

ผลของการเสริม โปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคีโตนชิวลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมัน
ในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66
สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร



นางสาวดารุ้ง คำวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF SOY PROTEIN ISOLATE SUPPLEMENTATION ON INSULIN
RESISTANCE, FASTING BLOOD GLUCOSE AND LIPID PROFILE IN TYPE 2
DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH
DEPARTMENT, BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION

Miss Daoroong Komwong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program
in Food Chemistry and Medical Nutrition

Department of Food and Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title EFFECTS OF SOY PROTEIN ISOLATE
SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE,
FASTING BLOOD GLUCOSE AND LIPID PROFILE
IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC
HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT,
BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION

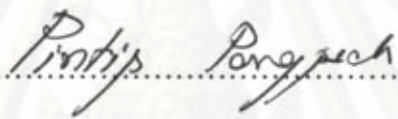
By Miss Daaroong Komwong

Field of Study Food Chemistry and Medical Nutrition

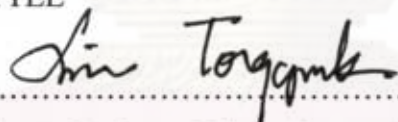
Thesis Advisor Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.


Thesis Co-Advisor Assistant Professor Kulwara Meksawan, Ph.D.


Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


..... Dean of the Faculty of
Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pintip Pongpech, Ph.D.)

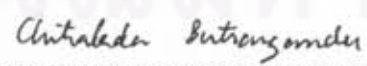
THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Assistant Professor Linna Tongyonk, D.Sc.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.)


..... Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Kulwara Meksawan, Ph.D.)


..... Examiner
(Associate Professor Thitirat Panmaung, M.Sc.)


..... External Examiner
(Miss Chitralada Butrangamdee, M.D.)

ดาวรุ่ง คำวงศ์ : ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. (EFFECTS OF SOY PROTEIN ISOLATE SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE, FASTING BLOOD GLUCOSE AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT, BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.ดร. อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ.ดร. กุลวรา เมฆสุวรรณค์, 149 หน้า.

การวิจัยนี้เป็นแบบเชิงกึ่งทดลอง เพื่อศึกษาผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาล และระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 โดยมีระยะเวลาในการศึกษาทั้งหมด 10 สัปดาห์ แบ่งเป็นช่วงให้คำปริกษาด้านโภชนาบำบัด 4 สัปดาห์ และช่วงที่เสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง 6 สัปดาห์ มีอาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 38 คน โดยถูกแบ่งแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทดลอง (ได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง วันละ 30 กรัม มีปริมาณไอโซฟลาโวนส์ 32 มิลลิกรัม) และกลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง) ทำการวิเคราะห์ค่าชีวเคมีในเลือด ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง และวัดสัดส่วนของร่างกาย ก่อนและหลังสิ้นสุดของช่วงที่เสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง

ผลการศึกษา พบว่าระดับน้ำตาล ไกลโคซิเลทฮีโมโกลบิน (HbA1c) และภาวะดื้ออินซูลิน (ประเมินโดยแบบจำลอง HOMA-IR) ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ากลุ่มควบคุมมีระดับน้ำตาลสูงขึ้น ($p=0.03$) ขณะที่กลุ่มทดลองมีระดับ HbA1c ลดลง ($p=0.01$) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น รวมทั้งการลดลงของค่า HOMA-IR พบในกลุ่มทดลองมากกว่าในกลุ่มควบคุม สำหรับระดับไขมันในเลือดพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่ม โดยระดับคอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ลดลงในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม นอกจากนี้พบว่าระดับคอเลสเตอรอลรวมลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยในกลุ่มทดลองที่มีระดับคอเลสเตอรอลเมื่อเริ่มต้นการทดลองมากกว่า 5.18 มิลลิโมลต่อลิตร (200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ($p=0.04$) ส่วนน้ำหนักตัว ค่าดัชนีมวลกาย และค่าสัดส่วนของร่างกาย พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นและเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่ม ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำให้สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีขึ้น รวมทั้งทำให้ภาวะดื้ออินซูลินและระดับไขมันในเลือดดีขึ้นด้วย

ภาควิชา.....อาหารและเภสัชเคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา...อาหารเคมีและ โภชนศาสตร์ทางการแพทย์...ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา2552.....ลายมือชื่อ อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

##5076565233 : MAJOR FOOD CHEMISTRY AND MEDICAL NUTRITION
 KEY WORDS: SOY PROTEIN ISOLATE/ INSULIN RESISTANCE/ FASTING
 BLOOD GLUCOSE/ LIPID PROFILE/TYPE 2 DIABETES

DAOROONG KOMWONG: EFFECTS OF SOY PROTEIN ISOLATE
 SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE, FASTING BLOOD
 GLUCOSE AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT
 PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT BANGKOK
 METROPOLITAN ADMINISTRATION. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF.
 ORANONG KANGSADALAMPAI, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASST.
 PROF. KULWARA MEKSAWAN, Ph.D., 149 pp.

This quasi-experimental study was conducted to determine the effects of soy protein isolate (SPI) supplementation on insulin resistance, fasting glucose and lipid profile in type 2 diabetic outpatients at Public Health Center 66. The duration of the study was 10 weeks with 2 periods: a 4-week dietary counseling period and a 6-week supplementation period. Thirty-eight subjects participated in this study and were randomly assigned into SPI group (supplemented with 30 g/day of SPI containing 32 mg of isoflavones) and control group (no SPI supplementation). Fasting blood biochemistry, body weight, height, and anthropometry were examined before and after the SPI supplementation period.

The results showed that there was no significant difference in fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), and insulin resistance (assessed by the HOMA-IR model) between SPI and control group. Fasting plasma glucose in control group was significantly increased ($p=0.03$), whereas HbA1c level in SPI group was significantly decreased ($p=0.01$) from baseline. The reduction of HOMA-IR was larger in the SPI group than that in the control group. No significant differences were found between groups for serum lipid profile. The concentration of TC, LDL-C, and TG were decreased greater in SPI group than those in control group. TC was significantly decreased from baseline in the subjects of the SPI group with baseline TC higher than 5.18 mmol/l (200 mg/dl) ($p=0.04$). There were no significant differences in weight, BMI and anthropometric data after SPI supplementation between groups and within group. This study indicates that SPI with isoflavones supplementation improves glucose control, insulin resistance and lipid profile in type 2 diabetes.

Department:.....Food and Pharmaceutical Chemistry.....Student's Signature.....*Daorong Komwong*
 Field of Study:..Food Chemistry and Medical Nutrition..Advisor's Signature.....*Oranong Kangsadalampai*
 Academic Year:.....2009.....Co-Advisor's Signature.....*Kulwara Meksaawan*

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis would not have been possible without the help, supervision, guidance, and support of any people. It is the inspirations that helped and pushed me pass throughout the study.

First of all, I wish to express my sincere gratitude and deepest appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Oranong Kangsadalampai, for her valuable advice, and sincere kindness throughout my graduate study. Her tremendous knowledge and kindness enable me to accomplish this thesis.

I also would like to express my deep appreciation to my co-advisor, Assistant Professor Dr. Kulwara Meksawan, for her creative comments, valuable guidance and encouragement during the entire study.

I am very grateful to Dr. Prasit Pettaveeporndej, M.D., director of Public Health Center 66, Health Department, Bangkok Metropolitan Administration, for his helpful cooperation, support and kindness and Dr. Chitralada Butrangamdee, M.D., for her help, valuable advice, and be the external member of the thesis committee.

I would like to thank Assistant Professor Dr. Linna Tongyonk, the chairman and Associate Professor Thitirat Panmaung, the members of the thesis committee for her supportive attitude and constructive criticisms over my thesis.

My deep gratitude is also expressed to all personnels at Public Health Center 66 for their abundantly help and support. I also duty grateful to all volunteers for their participation and I am really thankful to the Faculty of Graduate Studies, Chulalongkorn University for the supporting scholarship which enabled me to undertake this study.

Finally, I would like to express my deep gratitude and appreciation to my family for their encouragement, understanding, attention and loving support throughout the period of my graduate study.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	iv
ABSTRACT (ENGLISH)	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATIONS	xii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
1.1 Background and Significance of the Study	1
1.2 Objectives of the Study.....	4
1.3 Operation Definition of Terms.....	4
II LITERATURE REVIEW	5
2.1 Type 2 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.1 Prevalence of Diabetes.....	6
2.1.2 Diagnostic Criteria for Pre-diabetes and type 2 DM.....	6
2.1.3 Management.....	7
2.1.4 Pharmacological Treatment of Hyperglycemia.....	12
2.1.5 Chronic Complication.....	14
2.2 Insulin Resistance.....	16
2.3 Soybean and Phytoestrogens	18
2.4 Soy protein products.....	24
2.4.1 Soy Flour and Grits	25
2.4.2 Soy Protein Concentrates	26
2.4.3 Soy Protein Isolates.....	28
2.5 Epidemiological Evidence of Cardiovascular Protective Effects of Soy Protein.....	29
2.6 Effect of Soy Protein on Lipoprotein Concentrations.....	31
2.7 Effect of Soy Protein on Plasma Glucose, Insulin Resistance and Renal Function.....	37

CHAPTER	Page
2.8 Effect of Soy Protein on Body Weight and Body Composition.....	39
2.9 Potentially Adverse Effects in Consuming Soy and Isoflavones.....	41
III MATERIALS AND METHODS	45
3.1 Subjects.....	45
3.2 Study Design.....	46
3.3 Study Procedures.....	46
3.4 Soy Protein Isolate Supplement.....	49
3.5 Study Measurements and Data Collection.....	49
3.6 Compliance and Adverse Effects.....	51
3.7 Statistical Analysis.....	51
IV RESULTS	52
4.1 Demographics and Subject Characteristics.....	52
4.1.1 General Demographic Data of Subjects.....	52
4.1.2 Eating and Physical Activity Behaviors.....	54
4.2.3 Baseline Clinical Characteristics of Subjects.....	58
4.2 Dietary intake assessment.....	59
4.3 Biochemical assessments and Blood Pressure.....	59
4.4 Anthropometric measurement.....	65
4.5 Compliance and Adverse Effects.....	65
V DISCUSSION	67
5.1 Demographics and Subject Characteristics.....	67
5.2 Dietary Intake Assessment and Nutrition Counseling.....	68
5.3 Effects of Soy Protein Isolate Supplementation on Glucose Metabolism Parameters and Insulin Resistance.....	69
5.4 Effects of Soy Protein Isolate Supplementation on Lipid Profile.....	73
VI CONCLUSION	79

	Page
REFERENCES	81
APPENDICES	111
CURRICULUM VITAE	149



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE	Page
1 Criteria for the diagnosis of impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes mellitus.....	7
2 Nutrition recommendations for adults with diabetes.....	10
3 Oral hypoglycemic agents.....	13
4 Pharmacokinetics of insulin preparation.....	13
5 Chronic complications of diabetes mellitus	16
6 Major soybean components and their health effects.....	19
7 Isoflavones contents of soy products.....	22
8 Compositions of soy protein products (%).....	24
9 Amino acid compositions of soybean protein products (per 100 g).....	25
10 Characteristics of the subjects.....	53-54
11 Eating and physical activity behaviors of subjects.....	56-57
12 Baseline clinical characteristics of subjects.....	58
13 Energy and nutrient intakes of subjects at baseline and at week 6 after SPI supplementation.....	60
14 Effects of SPI supplementation on glycemic control and insulin resistance.....	61
15 Effects of SPI supplementation on lipid profile and blood pressure.....	62
16 Effects of SPI supplementation on lipid concentration of subjects with baseline total cholesterol ≥ 5.18 mmol/l or < 5.18 mmol/l.....	63
17 Effects of SPI supplementation on other parameters.....	64
18 Effects of SPI supplementation on anthropometric parameters.....	66

LIST OF FIGURES

FIGURE	Page
1 Structures of 17 β -estradiol, isoflavones (daidzein, glycitein and genistein), coumestrol and lignans (secoisolariciresinol and matairesinol).....	21
2 The metabolism of isoflavones.....	23
3 Manufacture of full fat and defatted soy flour.....	27
4 The use of defatted soy flour as a substrate for further processed food ingredients.....	27
5 Diagram of research procedure	48

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
BW	body weight
CAD	coronary artery disease
CHD	coronary heart disease
CRP	C-reactive protein
CVD	cardiovascular disease
d (s)	day (s)
DM	diabetes mellitus
DSME	diabetes self-management education
e.g.	example
etc.	et cetara
ER	estrogen receptor
et al.	et alia (and others)
FAO	Food and Agriculture Organization
FMD	flow mediated dilatation
FNB	Food and Nutrition Board of the National Research Council
FPG	fasting plasma glucose
FPI	fasting plasma insulin
g (s)	gram (s)
GDM	gestational diabetes mellitus
gr	group
HbA1c	glycosylated hemoglobin
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HOMA, HOMA1	homeostatic model assessment
HOMA-R, HOMA-IR	homeostasis model of assessment insulin resistance
hr (s)	hour (s)

i.e.	id est., that is; in other words
IDF	International Diabetes Federation
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
kcal	kilocalorie
kg	kilogram
l	litre
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
m ²	square in metres
MAC	mid arm circumference
MAMC	mid-arm muscle circumference
mf	moisture-free basis
mg	milligram
mg/dl	milligram per decilitre
MI	myocardial infarction
min (s)	minute (s)
ml	millilitre
mmol/l	millimole per litre
mm	millimetre
mmHg	millimeter-mercury
MNT	medical nutrition therapy
n	number
OGTT	oral glucose tolerance test
PAD	peripheral artery disease
PHC 66	Public Health Center 66
QUICKI	the quantitative insulin sensitivity check index model
Scr	serum creatinine
SD	standard deviation
SMBG	self-monitoring of blood glucose
SPC	soy protein concentrate
SPI	soy protein isolate

TG	triglyceride
TC	total cholesterol
TSF	triceps skinfold thickness
u	unit
US.DA.	United States Department of Agriculture
US.FDA.	The United States Food and Drug Administration
U.S.A.	The United States of American
UNU	United Nations University
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WHR	waist-hip circumference ratio
wk (s)	week (s)
β	beta
π	Pi, mathematical constant = $\sim 22/7$
0.0259	Conversion factor from mg/dl to mmol/l for TC, LDL-C, HDL-C (mg/dl x conversion factor = mmol/l)
0.0113	Conversion factor from mg/dl to mmol/l for TG (mg/dl x conversion factor = mmol/l)
0.0555	Conversion factor from mg/dl to mmol/l for FPG (mg/dl x conversion factor = mmol/l)

CHAPTER 1

INTRODUCTION

1.1 Background and Significance of The Study

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long-term damage, dysfunction, and failure of various organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. Diabetes is classified into type 1 DM that is caused by islet β -cell destruction, type 2 DM with vary degrees of insulin resistance and/or insulin secretary defect, gestational diabetes and other specific types. Type 2 diabetes accounts for 90-95% of total diabetes cases (ADA, 2008a).

