid peroxidation biomarker in an older, healthy Asian community. *Ann Epidemiol*. 2005;15(1):80-4.
6. Kocic R, Pavlovic D, Kocic G, Pesic M. Susceptibility to oxidative stress, insulin resistance, and insulin secretory response in the development of diabetes from obesity. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(6):391-7.
7. Mohora M, Virgolici B, Paveliu F, Lixandru D, Muscurel C, Greabu M. Free radical activity in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Intern Med*. 2006;44(1):69-78.
8. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(5):816-23.
9. Damiao R, Castro TG, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary intakes associated with metabolic syndrome in a cohort of Japanese ancestry. *Br J Nutr*. 2006;96(3):532-8.
10. Freire RD, Cardoso MA, Gimeno SG, Ferreira SR. Dietary fat is associated with metabolic syndrome in Japanese Brazilians. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1779-85.
11. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(7):1143-52.
12. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
13. Nanri A, Yoshida D, Yamaji T, Mizoue T, Takayanagi R, Kono S. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1488-96.
14. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmaillzadeh A, Padyab M, Hu FB, et al. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):735-41.
15. von Post-Skagegard M, Vessby B, Karlstrom B. Glucose and insulin responses in healthy women after intake of composite meals containing cod-, milk-, and soy protein. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(8):949-54.

16. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):365-72.
17. Borodin EA, Menshikova IG, Dorovskikh VA, Feoktistova NA, Shtarberg MA, Yamamoto T, et al. Effects of two-month consumption of 30 g a day of soy protein isolate or skimmed curd protein on blood lipid concentration in Russian adults with hyperlipidemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009;55(6):492-7.
18. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):397-408.
19. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1709-14.
20. Chen SW, Zhang LS, Zhang HM, Feng XF. [Effects of soy isoflavone on levels of low-grade inflammatory peptides in rats with insulin resistance]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2006;26(10):1484-6.
21. Chen SW, Zhang HM, Zhang LS, Feng XF, Peng X. [Effects of soy isoflavone on gene expression of adiponectin in insulin-resistance rats induced by high-fat and high-sugar diet]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2006;35(1):46-9.
22. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones.* 2009;41(1):20-4.
23. Coughlin CC, Finck BN, Eagon JC, Halpin VJ, Magkos F, Mohammed BS, et al. Effect of marked weight loss on adiponectin gene expression and plasma concentrations. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(3):640-5.
24. Vega-Lopez S, Yeum KJ, Lecker JL, Ausman LM, Johnson EJ, Devaraj S, et al. Plasma antioxidant capacity in response to diets high in soy or animal protein with or without isoflavones. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):43-9.
25. Harland JL, Haffner TA. Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):13-27.
26. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1148-56.
27. Reynolds K, Chin A, Lees KA, Nguyen A, Bujnowski D, He J. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol.* 2006;98(5):633-40.
28. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1087-92.
29. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta.* 1996;255(2):107-17.
30. Gonzalez Flecha B, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic Biol Med.* 1991;10(2):93-100.
31. Jentzsch AM, Bachmann H, Furst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med.* 1996;20(2):251-6.
32. Thorp AA, Howe PR, Mori TA, Coates AM, Buckley JD, Hodgson J, et al. Soy food consumption does not lower LDL cholesterol in either equal or nonequal producers. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):298-304.
33. Tabibi H, Immani H, Hedayati M, Atabak S, Rahmani L. Effects of Soy Consumption on Serum Lipids and Apoproteins in Peritoneal Dialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Perit Dial Int.* 2010;30(6):611-8.
34. Pipe EA, Gobert CP, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein reduces serum LDL cholesterol and the LDL cholesterol: HDL cholesterol and apolipoprotein B: apolipoprotein A-I ratios in adults with type 2 diabetes. *J Nutr.* 2009;139(9):1700-6.
35. Allen JK, Becker DM, Kwiterovich PO, Lindenstruth KA, Curtis C. Effect of soy protein-containing isoflavones on lipoproteins in postmenopausal women. *Menopause.* 2007;14(1):106-14.
36. Tonstad S, Smerud K, Hoie 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(1):78-84.
37. Shidfar F, Ehrampshos E, Heydari I, Haghghi L, Hosseini S, Shidfar S. Effects of soy bean on serum paraoxonase 1 activity and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60(3):195-205.
38. Campbell SC, Khalil DA, Payton ME, Arjmandi BH. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause.* 2010;17(3):587-93.
39. Pan A, Franco OH, Ye J, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z, et al. Soy protein intake has sex-specific effects on the risk of metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *J Nutr.* 2008;138(12):2413-21.
40. Chen ST, Feng SH, Yang CS, Peng SJ, Lee HR, Chen JR. Variable effects of soy protein on plasma lipids in hyperlipidemic and normolipidemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(6):1099-106.
41. Cederroth CR, Vinciguerra M, Gjinovci A, Kuhne F, Klein M, Cederroth M, et al. Dietary phytoestrogens activate AMP-activated protein kinase with improvement in lipid and glucose metabolism. *Diabetes.* 2008;57(5):1176-85.
42. Ho SC, Chen YM, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavone supplementation and fasting serum glucose and lipid profile among postmenopausal Chinese women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2007;14(5):905-12.
43. Cheng SY, Shaw NS, Tsai KS, Chen CY. The hypoglycemic effects of soy isoflavones on postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2004;13(10):1080-6.
44. Simão ANC, Barbosa DS, Nunes LB, Godeny P, Lozovoy MAB, Dichi I. Importância da ingestão de soja nos sintomas do climatério, osteoporose e doenças cardiovasculares. *Arq Cienc Saúde Unipar.* 2008;12(1):67-75.
45. Zemel MB, Sun X, Sobhani T, Wilson B. Effects of dairy compared with soy on oxidative and inflammatory stress in overweight and obese subjects. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(1):16-22.
46. Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):590-6.
47. Fuchs D, Vafeiadou K, Hall WL, Daniel H, Williams CM, Schroot JH, et al. Proteomic biomarkers of peripheral blood mononuclear cells obtained from postmenopausal women undergoing an intervention with soy isoflavones. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1369-75.