DM is a chronic disease, which is regarded as an important public health problem in many countries in the world. It is considered incurable and the number of the diabetic patients is constantly increased. The global prevalence of DM for all age-groups was estimated to be 2.8% in the year 2000 and 4.4% in 2030. The total number of people with DM is projected to rise from 171 million in the year 2000 to 366 million in 2030 (Wild et al., 2004). In Thailand, the national statistics data in the last 10 years (in the period 1994 to 2004) showed that the number and the death rate of people with DM had increased markedly. The death rate in the year 2004 was 12.3 per 100,000 people (Thai Ministry of Public Health, Department of disease control Bureau of Epidemiology, 2005). Moreover diabetes and its associated complications are a major health and economic burden worldwide. Direct medical and indirect expenditures attributable to diabetes in USA were estimated at 27 billion dollars in

1997 and rised to 132 and 174 billion dollars in 2002 and 2007, respectively (ADA, 2008*b*). Insulin resistance and impaired insulin secretion are usually present in patients with type 2 DM (Gerich, 2000), resulting from a combination of genetic and environmental factors (Stolar, 2002). Most patients with type 2 DM are obese, and obesity itself causes some degree of insulin resistance. Insulin resistance, central obesity, dyslipidemia, and hypertension are risk factors for coronary heart disease and the clustering of these risk factors is referred to as metabolic syndrome (Meigs et al., 2007), which are responsible for excess morbidity and mortality (Wilson et al., 2005).

DM is a serious disease with significant impact on health, quality of life, and life expectancy of individuals. The etiologies of DM are a complex interaction of genetics and environmental factors, including diet, which are thought to play a major role. If an effective control of the disease cannot be established, there would be more patients who suffer from complications (ADA, 2008*a*). In recent years, many studies increased attention toward the role of soybean intake on obesity and diabetes and the results has been shown to have health benefit (Messina, 1999; Anderson, Smith, and Washnock, 1999; Bhathena and Velasquez, 2007). Many researchers pay attention to examine the effects of soy protein on DM and its complications. Soy protein is prepared from dehulled and defatted soybeans by removing most of the non-protein components. Based on the protein content, soy protein products are grouped into soy flours and grits (40-50% protein), soy protein concentrates (SPC, 70-90% protein) and soy protein isolates (SPI, at least 90% protein) (Egbert, 2004; Erickson, 1995).

Beneficial effects of dietary soy protein on serum lipid concentrations has well documented on the basis of a meta-analysis of 38 trials (Anderson, Johnstone, and Cook, 1995). Besides, soy protein significantly decreased serum total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), and triglyceride (TG) and significantly increased

HDL cholesterol (HDL-C) in 23 randomized controlled trials published from 1995-2002 (Zhan and Ho, 2005). Soy protein also has protective and therapeutic effect in diabetic patients (Messina, Nagata, and Wu, 2006; Anderson et al., 1999). A diet high in soybean has been beneficial for the prevention of type 2 DM (Villegas et al., 2008). Furthermore, therapeutic effects including reducing blood glucose and insulin resistance, improving serum lipid concentrations and providing metabolic benefits that aid in weight control have been reported (Bhathena and Velasquez, 2002; Anderson et al., 1999). Hermansen et al. (2001) reported an improvement in blood lipid profile when soy protein isolate (50 g/day) with isoflavones was supplemented in type 2 diabetic patients. In postmenopausal women with type 2 DM, soy protein isolate (30 g/day) with isoflavones supplementation significantly decreased insulin resistance, fasting insulin, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and LDL-C (Jayagopal et al., 2002). The studies among type 2 diabetic patients with nephropathy by Teixeira et al. (2004) and Azadbakht, Atabak, and Esmailzadeh (2008) found that soy protein significantly decreased fasting plasma glucose, improved lipid profiles and renal function such as urinary albumin excretion, proteinuria and urinary creatinine. Moreover, in metabolic syndrome patients, soy protein consumption (30 g/day) significantly reduced insulin resistance, fasting insulin, LDL-C and TG (Azadbakht et al., 2007).

In the year 1999, The U.S. Food and Drug Administration approved the health claim that “25 g of soy protein a day, as part of a diet low in saturated fat and cholesterol, may reduce the risk of heart disease” (U.S.FDA., 1999). The knowledge of risk factors and protective factors associated with type 2 DM is essential for the development of prevention strategies. In human studies, soy protein appears to moderate hypoglycemia, reduce body weight (Bhathena and Velasquez, 2002), and

have a low glycemic index (Powell, Holt, and Miller, 2002). Accordingly, it has been assumed that soy protein may be advantage for diabetic patients. However, data linking type 2 diabetic patients and soy protein is rarely investigated and remains uncertain in blood glucose control, insulin resistance and lipid profiles and the available results are still inconsistent. Reported studies on soy protein focused specifically on diabetic patients are also scarce in Thai population. Hence, the aim of the present study was to determine the effects of soy protein isolate supplementation on insulin resistance, fasting blood glucose and lipid profile in type 2 diabetic patients.

1.2 Objectives of the Study

The specific objectives of the present study were determine the effects of soy protein isolate supplementation on insulin resistance, fasting blood glucose and lipid profile in type 2 diabetic patients.

1.3 Operational Definition of Terms

Soy protein isolates: a product that prepared from defatted soybeans and both soluble and insoluble carbohydrates are removed. The resulting product contains protein at least 90% on a moisture-free basis (Egbert, 2004).

Insulin resistance: a condition in which cells of the body particularly those of muscle, fat, and liver tissue, display resistance to insulin by failing to take up and utilize glucose for energy and metabolism. In this study using the homeostasis model of assessment insulin resistance (HOMA-IR) which calculated as fasting insulin ($\mu\text{IU/ml}$) multiplied by fasting glucose (mmol/l) and divided by 22.5 (Matthew et al., 1985).

CHAPTER 2

LITERATURE REVIEW

2.1 Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) is now a common and serious global health problem and accounts for 90-95% of those with diabetes. Type 2 DM previously referred to as non-insulin dependent diabetes, or adult-onset diabetes, encompasses individuals who have insulin resistance and usually have relative (rather than absolute) insulin deficiency. There are probably many different causes of this form of diabetes. Most patients with type 2 DM are obese, and obesity itself causes some degree of insulin resistance. Insulin resistance may improve with weight reduction and/or pharmacological treatment of hyperglycemia but is seldom restored to normal. The risk of developing type 2 DM increases with age, obesity, and lack of physical activity. It occurs more frequently in women with prior gestational diabetes mellitus (GDM) and in individuals with hypertension or dyslipidemia, and its frequency varies in different racial/ethnic subgroups (ADA, 2009a).

Type 2 DM is a major cause of premature morbidity and mortality, particularly from cardiovascular disease (CVD), blindness, amputations and renal failure. In many instances, type 2 DM is seen clinically as a part of the metabolic syndrome, a cluster of major CVD risk factors previously referred to as the insulin resistance syndrome or Syndrome X. Thus, the management of type 2 DM must address not only the control of hyperglycemia, but also the other CVD risk factors such as dyslipidemia, hyperinsulinemia, hypertension and obesity (Reaven, 2005).

2.1.1 Prevalence of Diabetes

According to International Diabetes Federation (IDF), it is estimated that in 2007, 246 million people worldwide have diabetes, representing roughly 6% of the adult population (20-79 age group). Type 2 DM constitutes about 85-95% of all diabetes cases in developed countries and accounts for an even higher percentage in developing countries. By 2025, the figure is expected to rise to 380 million. The prevalence of diabetes is higher in developed countries than in developing countries. Increased urbanization, westernization and economic development in developing countries have already contributed to a substantial rise in diabetes (IDF, 2006). DM is the most common among the elderly in many populations. In Thailand, the national diabetes statistics in the last 10 years (in period 1994-2004) showed that the number and the death rate of people with diabetes have increased markedly. The death rate in 2004 was 12.3 per 100,000 people (Thai Ministry of Public Health, 2005). In addition, the total number of people with diabetes in Thailand is projected to rise from 1.51 million in 2000 to 2.74 million in 2030 (Wild et al. 2004).

2.1.2 Diagnostic Criteria for Pre-Diabetes and Type 2 DM

Patients with IFG (impaired fasting glucose) and/or IGT (impaired fasting tolerance) (Table 1) are referred to “pre-diabetes” indicating the relatively high risk for development of diabetes (25-40% risk over the next 5 year) (Powers, 2008). IFG and IGT are associated with the metabolic syndrome and are risk factors for cardiovascular disease (CVD) (Nathan et al., 2007). There are three way to diagnose diabetes (Table 1) and each, in the absence of unequivocal hyperglycemia, must be confirmed on a subsequent day by any one of the three methods. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes is not recommended at this time (ADA, 2009a).

TABLE 1 Criteria for the diagnosis of impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes mellitus

Impaired fasting glucose (IFG)

- Fasting plasma glucose (FPG) ^a 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l)

Impaired glucose tolerance (IGT)

- 2-hour plasma glucose 140-199 mg/dl (7.8-11.0 mmol/l)

Diabetes mellitus

- FPG \geq 126 mg/dl (7.0 mmol/l) or
 - Symptoms of hyperglycemia and a casual plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ^b or
 - 2-hour plasma glucose \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT ^c
-

^a fasting is defined as no caloric intake for at least 8 hr.

^b casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of hyperglycemia include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss.

^c the test should be performed as described by the World Health Organization, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

Source: adapted from American Diabetes Association (2009a)

2.1.3 Management

The patient with type 2 DM should receive education about nutrition, exercise, care of diabetes during illness and medications to lower the plasma glucose. Education allows individuals with DM to assume greater responsibility for their care. The American Diabetes Association refers to education about the individualized management plan for the patient as diabetes self-management education (DSME). More frequent contact between the patient and the diabetes management team (electronic, telephone, etc.) improve glycemic control (Powers, 2008).

2.1.3.1 Diabetes Self-Management Education (DSME)

People with diabetes should receive DSME according to national standards when their diabetes is diagnosed and as needed thereafter. DSME is an essential element of diabetes care. DSME helps patients optimize metabolic control, prevent and manage complications, and maximize quality of life in a cost effective manner (ADA, 2009*b*). Usually appropriate education may require the expertise of the diabetes educator. This instruction can be obtained through individual or group consultation (Franz, Bable, and Beebe, 2002). The diabetes educator is a health care professional (nurse, dietician, or pharmacist) with specialized patient education skill who is certified in diabetes education (Powers, 2008). A number of studies involving a clinical pharmacist in programs with cardiac risk factors in select patients with diabetes have proven to be effective (Cioffi, Caron, and Kalus, 2004). Providers should be aware of culturally appropriate educational and community resources to support persons with diabetes and their families. Periodic reassessment of educational goals is recommended (Mensing et al., 2007; Lorig, Ritter, and Stewart, 2001). DSME topics that are important for optimal diabetes care include description of the diabetes disease process and treatment options; goal-setting to promote health, and problem-solving for daily living, preventing, detecting and treating acute complications, preventing, detecting and adhering to treatments for chronic complications, self-monitoring blood glucose, utilizing medications (if applicable) to maximize therapeutic effectiveness.

2.1.3.2 Medical Nutrition Therapy (MNT)

MNT is a term used by the American Diabetes Association to describe the optimal coordination of caloric intake with other aspects of diabetes therapy (insulin, exercise, weight loss). The ADA has issued recommendations for

tree types of MNT. Primary prevention measures of MNT are directed at prevention or delaying the onset of type 2 DM in high-risk individuals (obese or with pre-diabetes) by promoting weight reduction. Secondary prevention measures are directed at preventing or delaying diabetes-related complications in diabetic individuals by improving glycemic control. Tertiary prevention measures are directed at managing diabetes-related complications (cardiovascular disease, nephropathy) in diabetic individuals. MNT must be adjusted to meet the goal of the individual patient. Furthermore, MNT education is an important component of comprehensive diabetes care and should be reinforced by regular patient education. In general, the components of optimal MNT are similar for individuals with type 1 or type 2 DM (Table 2).

The goals of MNT in type 2 DM are address the greatly increased prevalence of cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidemia, obesity). The majority of these individuals are overweight or obese, and weight loss is strongly encouraged and should remain an important goal (Powers, 2008). MNT often begins with strategies that reduce energy intake and increase energy expenditure through physical activity. Moderate weight loss (5% of body weight) is associated with decreased insulin resistance, improved measures of glycemic and lipidemia, and reduced blood pressure. The optimal macronutrient distribution of weight loss diets has not been established. Low carbohydrate diets, restricting total carbohydrate to less than 130 g/day, are not recommended in the management of diabetes. Individualize the nutrition prescription based on the nutrition assessment and treatment goals of each patient. For example, if the patient has been eating 45% of calories from fat, lowering fat to 40% can be helpful (ADA, 2008a).

TABLE 2 Nutrition recommendations for adults with diabetes**Fat**

- ≤ 30% of total calories intake
- Saturated fats < 7% of total calories
- < 200 mg/day of dietary cholesterol
- Intake of *trans* fat should be minimized.
- ≥ 2 servings of fish/week provide omega-3 fatty acids

Carbohydrate

- 45-65% of total calories intake (low carbohydrate diets are not recommend)
- Amount and the type of carbohydrate important ^a
- Sucrose-containing foods may be consumed with adjustments in insulin dose
- Sugar alcohols and non-nutritive sweeteners are safe ^b
- Fiber-containing foods may reduce postprandial glucose excursions

Protein

- 15-20% of total calories intake (high-protein diets are not recommended as a method of weight loss)
- Reduction of protein intake to 0.8-1 gm/kg in the earlier stages of chronic kidney disease and to 0.8 gm/kg in the later stages

Other components**Sodium**

- 2,300 mg/day for diabetes patients with normotensive and hypertensive
- < 2,000 mg/day for diabetes patients with symptomatic heart failure

Supplements

- Routine supplementation with antioxidants is not advised ^c
- Benefit from chromium supplementation cannot be recommended

^a amount of carbohydrate determined by estimating grams of carbohydrate in diet; glycemic index reflects how consumption of a particular food affects the blood glucose.

^b when consumed within the acceptable daily intake levels established by the Food and Drug Administration (FDA)

^c because of lack of evidence of efficacy and concern related to long-term safety.

Source: adapted from American Diabetes Association (2007; 2008a; 2009b)

2.1.3.3 Physical Activity

In patients with diabetes, the ADA recommends 150 minutes a week (distributed over at least 3 days) of aerobic physical activity. The exercise regimen should also include resistance training. The positive benefits of physical activity include improved blood pressure values, improved lipid profile, improved cardiac status, increased insulin sensitivity, more effective weight management and

improved glycemic control, and it helps in the management of depressive symptoms. In type 2 DM, exercise-related hypoglycemia is less common than type 1 DM, but can occur in individuals taking either insulin or insulin secretagogues. Because asymptomatic cardiovascular disease appears at a younger age in type 2 DM, formal exercise tolerance testing may be warranted with any of the followings: age more than 35 years, diabetes duration longer than 10 years, microvascular complication of DM (retinopathy, nephropathy), peripheral artery disease (PAD), other risk factor of coronary artery disease (CAD), or autonomic neuropathy. Untreated proliferative retinopathy is a relative contraindication to vigorous exercise, as this may lead to vitreous hemorrhage or retinal detachment (ADA, 2008a; Powers, 2008).

2.1.3.4 Monitoring the Level of Glycemic Control

Two primary techniques are available for health providers and patients to assess the effectiveness of the management plan on glycemic control involves patient self-monitoring of blood glucose (SMBG) and an assessment of long-term glycemic control by physician (measurement of HbA1c). Methods and frequency of monitoring depend on the targets and mode of treatment. SMBG should be regarded as essential to improve the safety and quality of treatment. The frequency and timing of SMBG should be dictated by the particular needs and goals of the individual patient. Patients with type 2 DM on insulin typically need to perform SMBG three or more times daily more frequently than those not using insulin, particularly if using glucose readings to guide mealtime insulin dosing. Because the accuracy of SMBG is instrumental and user dependent, it is important for health care providers to evaluate each patient's monitoring technique. HbA1c is the gold standard for assessment of long-term glycemic control. HbA1c is formed by the continuous non-enzymatic glycosylation of hemoglobin throughout the lifespan of an erythrocyte.

This assay yields an accurate measure of time-averaged blood glucose during the previous six to eight weeks. Clinically it can assist in determining duration and severity of hyperglycemia and can help guide treatment (ADA, 2008a; Powers, 2008).

2.1.4 Pharmacological Treatment of Hyperglycemia

2.1.4.1 Oral Hypoglycemic Agents

Commonly these agents are used to treat Type 2 DM. They usually work by lowering the glucose levels in the blood. In this category different types of antidiabetic agents are available. Their use depends on the nature of the diabetes, age and situation of the person, as well as other factors. Oral antidiabetic drugs with four therapeutic mechanisms of action are now available (Table 3), stimulate insulin release from β -cells (sulfonylureas, repaglinide, or nateglinide), hepatic glucose output suppression (biguanides and thiazolidinediones), peripheral insulin resistance reduction (thiazolidinediones and biguanides), and delayed glucose absorption (α -glucosidase inhibitors) (Tildesley et al., 2007). The elevated insulin levels reduce hepatic glucose production and increase muscle glucose uptake and hence decrease blood sugar level. Biguanides, sulphonylureas, thiazolidinediones, and α -glucosidase inhibitors may be used in various combinations with each other or with insulin when treatment targets are not achieved. Combination therapy capitalizes on the complimentary modes of action of the different drug classes, and there is some evidence to suggest that the use of combination therapy (at submaximal doses of each drug) is superior to monotherapy in terms of glycemic control, with no increase in side effects (Garber et al., 2002).

TABLE 3 Oral hypoglycemic agents

Classes	Mechanism of action	Example
Oral sulfonylureas (1 st generation)	stimulate insulin release from β -cells	Chlorpropamide Tolazamide Tolbutamide
Oral sulfonylureas 2 nd generation	stimulate insulin release from β -cells	Glimepiride Glipizide Glyburide Gliclazide
Non-sulfonylurea secretagogues	stimulate insulin release from β -cells	Nateglinide Repaglinide
Biguanides	decrease insulin resistance increase cellular glucose uptake and utilization decrease hepatic glucose production decrease morbidity and mortality in obese patients	Metformin
Thiazolidinediones	insulin sensitizers increase hepatic output of glucose	Pioglitazone Rosiglitazone
α -Glucosidase Inhibitors	inhibit glucosidase in brush border of small intestine prevent hydrolysis and delay carbohydrate digestion	Acarbose

Source: adapted from Jain and Saraf (2008)

TABLE 4 Pharmacokinetics of insulin preparation

Classes	Preparations	Onset of Action	Peak Action	Duration of Action
Rapid-acting	Lispro	15 min.	30-90 min.	2-4 hrs.
	Aspart	15 min.	1-3 hrs.	3-5 hrs.
	Glulisine	15 min	50-100 min.	5 hrs.
Short-acting	Regular	30 min.	2-5 hrs.	5-8 hrs.
Intermediate-acting	NPH	1-3 hours	6-12 hrs.	16-24 hrs.
Long-acting	Detemir	1 hr.	No peak	>24 hrs.
	Glargine	1 hr.	No peak	24 hrs.
Mixtures	Humalog® mix (75/25) or Humalog® mix (50/50)	15 min.	30-240 min.	16-24 hrs.
	Novolog® mix (70/30)	30 min	2-12 hrs.	16-24 hrs.
	NPH and Regular (70/30, 50/50)			

Source: adapted from Nathan et al. (2009)

2.1.4.2 Insulin Therapy

Insulin is the most commonly used when adequate glycemic control can no longer be achieved with oral agents alone. As type 2 DM is a progressive disorder, with loss of beta cell function occurring over time, insulin is often needed to achieve good glycemic control and should be considered for all patients on maximum oral therapy whose HbA1c is higher than 6.5 mg%. Whilst inadequate glycemic control, despite maximum oral therapy, may often be addressed by improving compliance with lifestyle goals, early treatment with insulin should be strongly considered when unintentional weight loss occurs at any time during the course of diabetes, including at the time of diagnosis. Insulin should usually be combined with oral agents, as they limit the weight gain, and reduce the hypoglycemia associated with insulin therapy. There is evidence suggesting that metformin is important for cardiovascular protection (IDF, 2005). There are many different kinds of insulin, which are broken down into four main categories (Table 4), based on: the onset of the insulin (when it starts working), the peak (when it works the hardest) and the duration (how long it lasts).

2.1.5 Chronic Complication (Powers, 2008)

The chronic complications of DM affect many organ systems and are responsible for the majority of morbidity and mortality associated with the disease. Chronic complications can be divided into vascular and nonvascular complications (Table 5). The vascular complications of DM are further subdivided into microvascular (retinopathy, neuropathy and nephropathy) and macrovascular complications (coronary artery disease (CAD), peripheral artery disease (PAD) and cerebrovascular disease). Nonvascular complications include problems such as

gastroparesis, infection and skin changes. Long-standing diabetes may be associated with hearing loss. Whether type 2 DM in elderly individuals is associated with impaired mental function is not clear. The risk of chronic complications increases as a function of the duration of hyperglycemia. Since type 2 DM often has a long asymptomatic period of hyperglycemia, many individuals with type 2 DM have complications at the time of diagnosis.

The microvascular complications of type 2 DM result from chronic hyperglycemia. Large randomized clinical trials of individuals with type 2 DM have conclusively demonstrated that a reduction in chronic hyperglycemia prevents or delays retinopathy, neuropathy and nephropathy. Other incompletely defined factors may modulate the development of complications. For example, despite long-standing DM, some individuals never develop nephropathy or retinopathy. Many of these patients have glycemic control that is indistinguishable from those who develop microvascular complications, suggesting that there is genetic susceptibility for developing particular complications. The evidence implicating a causative role for chronic hyperglycemia in the development of macrovascular complications is less conclusive. However, coronary heart disease events and mortality are two to four times greater in patients with type 2 DM. These events correlate with fasting and postprandial plasma glucose levels as well as with the HbA1c. Other factors (dyslipidemia and hypertension) also play important roles in macrovascular complications.

TABLE 5 Chronic complications of diabetes mellitus

Microvascular
Eye disease
Retinopathy (nonproliferative/proliferative)
Macular edema
Neuropathy
Sensory and motor (mono- and polyneuropathy)
Autonomic
Nephropathy
Macrovascular
Coronary artery disease (CAD)
Peripheral artery disease (PAD)
Cerebrovascular disease
Others
Gastrointestinal (gastroparesis, diarrhea)
Genitourinary (uropathy/ sexual dysfunction)
Dermatologic
Infectious
Cataracts
Glaucoma
Periodontal disease

Source: Powers (2008)

2.2 Insulin Resistance

The traditional view of insulin action places this hormone at the center of multiple organ adaptations to the ingestion of nutrients, in particular, dietary carbohydrates. Insulin stimulates the disposal of ingested glucose into skeletal muscle and adipose tissue and decreases the production of glucose by the liver by reducing glycogenolysis and gluconeogenesis. In addition, insulin suppresses the release of nonesterified fatty acids from adipose tissue by suppressing lipolysis (Bessesen, 2001).

Insulin resistance is the initial measurable defect in patients who are destined to develop type 2 DM. Although there have been discussions about which

comes first, insulin resistance or impaired β -cell function, clearly insulin resistance is closely tied to the current epidemic of diabetes. Insulin resistance is found in the majority of patients with type 2 DM, and it is present in the early prediabetic stage of impaired glucose tolerance (De Fronzo, 2004). Insulin resistance is apparent in individuals with normal glucose tolerance who are family members of patients with type 2 DM. It also predicts subsequent development of type 2 DM in both prediabetic and normoglycemic states. Simply stated, insulin resistance is a reduced sensitivity in body tissues to the action of insulin. Insulin resistance affects glucose disposal in muscle and fat and has an effect on insulin suppression of hepatic glucose output (Gerich, 2003). In patients with type 2 DM, higher concentrations of insulin are needed to stimulate peripheral glucose disposal and to suppress hepatic glucose production than are needed in patients without diabetes (Groop et al., 1992). Resistance to insulin is apparent with endogenous or exogenous insulin. Insulin resistance is strongly linked to obesity and also underlies many of the pathophysiologic features of insulin resistance syndrome, such as dyslipidemia and hypertension. Furthermore, insulin resistance is responsible for the increased cardiovascular risk in insulin-resistance patients with varying degree of glucose intolerance.

A number of methods have been used to assess insulin sensitivity in animals and humans. These include measures of fasting insulin and glucose concentrations, the homeostatic model (HOMA), the quantitative insulin sensitivity check index model (QUICKI), glucose or insulin area under the curve after ingestion of glucose, the frequently sampled intravenous glucose tolerance test, the hyperinsulinemic euglycemic clamp, graded glucose infusions, and cellular and molecular studies of insulin signaling (Wallace, Levy, and Matthew, 2004).

Homeostatic model assessment (HOMA, HOMA1, HOMA-R, or HOMA-IR) is a relatively simple mathematical index for assessing insulin resistance, which is calculated by using fasting plasma insulin (FPI) and fasting plasma glucose (FPG). The formula for the HOMA model is $(FPI \times FPG)/22.5$, where FPI measure in $\mu\text{IU/ml}$, FPG measure in mmol/l , and 22.5 is a constant (Matthew et al., 1985). The HOMA has a range of approximately 2-15 (Yeni-Komshian et al., 2000), with higher scores indicating increasing insulin resistance. Lansang, Williams, and Carroll (2001) determined the correlation between the HOMA model and the hyperinsulinemic euglycemic clamp method in a population of hypertensive patients and normal controls. They concluded that the HOMA is a reasonable alternative method to access insulin resistance. Wallace et al. (2004) documented that the HOMA model has proved to be a robust clinical and epidemiology tool in descriptions of the pathophysiology of diabetes.

2.3 Soybean and Phytoestrogens (Sugano, 2006; Liu, 2006; Messina, 1999).

Soybean plant (*Glycine max*) belongs to the legume family is the world's most widely cultivated and economically successful legume. Cultivated soybean is composed of approximately 8% hull, 90% cotyledons and 2% hypocotyls axis. Cotyledon contains the highest percentage of both protein and oil whereas other components such as isoflavones are concentrated in the hypocotyls axis. Most soybeans cultivated are used as the raw materials for oil milling and the residues are mainly used as feedstuffs for domestic animals.

In addition to protein and oil, soybean contains valuable components and it is an exceptional foodstuff of which the constituent components are almost totally disclosed chemically. Most of nutritional and physiological functions of those

components have been studied extensively, as summarized in Table 6. It is well known that almost all components of soybean have beneficial health effects as characterized by the preventive potential for so-called life-style-related diseases or adult diseases. Here it is most probable that the health benefits of soybean reflect a complicated interaction of different components. The anticarcinogenic effect of soybean, for example, may be attributed to this type of interaction rather than to single component.

TABLE 6 Major soybean components and their health effects

Components	Functions
Protein	Hypocholesterolemic, reduces body fat
Peptides	Readily absorbed, reduced body fat
Lectins	Body defense, anticarcinogenic
Trypsin Inhibitor	Anticarcinogenic
Dietary fiber	Improve digestive tract function, prevent colon cancer, regulate lipid metabolism
Oligosaccharides	Bifidus factor, improve digestive tract function
Phytin	Regulate cholesterol metabolism, anticarcinogenic, interferes mineral absorption
Saponin	Regulate lipid metabolism, antioxidant
Isoflavones	Estrogenic function, prevent osteoporosis, anticarcinogenic
Linoleic acid	Essential fatty acid, hypocholesterolemic,
α -Linolenic acid	Essential fatty acid, hypotriglyceridemic, improve cardiovascular function, antiallergenic
Lecithin	Improve lipid metabolism, maintains neurofunctions (memory and learning abilities)
Tocopherols	Antioxidants, prevent cardiovascular diseases
Plant sterols	Hypocholesterolemic, improve prostate cancer

Source: Sugano (2006)

Phytoestrogens are found in numerous fruits and vegetables and are categorized into three classes, namely isoflavones, lignans and coumestans. Isoflavones are mainly found in soybean, which a large variability content and composition. Isoflavones have a non steroidal structure but possess a phenolic ring that enables them to bind the estrogen receptor (ER) (Figure 1) and act either as estrogen agonists or antagonists (Makela et al., 1995).

The major bioactive isoflavones are genistein and daidzein. Variation in temperature, nutritional status, pest attack or light conditions may modify isoflavones content and composition (Wang and Murphy, 1994; Caldwell, Britz, and Mirecki, 2005). In addition, the isoflavones content of different soy protein preparations varies widely and depends on the processing techniques used (Erdman et al., 2004; Anderson and Wolf, 1995) (Table 7). Among all the health-promoting component of soy, soy isoflavones are thought to be most responsible for many of hypothesized health benefits of soy foods (Liu et al., 2005) and thus, have received more attention mainly due to their benefits in decreasing age related diseases e.g. osteoporosis, cardiovascular disease, cancer, osteoporosis and postmenopausal symptoms or hormonodependent cancers (e.g. prostate) (Tempfer et al., 2007; Sacks et al., 2006; Fitzpatrick, 2003; Anderson et al., 1999). Isoflavones may additionally have a beneficial role in lipid and glucose metabolism (Lukaczer et al., 2006). Yet, because of their estrogenic activity, there has been concern about the safety of consuming isoflavones, particularly for infants and in the case of overconsumption by general populations. Several negative effects have been postulated. It is evident that researches on the health effects of phytoestrogens, including isoflavones, is rather complicates and in many cases, results are either inconclusive or inconsistent among different studies (Munro et al., 2003). Therefore, more research is definitely needed.

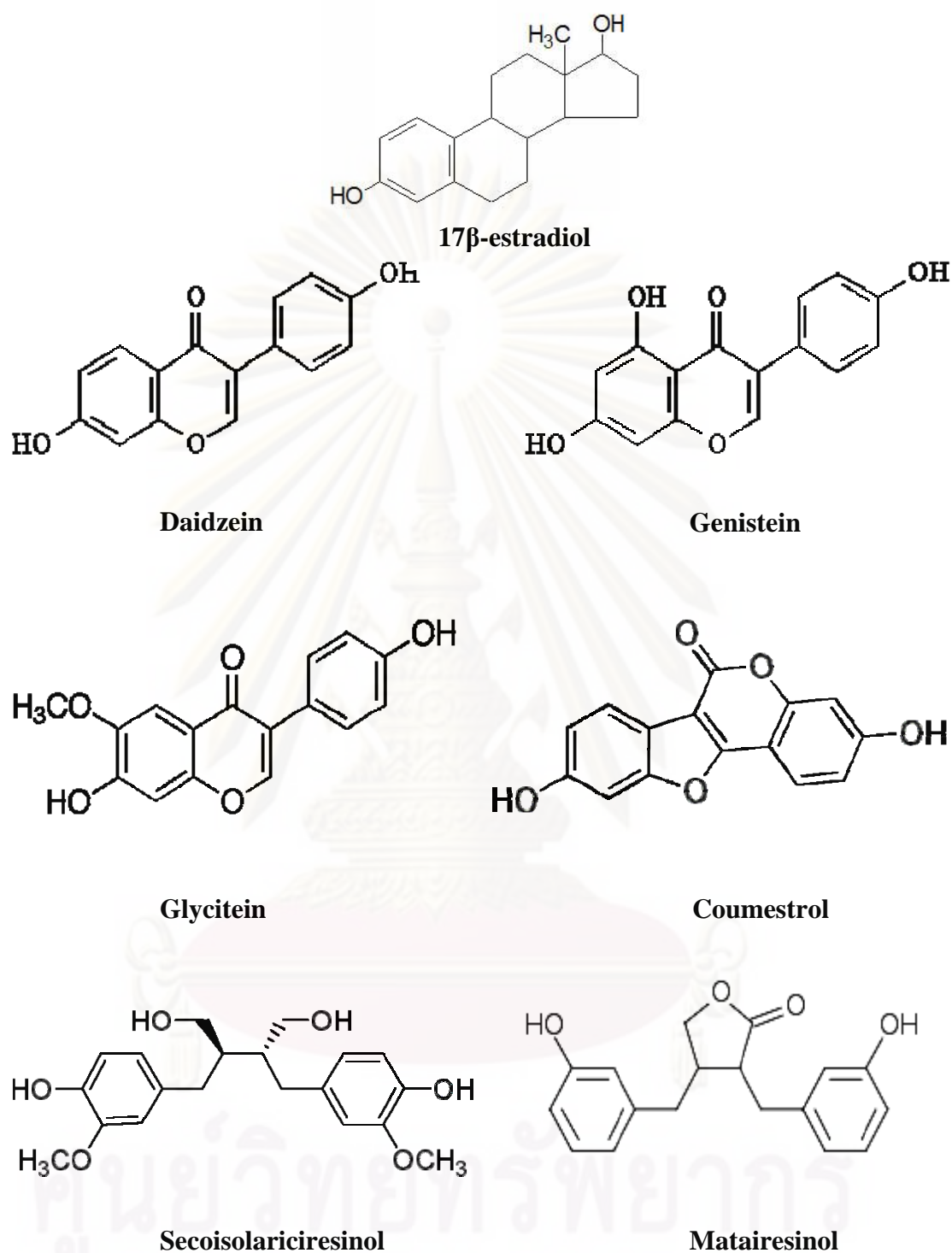


FIGURE 1 Structures of 17 β-estradiol, isoflavones (daidzein, glycitein and genistein), coumestrol and lignans (secoisolariciresinol and matairesinol)

TABLE 7 Isoflavones contents of soy products (per 100 g)

Soy products	Genistein (mg)	Daidzein (mg)	Glycitein (mg)	Total (mg)
Soybeans, raw (Japan)	74.33	45.95	9.01	130.65
Soybeans, raw (Europe)	39.78	45.44	22.37	103.56
Soybeans, raw (United States)	86.33	61.33	13.33	159.98
Soybeans, roasted	75.78	62.14	13.33	148.50
Soy flour, full-fat, raw	98.77	72.92	16.12	178.10
Soy flour, full-fat, roasted	85.12	89.46	16.40	165.04
Soy flour, defatted, raw	87.31	64.55	15.08	150.94
Soy protein concentrate, aqueous washed	52.81	38.25	4.94	94.65
Soy protein concentrate, alcohol extraction	5.26	5.78	1.57	11.49
Soy-protein isolate	57.28	30.81	8.54	91.05
Soybean, curd, fermented	21.12	12.18	2.30	34.68
Miso	23.24	16.43	3.00	41.45
Natto	37.66	33.22	10.55	82.29
Soy drink	5.10	2.75	N ^a	7.85
Soymilk, unfortified	6.07	4.84	0.93	10.73
Tempeh, raw	36.15	22.66	3.82	60.61
Tempeh, cooked	21.14	13.12	1.39	35.64
Tofu, pressed, raw	16.01	15.59	2.77	33.91
Tofu, firm, cooked	10.83	10.26	1.35	22.05

^a no data

Source: adapted from US Department of Agriculture Nutrient Database for the Isoflavones Content of Selected Foods (2008)

The metabolism of isoflavones is rather complex. The two major isoflavones, genistein and daidzein, are present in soy as β -D-glycosides, namely genistin and daizin (Figure 2). These glycoside forms are biologically inactive. Once ingested, isoflavones glycosides are hydrolyzed by β -glucosidases in the intestinal wall, resulting in the conversion to their corresponding bioactive aglycones (genistein and daidzein). Only the aglycone forms are absorbed by the intestinal tract and are therefore biologically active. Daidzein can be further metabolized to equol and o-demethyangolensin, and genistein to p-ethyl phenol. In fact, genistein, daidzein, equol and o-demethyangolensin are the major isoflavones detected in the blood and urine of humans and animals (Setchell, 1998).

Glycoside forms
Biologically inactive

Aglycone forms
Biologically active

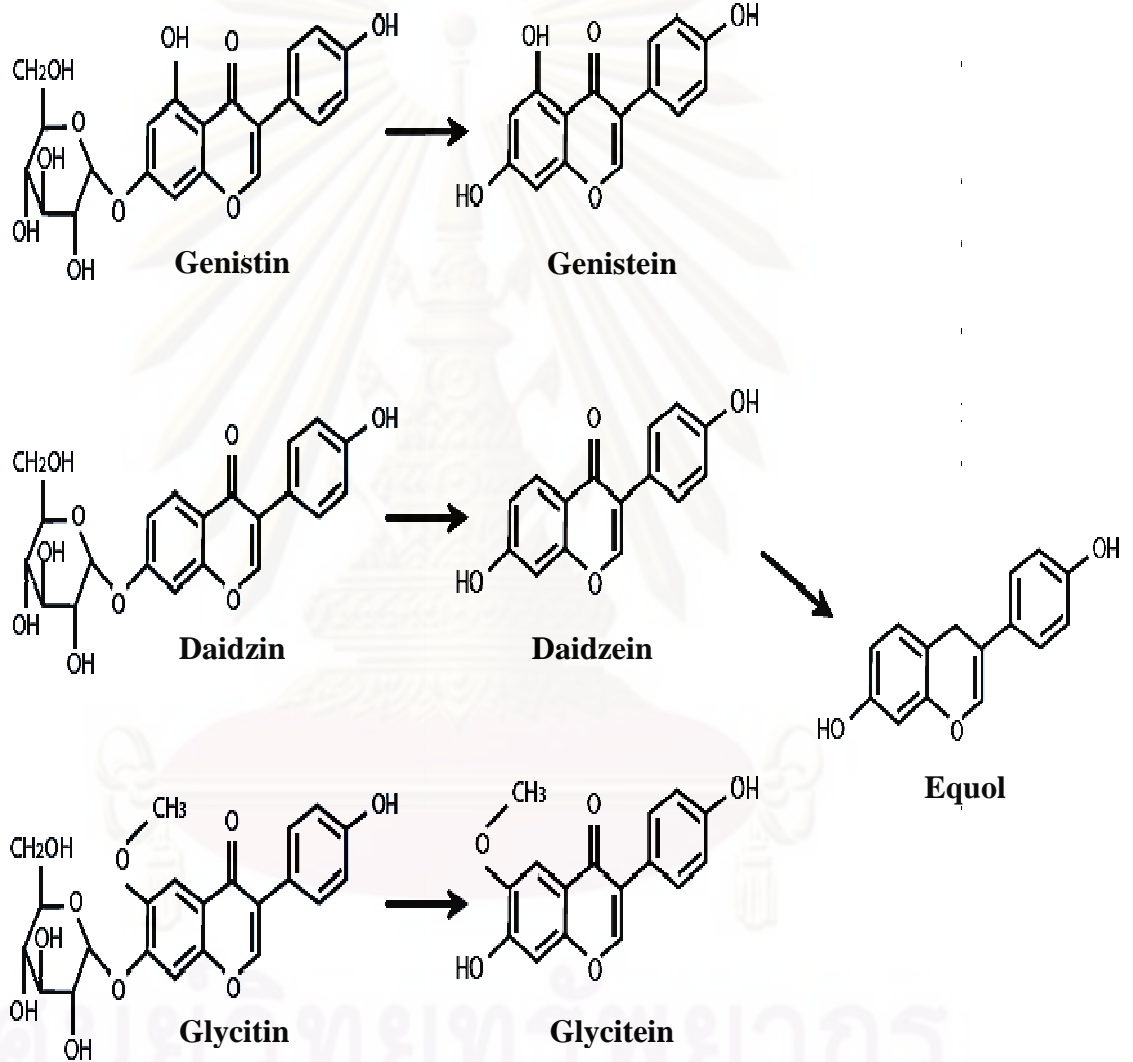


FIGURE 2 Metabolisms of isoflavones

2.4 Soy Protein Products (Egbert, 2004; Endres, 2001)

Since the 1960s, soy protein products have been used as nutritional and functional food ingredients in every food category available to the consumer. The compositions of soy protein products differ depending on the processing as shown in Table 8. Soy protein products are an ideal source of some of the essential amino acids used to complement cereal proteins (Table 9). The excellent nutritional value of soy protein products has recently been recognized by both the Food and Drug Administration (FDA) and the United States Department of Agriculture's (USDA) School Lunch Program.

TABLE 8 Compositions of soy protein products (%)

Constituent	Defatted flours and grits		Concentrates		Isolates	
	As is	mfb ^a	As is	mfb	As is	mfb
Protein (N x 6.25)	52–54	56–59	62–69	65–72	86–87	90–92
Fat (Pet. Ether)	0.5–1.0	0.5–1.1	0.5–1.0	0.5–1.0	0.5–1.0	0.5–1.0
Crude fiber	2.5–3.5	2.7–3.8	3.4–4.8	3.5–5.0	0.1–0.2	0.1–0.2
Soluble fiber	2	2.1–2.2	2–5	2.1–5.9	<0.2	<0.2
Insoluble fiber	16	17–17.6	13–18	13.5–20.2	<0.2	<0.2
Ash	5.0–6.0	5.4–6.5	3.8–6.2	4.0–6.5	3.8–4.8	4.0–5.0
Moisture	6–8	0	4–6	0	4–6	0
Carbohydrates (by difference)	30–32	32–34	19–21	20–22	3–4	3–4

^a mfb: moisture-free basis

Source: Egbert (2004)

TABLE 9 Amino acid compositions of soybean protein products (per 100 g) ^a

Amino acids	Full-fat soy flour	Defatted soy flour	Soy protein concentrates	Soy protein isolates
Isoleucine (g)	1.675	2.281	2.942	4.253
Leucine (g)	2.812	3.828	4.917	6.783
Lysine (g)	2.298	3.129	3.929	5.327
Methionine (g)	0.466	0.634	0.814	1.130
Cystine (g)	0.556	0.757	0.886	1.046
Phenylalanine (g)	1.802	2.453	3.278	4.593
Tyrosine (g)	1.306	1.778	2.301	3.222
Threonine (g)	1.500	2.042	2.474	3.137
Tryptophan (g)	0.502	0.683	0.835	1.116
Valine (g)	1.724	2.346	3.064	4.098
Histidine (g)	0.931	1.268	1.578	2.303
Arginine (g)	2.679	3.647	4.642	6.670
Alanine (g)	1.627	2.215	2.677	3.589
Aspartic acid (g)	4.342	5.911	7.249	10.203
Glutamic acid (g)	6.689	9.106	12.013	17.452
Glycine (g)	1.597	2.174	2.688	3.603
Proline (g)	2.020	2.750	3.298	4.960
Serine (g)	2.002	2.725	3.369	4.593

Source: adapted from USDA National Nutrient Database for Standard Reference (2008)

There are three major groups of soy protein products, soy flours and grits, soy protein concentrates, and soy protein isolates, which the protein contents range from 40-90% (Erickson, 1995).

2.4.1 Soy Flour and Grits

Processing alternatives enable the soybean processor to manufacture soy flour products which vary in fat content, granulation and degree of heat treatment. By controlling these variables, the processor is able to regulate the nutritional value and

functional properties of these products. Soy flour and grits are used in food products because of their functionality, nutritional value and low cost. Functional properties are characteristics such as water absorption, fat absorption, fat emulsifying capacity, protein binding capacity and adhesiveness. These properties can be regulated so that they are similar to those of milk, meat or eggs. Flour and grits are differentiated on the basis of granulation. Grits have a particle size larger than 100 mesh (U.S. standard screen size) while flour has a particle size finer than 100 mesh.

Two types of flour are produced from soybeans for use in foods. Full fat soy flour is milled from cleaned, dehulled soybeans while defatted soy flour is produced from cleaned, dehulled and solvent extracted soybeans. The general processing steps involved in the manufacture of these products are reviewed in Figure 3. Processing alternatives enable the manufacture of defatted soy products with varying degrees of heat treatment and with varying granulations. These variables affect the functional and nutritional properties of these products. The functionality, nutritional value and low cost of soy flour products account for their growing use in foods, and as a base material for the manufacture of further processed food ingredients. Several of these further processed products are shown in Figure 4.

2.4.2 Soy Protein Concentrates

Soy protein concentrates are prepared from defatted soybeans by the extraction of sugar, soluble carbohydrate material, mineral matter and other minor constituents. They contain at least 65% protein ($N \times 6.25$) on a moisture free basis, with the remaining portion being mainly insoluble carbohydrates.

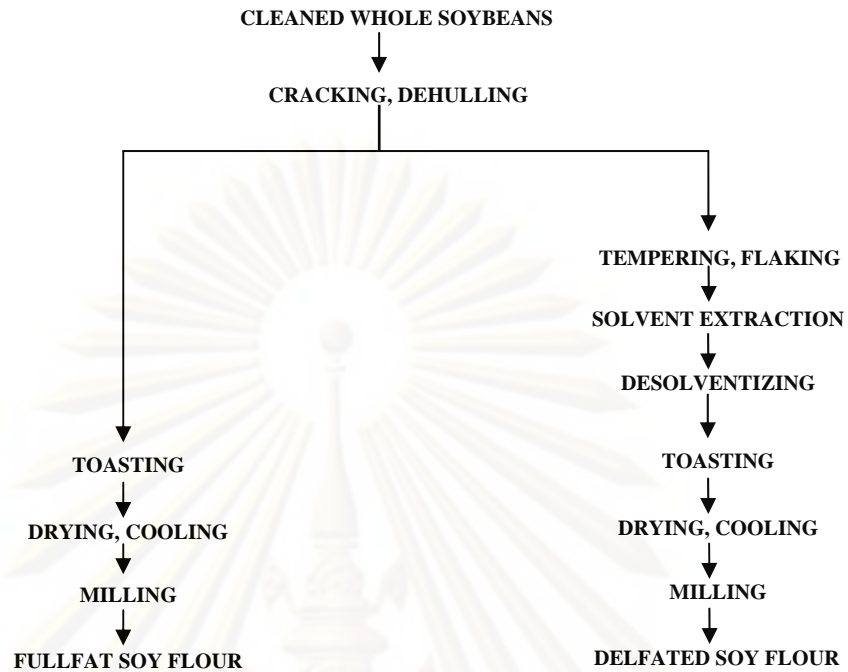


FIGURE 3 Manufacture of full fat and defatted soy flour (Lusas and Riaz, 1995)

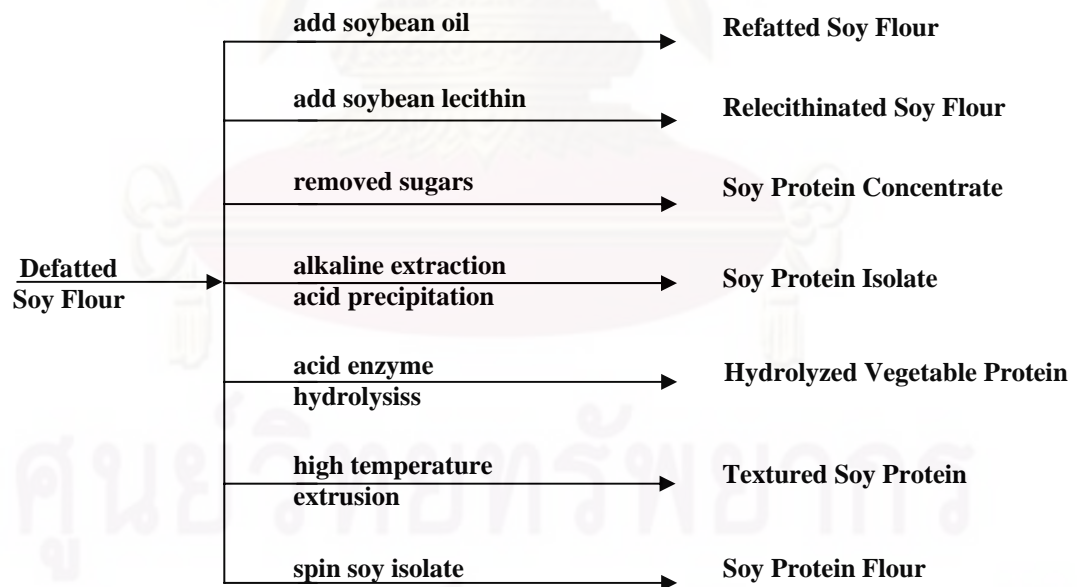


FIGURE 4 The use of defatted soy flour as a substrate for further processed food ingredients (Lusas and Riaz, 1995)

2.4.3 Soy Protein Isolates

Soy protein isolates are the most highly refined soy protein products commercially available. They represent the major protein fraction of the soybean. Soy protein isolates are prepared from defatted soybeans by alkaline extraction, followed by precipitation at acid pH. As a result, both soluble and insoluble carbohydrates are removed. The resulting product contains protein at least 90% on a moisture-free basis and is light in color and bland in flavor. Soy protein isolates may be used in a wide range of food application, including processed meat, meat analogs, soup and sauce base, nutritional beverage (liquid nutritional beverage, dry powder nutritional beverages), infant formulas and dairy replacements, which require soy protein isolates with different functional characteristics. The functional properties of soy protein isolates vary dramatically including gelation, emulsification, viscosity, water binding and dispersibility. These proteins can be used simply for protein fortification, for the functional benefits that they bring to a food system, or for the health benefits associated with soy protein. Some of the products in which soy isolates are used including liquid, concentrate and powder infant formula products and also are used in applications to provide alternative milk for infants and toddlers with milk-intolerance problems.

Soy protein has gained considerable attention for its potential role in improving risk factors for cardiovascular disease (CVD). In October 1999, the US Food and Drug Administration (FDA) approved labeling for foods containing soy protein as protective products against coronary heart disease (U.S. FDA, 1999). The FDA based this decision on clinical studies showing that at least 25 g of soy protein per day lowered TC and LDL-C. The FDA requires for the claim that a serving contain at least 6.25 g of soy protein. The FDA also stated that “the evidence did not

support a significant role for soy isoflavones in cholesterol-lowering effects of soy protein.” In 2000, the American Heart Association (AHA) Nutrition Committee released a scientific advisory on soy protein and CVD (Erdman, 2000). At that time, the conclusion was that “it is prudent to recommend including soy protein foods in a diet low in saturated fat and cholesterol.”

Human and animal studies have shown soy products to be excellent sources of protein. In most food applications, soy protein products are not used as the sole source of protein, but in combination with other proteins. Many studies have shown that soy protein products effectively improve the nutritional value of the food, especially when combined with proteins of cereal origin.

2.5 Epidemiological Evidence of Cardiovascular Protective Effects of Soy Protein

An epidemiological association between soy intake and reduced cardiovascular disease risk is well supported by a number of publications. Diet has a major impact on several modifiable risk factors for heart disease: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, elevated LDL-C, low HDL-C, hypertension, obesity, and diabetes. Epidemiological data from different countries have also shown a strong positive correlation between coronary heart disease and consumption of animal protein (Kelemen et al., 2005, Hu, 2005). On the other hand, replacement of animal protein in the diet with soy protein has been reported to lower the level of plasma lipids in human subjects (Radcliffe and Czajka-Narins, 1998; Teixeira et al., 2000; Anderson and Hoie, 2005). In addition, the 20-year follow-up of the Nurses’ Health Study also indicated a significant correlation between vegetable protein intake and reduced cardiovascular risk (Halton et al., 2006).

Epidemiological observations in Japan and other Asian countries showed that eaten large amounts of soy products decreased blood cholesterol concentration and CVD incidence (Keys and Seven, 1980). Epidemiologists have also noted that Asian population who consume soy foods as a dietary staple have lower incidence of CVD than those who consume a typical Western diet (Beaglehole, 1990), and in recently study found that the Japanese dietary pattern is associated with lower CVD mortality (Shimazu et al., 2007). In addition, epidemiological studies have shown that type 2 DM is four times less prevalent in Japanese people in Tokyo than in Japanese-Americans in Seattle (Fujimoto et al., 1987; 1991). The mean daily intakes of soy protein are 30 g in Japan, 20 g in Korea, 7 g in Hong Kong, 8 g in China, and less than 1 g in the United States (Nagata et al., 2000; Ho et al., 2000). In 1998, deaths from CVD per 100,000 people between the ages of 35 and 74 years were as follows: 401 for US men, 201 for Japanese men, 197 for US women, and 99 for Japanese women (AHA, 1998). To date, the production and consumption of soy foods within Western countries have increased in the last decade (Soy foods Association of North America, 2008), especially after the approval of a food-labeling health claim for soy protein in the prevention of coronary heart disease by the U.S. FDA in 1999.

Soy intake in general population is clearly linked to reduced TC concentration. In particular, Nagata et al. (1998) reported a progressive reduction of vascular risk in the presence of successive quartiles of soy protein intake in the Japanese population. Similar findings were noted in the cross-sectional study in pre- and postmenopausal women in United Kingdom. Soy protein intake was inversely associated with TC and LDL-C concentrations. Mean plasma LDL-C concentrations in women with a soy protein intake ≥ 6 g/day was 12.4% lower than that in women who consumed < 0.5 g/day (Rosell et al. 2004). In addition, in a population-based

prospective cohort study of Chinese women aged 40-70 years, without previously diagnosed coronary heart disease (CHD), stroke, cancer and diabetes at baseline found that soy food consumption was significant inversely associated with the incidence of CHD (Zhang et al., 2003). Moreover, evidence from prospective cohort studies in middle-aged Japanese without cardiovascular disease or cancer found a significant inverse association between soy protein and isoflavones intake with the risk of incidence of cerebral and myocardial infarctions in women but not found in men. A significant inverse association of soy intake with the risk of mortality for ischemic CVD was also found in women (Kokubo et al., 2007). A study in large, prospective study of middle aged Chinese women showed that a higher intake of legumes, soybeans in particular, was associated with a reduced risk of type 2 DM (Villegas et al., 2008). Consumption of higher than 12.6 g of soy protein per day is associated with a lower risk of glycosuria, a strong predictor of diabetes (Yang et al., 2004). Several studies have reported that isoflavones consumption by postmenopausal women correlated with lower body mass index (BMI) and higher HDL-C levels (Goodman-Gruen, and Kritz-Silverstein, 2001, 2003).

2.6 Effect of Soy Protein on Lipoprotein Cholesterol Concentrations

The beneficial effects of dietary soy protein on serum lipid concentrations have been fully demonstrated in a variety of animal models and in humans (Rosell et al., 2004; Tovar, Ascencio, and Torres, 2002; Baum et al., 1998). The first human study on the cholesterol-lowering effect of soy protein was reported in 1967 and demonstrated that replacement of mixed proteins by mainly isolated soy protein products at an intake of 100 g/day reduced mean cholesterol levels more than 2.59 mmol/l in hypercholesterolemia men (Hodges et al., 1967). However, Anderson et al.

(1995) analyzed 38 controlled clinical studies published between 1977 and 1994 and suggested that mean intakes of 47 g/day (ranging from 17-124 g) of isolated or textured soy protein significantly reduced in TC, LDL-C and TG by 9.3, 12.9 and 10.5%, respectively. However, there was no significant change in HDL-C levels, and the changes in cholesterol concentrations were dependent on initial cholesterol concentrations (Dewell, Hollenbeck, and Hollenbeck, 2006). U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved of the health claim only for the role of soy protein consumption in coronary heart disease risk reduction but clearly indicated that “the evidence did not support a significant role for soy isoflavones in cholesterol-lowering effects of soy protein” (U.S. FDA., 1999). The Nutrition Committee of the American Heart Association published a statement on soy protein in 2000 in which it was deemed “prudent” to recommend inclusion of soy protein in the diet for cardiovascular disease protection.

Weggemans and Trautwein (2003) analyzed 10 studies published from 1995- 2002. The results showed that compared soy protein with other protein (often casein) and found an average decrease in 4% in LDL-C associated with the daily consumption of 36 g soy protein and 52 mg isoflavones. There was no dose-response relation between soy isoflavones and changes in LDL-C. In meta-analyses in 8 studies (published from 1966-2003) showed that high isoflavones intake (mean 96 mg/day) led to significantly greater decreases in serum LDL-C than low isoflavones intake (mean 6 mg/day) as the same amount of soy protein intake (mean 50 g/day), demonstrating that isoflavones have LDL-C-lowering effects independent of soy protein (Zhuo, Melby, and Watanabe, 2004). The meta-analyses in 23 randomized controlled trials (published from 1995-2002) revealed that soy protein containing isoflavones intake reduced TC, LDL-C and TG by 3.8, 5.3 and 7.3%, respectively and

increased HDL-C by 3.0%, but dose-response relation was not observed. The strongest lowering effects were occurred within short initial period of intervention (6-12 weeks), whereas improvements in HDL-C were only observed in studies of more than 12 weeks duration (Zhan and Ho, 2005). A 2006 comprehensive analysis of 41 trials conducted since 1966 have indicated that soy protein isolate supplementation (ranged from 20 to higher than 61 g/day) containing isoflavones (ranged from 2-192 mg/day) was associated with a significant reduction in mean serum TC, LDL-C, and TG and a significant increase in HDL-C among adults with or without hypercholesterolemia (Reynolds et al., 2006). Sacks et al. (2006) analyzed 22 trials (published from 1999-2005) in hyperlipidemic subjects and found that mean consumption of isolated soy protein 50 g/day (containing isoflavones, ranging from 25-133 g) lowered LDL-C levels by 3%. This reduction is very small relative to the large amount of soy protein tested in these studies. No significant effects on HDL-C, TG, lipoprotein (a), or blood pressure were evident.

Meta-analysis of Anderson et al. (1995) and recent study (Sirtori, Eberini, and Arnoldi, 2007) were demonstrated that the ranges of cholesterol response of the patients groups belonging to the same quartile of baseline cholesterol were essentially identical. About 25% of the previous studies were based on severely hypercholesterolemic individuals, while in the recent year patients with cholesterolemia in the very high range (> 335 mg/dl) have not been selected for dietary treatment (Sirtori et al., 2009). The major influence of baseline cholesterolemia on the final effect of soy proteins was also highlighted in a recent editorial (Steinberg, 2007). The response to soy proteins was not dependant on the amount of dietary soy proteins but rather by the initial blood cholesterol concentration (Dewell et al., 2006).

Consumption of soy protein has been shown to improve the blood lipid levels in diabetic subjects. The randomized double-blind supplementation for 6 weeks with soy protein (50 g/day) with high levels of isoflavones (165 mg/day), compared with casein in type 2 DM demonstrated significantly lower mean values for LDL-C and TG in individuals with near-normal lipid values (Hermansen et al., 2001). The randomized, double blind, cross-over trial of soy protein with phytoestrogens (soy protein 30 g/day and isoflavones 132 mg/day) versus placebo (cellulose 30 g/day) for 12 weeks, in women with diet-controlled type 2 DM demonstrated that soy with isoflavones significantly lower mean values for TC and LDL-C, thereby improving their cardiovascular risk profile (Jayagopal et al., 2002). Azadbakht et al. (2003) demonstrated the effect of dietary soy protein consumption compared with animal protein for 7 weeks in type 2 diabetic patients with nephropathy. They found that soy protein consumption significantly reduced TC, TG and LDL-C, and longitudinal soy protein consumption (for 4 years) also significantly affected TC, LDL-C and serum TG concentrations among type 2 diabetic patients with nephropathy (Azadbakht et al., 2008).

Due to the complex interactions between soy protein and isoflavones, the mechanism/mechanisms through which soy protein exerts its beneficial effects on lipid metabolism is/are not fully understood. Many clinical trial studies were performed to evaluate the effects of soy protein with isoflavones and soy protein without isoflavones on lipid profile and parameters of metabolism. A randomized crossover design of McVeigh et al. in healthy young men (2006) found that serum lipids did not differ significantly between the treatments of soy protein with varied in isoflavones content (1.64 ± 0.19 mg and 61.7 ± 7.4 mg aglycone per day) for 57 day, compared with milk protein isolate (MPI).

The meta-analysis of Sacks et al. (2006) in 22 randomized trials, with the range of soy protein was 25-135 g/day, the range of isoflavones was 40-318 mg/day shown that LDL or non-HDL-C concentrations decreased and there was no apparent dose effect and the relation was not evident between initial cholesterol and cholesterol lowering, which was inconsistency with previous studies (Lichtenstein et al., 2002; Crouse et al., 1999 and Anderson et al., 1995). Recently, the meta-analysis in 11 randomized controlled trials published from 1990-2006 was conducted to evaluate the effects of soy protein contained enriched isoflavones ranging 61.7-317.9 mg/day (ISP⁺ group) compared with the group consuming isoflavones-depleted soy protein (ISP⁻ group, isoflavones 1.2-10.0 mg/day) on lipid profiles. The result found that in ISP⁺ group reduced serum LDL-C with a greater degree than ISP⁻ group with the same amount of soy protein for 4-12 weeks. The authors summarized that soy protein that contained enriched or depleted isoflavones significantly improved lipid profiles. Reductions in LDL-C were larger in hypercholesterolemic subjects than in normocholesterolemic subjects, but no significant linear correlations were observed between reductions and the starting values. In addition, there was no significant linear correlations were found between reductions in LDL-C and soy protein or isoflavones intakes (Taku et al., 2007).

Evidence of hypocholesterolemic activity of isoflavones alone has been analyzed in numerous of recent reports. Meta-analysis of randomized controlled trials using isoflavones in tablet form demonstrated that isoflavones tablets, up to 150 mg/day, had insignificant effects in lowering serum TC, LDL-C and TG. There was insignificant benefit over serum HDL-C (Yeung and Yu 2003). As well as the crossover study of Gonzalez et al. (2007) showed that there were no significant differences in TC, TG, or HDL and LDL-C levels between isoflavones tablet

component alone (contained 132 mg) and placebo (microcrystalline cellulose) in diet-controlled type 2 DM for 12 weeks. The meta-analysis study that evaluate the effects of extracted soy isoflavones alone for 1-3 months (not ingested concurrently with soy protein) on TC and LDL-C found that ingestion of an average of 70 mg extracted soy isoflavones per day (as the aglycone form) alone did not significantly change TC and LDL-C compared with placebo in normocholesterolemic menopausal women (Taku et al. 2008). These results were consistent with the study of Rios et al. (2008) that evaluated the effects of 40 mg of soy isoflavones in capsules for 6 month in double-blind, placebo controlled study, in postmenopausal Brazilian women. Similar findings were also found in a previous meta-analysis that evaluated randomized controlled trials of extracted soy isoflavones without soy protein (60-114 mg/day, 4-26 weeks) (Balk, Chung, and Chew, 2005). The effect on lipid or other metabolic biomarkers of cardiovascular disease risk were not found in the study of isoflavones supplementation (genistein and daidzein or pure genistein) compared with placebo in postmenopausal women, (Hall et al., 2006; Atteritano et al., 2007).

Although, isoflavones may exert no major direct influence on the lipid profile, it had potential antioxidant effects (Wiseman et al., 2000; Tikkanen et al., 1998), and it improved vascular endothelial function (Rathel et al., 2005; Walker et al., 2001). Higher intake level of isoflavones is associated with better vascular endothelial function and lower carotid atherosclerotic burden in persons at high risk of cardiovascular events (94% with coronary artery disease or stroke, 44% with diabetes) (Chan et al., 2007). Isoflavones supplementation (80 mg/day) in patients with clinically manifest atherosclerosis and impaired endothelial function for 12 weeks reduced serum C-reactive protein and improved brachial flow mediated dilatation (FMD), thus reversing their endothelial dysfunction status. These findings show

important implication for the use of isoflavones as secondary prevention in patients with cardiovascular disease (Chan et al., 2008). In addition, isoflavones have a protective effect on the risk of atherosclerosis and arterial degeneration through an effect on arterial walls, especially among older women (Van der Schouw et al., 2002). Genistein and daidzein have been shown to suppress aggregation of platelets, TNF- α secretion and nitric oxide production in human endothelial cells, indicating that isoflavones have benefit for the cardioprotective effect (Gottstein et al., 2003). High intake of phytoestrogens in postmenopausal U.S women appears to be associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile (De Kleijn et al., 2002). However, some prospective studies have indicated that there was no significant association between the standard Western dietary intake of isoflavones (0.369–0.770 mg/day) and the reduction of cardiovascular events in different cohorts of postmenopausal women over prolonged periods of time (4-6 years) (Van der Schouw et al., 2005).

2.7 Effect of Soy Protein on Plasma Glucose, Insulin Resistance and Renal Function

The therapeutic potential of soy for diabetes was first suggested in 1910 (Friedenwald and Ruhrah, 1910). Studies on the effect of soy on glycemic control in diabetes have shown inconsistent results (Thomas, Laine, and Goetz, 1988; Tsai et al., 1987; Mahalko et al., 1984). Hermansen et al. (2001) found that daily the intake of 50 g soy protein with 165-mg isoflavones, compared with placebo, for 6 weeks showed no difference in plasma glucose, insulin, or HbA1c in type 2 diabetic patients. However, different results were observed in the study of soy protein with isoflavones (soy protein 30 g/day and isoflavones 132 mg/day) versus placebo for 12 weeks in type 2 DM. Soy protein with isoflavones significantly reduces mean values for fasting

insulin, insulin resistance and HbA1c (Jayagopal et al., 2002). Azadbakht et al. (2007) observed that soy protein diets significantly reduced fasting insulin and insulin resistance when compare with control diet for 8 weeks in postmenopausal women with the metabolic syndrome.

Additionally, the 6-month clinical trial in postmenopausal Taiwanese women revealed that during fasting both glucose and insulin levels were significantly reduced by soy isoflavones (100 mg/day) and conjugated estrogens (0.625 mg/day) (Cheng et al., 2004). Furthermore, ingestion 54 mg/day of genistein for 6 months in postmenopausal women significantly decreased fasting glucose, fasting insulin, and insulin resistance (Crisafulli et al., 2005). Conversely, numbers of more recent reports have definitely concluded that dietary isoflavones had no contribution on glycemic parameters. Gonzalez et al. (2007) reported that there were no significant differences detected in plasma glucose, HbA1c and insulin resistance levels between isoflavones (132 mg/day) and placebo for 12 weeks. Nikander et al. (2004) examined the effects of isolated isoflavons (114 mg/day) for 3 months and found no effects of isolated isoflavones on insulin sensitivity in nondiabetic postmenopausal women.

In addition to the beneficial effects of soy protein on serum lipids, it has been demonstrated that consumption of soy protein had a beneficial effect on renal function. However, reported studies that focused specifically on diabetic patients with diabetic nephropathy were scarce, and the available results were inconsistent (Torres, Torre-Villalvazo, and Tovar, 2006). Observational studies in humans suggested that substituting soy protein for animal protein in the diet of individuals with diabetic nephropathy decreased proteinuria (Anderson, 2008). Jibani et al. (1991) and Kontessis et al. (1995) also found that soy protein consumption significantly decreased albuminuria compared to the control diet in diabetic subjects with

proteinuria. However, Anderson et al. (1998) found that soy protein as half of the daily protein intake had no distinct effects on renal function or proteinuria in type 2 diabetic subjects with obesity, hypertension, and proteinuria. Several randomized control trials provided additional guidance for drawing tentative conclusions. Azadbakht et al. (2003) reported reductions in urinary urea nitrogen and protein in type 2 diabetics with nephropathy after consumption of a diet with 0.8 g protein/kg BW with 35% of soy protein for 7 weeks. Teixeira et al. (2004) also found that the consumption of soy protein isolate in type 2 diabetic patients with nephropathy for 8 weeks significantly reduced urinary albumin excretion when compared with casein. Conversely, studies in subjects with type 2 DM and microalbuminuria for 6 weeks found that soy diets did not reduce urinary albumin excretion, glomerular filtration rate and renal plasma flow (Wheeler et al., 2002).

2.8 Effect of Soy Protein on Body Weight and Body Composition

Obesity has become a worldwide epidemic, and its prevalence continues to increase at a rapid rate in various populations and across all age groups. Moreover, it often coexists with other cardiovascular risk factors, namely, diabetes, dyslipidemia, and hypertension, which further add to the burden of cardiovascular disease. Various dietary interventions to control excess body weight, hyperglycemia, and dyslipidemia have included low-energy and low-fat diets and the consumption of vegetables, fruit, and grains. In recent years, increased attention has been directed toward the role of dietary protein intake in obesity and diabetes. Several studies in obese humans and animals suggest that soy as a source of dietary protein has significant antiobesity effects (Bhathena and Velasquez, 2002; 2007).

Bosello et al. (1998) evaluated the effects of hypocaloric which contained the same amount of protein from different sources (casein or soy protein) in 24 obese subjects with at least 50% above ideal weight for 60 days. All subjects lost weight and the reduction in body weight was similar in both groups, but the percent changes were greater in the soy protein group than in the casein group. These results showed that substitution of soy protein can be benefit in obese patients. In a cross-sectional study of postmenopausal women, those who consumed a high soy diet had a lower body mass index (BMI) and waist circumference compared to those who did not consumed soy (Goodman-Gruen and Kritz-Silverstein, 2001). In a randomized controlled trial, Allison et al. (2003) performed a 12 week of a low calorie (1200 kcal/day) with soy protein isolate replacement program (240 g/day) or control group in 100 obese subjects. Subjects with the soy protein isolate replacement formula lost more weight (7.0 vs. 2.9 kg) and significantly greater reductions in body fat mass than the control subjects.

Deibert et al. (2004) compared the effects of three different interventions containing lifestyle education (LE-G) or a substitution diet containing high-soy protein low-fat diet with (SD/PA-G) or without (SD-G) a guided physical activity program in 90 pre-obese and obese subjects with a mean body mass index (BMI) of 31.5 for 6 months. All three interventions significantly reduced BMI by about 2-3 kg/m². However, subjects treated with SD-G and SD/PA-G lost more weight and had a greater decrease in body fat mass than those treated with LE-G. In contrast, no significant differences were observed in lean body mass among the three treatment groups. This study indicated that a high-soy protein and low-fat diet can improve body composition and produced greater losses in body weight and fat mass. In a 12 week randomized trial in obese subjects, Anderson and Hoie (2005) compared the

effects of soy- versus milk-based meal replacements (MR) in overweight and obese women (BMI of 27-40 kg/m²) who consumed low-energy diets (LED; 1200 kcal/day). Subjects who consumed soy-MR had greater weight loss than those who consumed milk-MR (9.0 vs. 7.9%), but the difference was not statistically significant. In addition, postmenopausal Japanese women treated with isoflavones (75 mg/day) for 24 weeks exhibited a lower fat mass (Wu et al., 2006).

In randomized double-blind placebo-controlled study in 18 obese postmenopausal women (BMI 30.5 ± 3.1 kg/m²; means ± S.D) conducted to evaluate a daily intake of shake containing soy (20 g soy protein , 160 mg isoflavones) versus a daily intake of isocaloric casein placebo shake for 3 months found a significant reduction in the gain in total abdominal fat and subcutaneous abdominal fat with a soy supplement compared to placebo. However, differences in weight changes or total body fat changes between groups were not found (Sites et al., 2007). St-Onge et al. (2007) also found no effect of soy-protein rich diet on body weight, waist circumference, percent fat mass, and fat-free mass and did not improved cardiovascular disease risk in overweight women (BMI 28-33 kg/m²). Similarly, in a randomized trial of soy protein isolate in perimenopausal women for 24 weeks, soy protein did not affect on overall body mass, fat mass, or lean mass, but gain in hip lean mass was greater in isoflavones-rich soy protein isolate than with isoflavones-poor soy protein isolate or whey control groups (Moeller et al., 2003).

2.9 Potentially Adverse Effects in Consuming Soy and Soy Isoflavones

When considering soy protein and isoflavones as a good and natural agent to reduced chronic disease including obesity, diabetes, dyslipidemia and etc., it was important to consider the possible side effects that may be associated with an

increased intake of these compounds. Because of the promising results showing beneficial effects of soy intake in animals and humans, the Food and Drug Administration in the United States in 1999 approved the health claim that “soy protein can reduce the risk of coronary heart disease by lowering blood cholesterol levels when included in a diet low in saturated fat and cholesterol.” However, if an increase in soy consumption was beneficial to particular disease conditions, there was always the possibility that there will be effects other than those that were desirable.

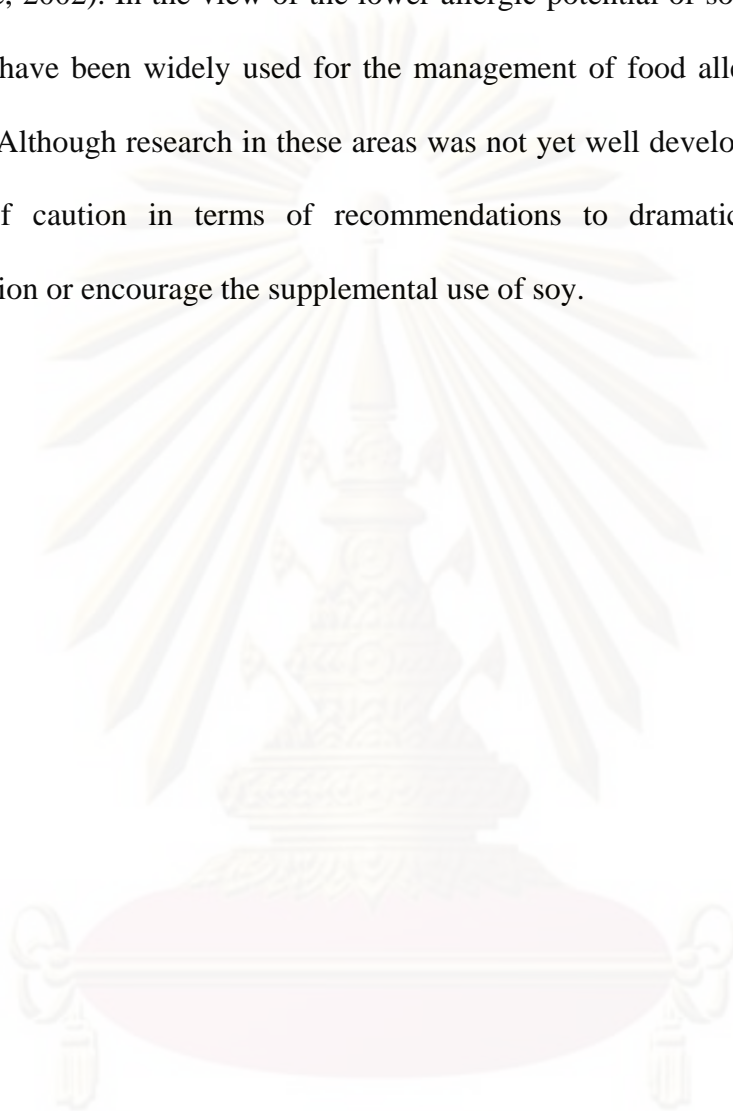
In humans, the use of soy or purified isoflavones in women at high risk of, or diagnosed with, breast cancer as well as in infants fed with soy-based formula were legitimate areas of concern. Concerning breast cancer, caution was warranted since the available data were conflicting, and there was evidence for both inhibitory and stimulatory effects of dietary soy on breast cancer cell growth (Duffy, Perez, and Partridge, 2007). *In vivo* data from animals suggested that genistein may interfere with the inhibitory effect of tamoxifen on breast cancer cell growth (Ju et al., 2002; Liu et al., 2005), while epidemiological studies in humans showed that exposure in early childhood or early adolescence protected against the development of breast cancer as an adult (Wu et al., 2002). Concerning soy-based formula, caution should prevail even though it had been consumed by millions of infants over the past decades without apparent detrimental effects. Infancy is a very sensitive period for endocrine disruption, and exposure to significant levels of isoflavones may ultimately lead to adult onset diseases.

Concentrations of soy isoflavones in the range of levels found with consumption of soy-based diets have been shown to inhibit thyroxine synthesis inducing goiter and hypothyroidism in infants fed soy-based formulas, in some cases leading to the development of autoimmune thyroid disease (Fort et al., 1990). In

addition, potential harmful effects of soy isoflavones have been recently reported in adults. A recent prospective epidemiological study reported that increases in tofu consumption may lead to increased cognitive dysfunction in Japanese American men (White et al., 2000). Finally, high concentrations of genistein, daidzein, and other isoflavones have been reported to result in genetic abnormalities in a variety of cells including human lymphocytes, oviduct cells, and testis cells and therefore may possess potentially genotoxic effects (Sirtori, 2001; Sirtori, Even, and Lovati, 1993). In recent year, adverse events of extracted soy isoflavones were evaluated according to the evidence report (Balk et al., 2005). Of the 12 randomized control trials including one trial (Garrido et al. 2006) that used 100 mg soy isoflavones/day reported one case of abdominal bloating and one case of nocturia; other trial (Nikander et al., 2004) using 114 mg soy isoflavones/day reported two cases of gastralgia and one recurrence of breast cancer. In addition, another trial (Simons et al., 2000) using 80 mg soy isoflavones/day reported one case of paresthesia.

Soybean has long been implicated as a possible cause of food allergy and was cited as one of the 8 most common allergenic foods. This “group of 8” includes milk, eggs, fish, crustacea, wheat, peanuts, tree nuts, and soy, accounting for about 90% of food allergies (Cordle, 2004). Soy protein allergy occurs only in a minority of children with food allergies and was relatively uncommon in adults (Zeiger et al., 1999; Cantani and Lucenti, 1997). For example, a meta-analysis of 17 different studies of allergen reactivity in infants and children showed that soy allergy occurs in about 3-4% of subjects compared to 25% for allergy to cow’s milk (Zeiger et al., 1999). There were also reports that soy protein had a lower allergenic potential when compared with other major food proteins (Cantani and Lucenti, 1997). However, studies comparing dose-response relationships of different food allergens for

triggering allergic symptoms also demonstrate a much higher protein concentration threshold for soy protein than other food proteins (Bindslev-Jensen, Briggs, and Osterballe, 2002). In the view of the lower allergic potential of soy protein, soy milk formulas have been widely used for the management of food allergy in infants and children. Although research in these areas was not yet well developed, it should raise a note of caution in terms of recommendations to dramatically increase soy consumption or encourage the supplemental use of soy.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 3

MATERIALS AND METHODS

3.1 Subjects

Male and female type 2 diabetic outpatients aged 35 years and over from outpatient clinic at Public Health Center 66 (PHC 66), Bangkok Metropolitan Administration who used only sulfonylurea and/or biguanide as oral hypoglycemic agent with fasting plasma glucose (FPG) between 5.6-14.9 mmol/l (100-250 mg/dl) were recruited to participate in this study. All subjects had blood pressure less than 160/100 mmHg, total cholesterol and triglyceride level less than 6.20 mmol/l (240 mg/dl) and 2.26 mmol/l (200 mg/dl), respectively and body mass index (BMI) between 18.5-29.9 kg/m². They were not currently on any oral supplements including herbal products and did not eat soy and soy products regularly. They were not vegetarians and free from chronic diseases or conditions including liver disease, renal disease, cardiovascular disease, serious infectious and malnutrition. They were not smoking and drinking alcohol regularly and can read and write Thai language. In addition, they were willing to comply with study procedures and could stay on the study for 10 weeks.

The experimental protocol was approved by the Ethics Subcommittee of Health Department and Ethics Committee for Researches involving Human Subjects of Bangkok Metropolitan Administration (Appendix A). The written informed consent was obtained from each subject after the experimental protocol had been explained (Appendix B).

3.2 Study Design

This quasi-experimental study was conducted between March to June 2009. The subjects participated in a 10-week study with two consecutive periods: a 4-week counseling period followed by a 6-week supplementation period. Subjects were randomly assigned into 2 groups: a soy protein isolate (SPI) group and a control group. The subjects in the SPI group were supplemented with SPI 30 g per day for 6 weeks while those in control group did not receive any supplementation. In both groups, they were advised to consume diets that were suitable for diabetic patients. They were also asked to maintain their diets and level of physical activity throughout the study. This study determined the insulin resistance, fasting blood glucose and lipid profiles in the SPI group and control group.

3.3 Study Procedures (Figure 5)

3.3.1 Counseling Period

The study started with a 4-week period over which the subjects received nutrition counseling and followed a diet suitable for diabetes management. Dietary advice involved a consideration of energy intake and the proportion of protein, fat, carbohydrate and other nutrients. On the first day of the study, each subjects received dietary guideline to control blood glucose levels and the booklet (Appendix E) with the details of dietary recommendation. The subjects were also informed about the principle and the importance of the diets. During the counseling period, all subjects were interviewed about personal information, health history on diabetes, dietary and physical activity behaviors. The nutritional status was assessed. Each subject was asked to maintain amount of energy intake and level of physical activity throughout the study and to avoid taking soybean, soy products and legumes.

3.3.2 Supplementation Period

After 4 weeks of the counseling period, fasting blood was obtained from each subject for determining baseline of biochemistry assessment including: FPG, HbA1c, FPI, TC, LDL-C, HDL-C, TG, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), albumin and uric acid. Blood pressure, body weight and height measurements, waist and hip circumference, triceps skinfold thickness and mid arm circumference were also taken. A 3-day food record was done by the subjects prior to their visit. In addition, all subjects were reminded to maintain the amount of energy intake and level of physical activity throughout the study. The subjects were randomly assigned into SPI group and control group.

The subjects in control group were advised to maintain their regular diets menus at home while the subjects in SPI group received 42 packets of 30 g SPI/packet (containing 32 mg isoflavones) for 6-week supplementation. They still consumed their regular diet menus at home and took 1 packet of 30 g SPI powder after mixing with water in the morning every day until the end of week 6.

At the end of week 6, fasting blood was obtained from each subject for determining biochemical parameters. Blood pressure and anthropometric measurements were taken. A 3-day food record was done by the subjects during week 6 of supplementation period.

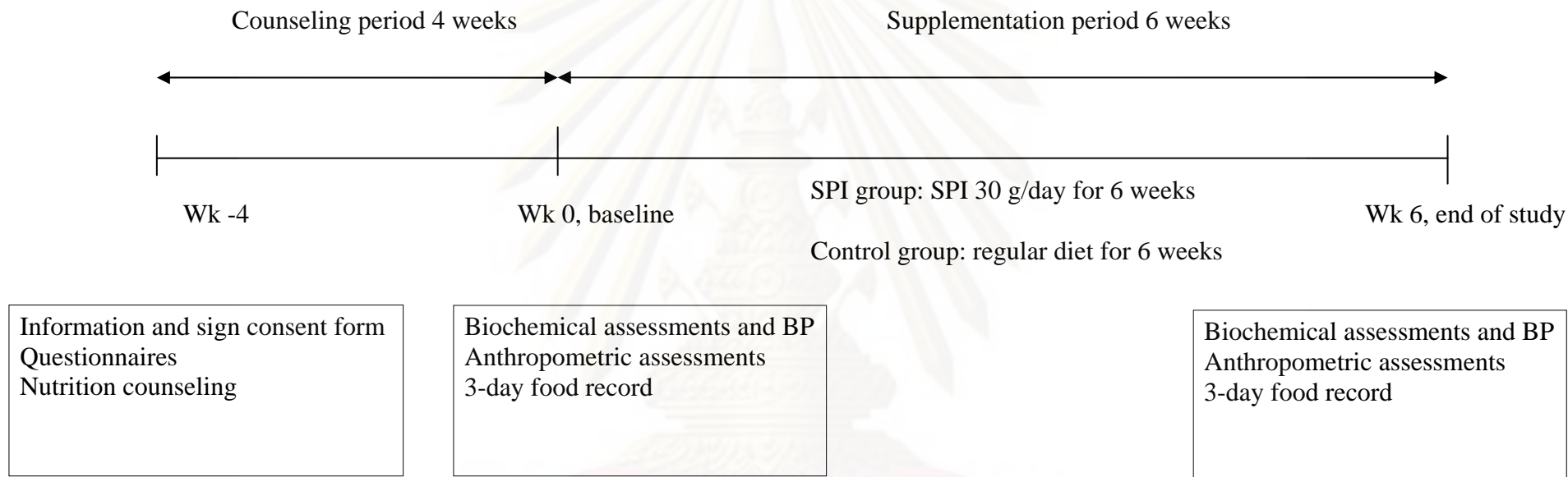


FIGURE 5 Diagram of study procedures

3.4 Soy Protein Isolate Supplement

Soy protein isolate (ISOPRO 612B; Shandong Sinoglory Soya Protein, Qingdao, China) containing 90.4% protein in powder form were packed in sealed packets of 30 g/pack. One packet of SPI (30 g) contained 27.12 g of protein and 32 mg of total isoflavones (30.51% genistein, 27.14% daidzein and 2.07% glycitein) (Appendix D). Subjects in SPI group were instructed to consume one packet of SPI daily after mixing with water in the morning for 6 weeks.

3.5 Study Measurements and Data Collection

3.5.1 Dietary Assessment

During the counseling period, all subjects were instructed how to record their food intake. A 3-day food record (2 weekday and 1 weekend day) was done by the subjects before the supplementation period (wk 0) and at the end of the study (wk 6). Subjects were provided with dietary record forms (Appendix C), labeled with the dates on which they were to be completed. All items and portions of food consumed including name and method of preparation and cooking were asked to record. The subjects estimated food portion size using standard household measuring cups and spoons. The food records were calculated for energy and nutrients intake using the software THAI NUTRISURVEY version 2 (2008) developed for Thai food by Department of Health, Ministry of Public Health and Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Thailand. From each 3-day food record, average intakes of energy, protein, carbohydrate, fat, dietary fiber and cholesterol were calculated.

3.5.2 Anthropometric Assessments

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg while the subjects were wearing light clothing without shoes. Height was measured to the nearest 0.1 cm scale

while the subjects were not wearing shoes and stood with their heels against the wall. Both body weight and height were measured by weight with height meter (402 KL Health meter[®] Professional, USA). Body mass index (BMI) was calculated from body weight in kilogram divided by the square of height in meters (kg/m^2). Triceps skinfold thickness (TSF) were measured by a conventional skinfold caliper (Cambridge scientific industries[®], Maryland, USA) and mid arm circumference (MAC) was measured by the measuring tape around the skillless arm, and then the mid-arm muscle circumference (MAMC) was calculated from the equation: $\text{MAMC} = \text{TSF} - \pi \text{MAC}$. Waist-hip circumference ratio (WHR) was calculated from the waist circumference divided by hip circumference. All of the anthropometric data above were assessed at week 0 and week 6 of the study.

3.5.3 Biochemical Assessments and Blood Pressure

At baseline and week 6, 13 ml of venous blood was obtained from each subject after 8-hour fast. Serum (6 ml) was collected for determining TC, LDL-C, HDL-C, TG, BUN, Scr, albumin and uric acid and 2 ml of serum was collected for determining HbA1c. Plasma (2 ml) was collected for determining fasting plasma glucose (FPG). All of blood biochemical parameters were measured by colorimetric and turbidimetric method using an automatic analyzer (ABX-Pentra 400[®], Horiba, France) at Investigation Division, Health Department, Bangkok Metropolitan Administration. Serum (3 ml) was collected for determining FPI by solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay using IMMULITE 1000 Analyzer (Siemens Medical Solutions Inc, Los Angeles, CA, USA) at Bangkok Pathology-Laboratory Ltd. In addition, homeostasis model of the assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated by following formula (Matthew et al., 1985):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{fasting insulin } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{fasting glucose (mmol/l)}}{22.5}$$

Blood pressure were measured by automatic blood pressure measurement device (UDEEX-Twin type[®], Elquest Corporation, Japan).

3.6 Compliance and Adverse Effects

The subjects were called once a week throughout the SPI supplementation period to ensure their compliance. At the end of the supplementation period, the subjects returned all the packets received. The returned packets were counted for the percentage of compliance as follows:

$$\% \text{ of compliance} = \frac{\text{number of eaten packets} \times 100}{\text{number of given packets}}$$

In addition, any adverse effects that occurred during SPI supplementation were also asked over the telephone.

3.7 Statistical Analysis

Categorical data were expressed as number of subjects. Continuous data were expressed as mean \pm standard deviation (SD). For comparison of the proportion of demographic data and subject characteristics, Chi-square was used to test for significant difference between groups. Paired *t*-test was used to test for significant difference between baseline (wk 0) and at the end of study (wk 6) values within group. Significant difference of values between groups at wk 0 and wk 6 were tested by independent *t*-test. Statistical analyzed included means and standard deviation and differences were considered significant at $p < 0.05$

CHAPTER 4

RESULTS

4.1 Demographics and Subject Characteristics

Fifty-eight type 2 diabetic patients were enrolled in this study but only 43 patients (16 males and 27 females) met the inclusion criteria. The subjects were randomly divided into control and SPI groups. The control group comprised of 20 patients (9 males and 11 females) and the SPI group comprised of 23 patients (7 males and 16 females). Five subjects dropped out from the study: 2 subjects loss follow-up (1 in control and another in SPI group) and 3 subjects in SPI group had low compliance (consumed SPI less than 80%). All of dropped out patients were female. Therefore, only 38 subjects (16 males and 22 females) completed the study and were included in final analysis.

4.1.1 General Demographic Data of Subjects

The demographic data of the subjects enrolled in this study are shown in Table 10. The control group included 19 subjects (9 males and 10 females), and the SPI group included 19 subjects (7 males and 12 females). Most of the participants were in the age group of 55-64 and ≥ 65 years old in the SPI groups and in the control, respectively. In the control group, 42.1% of the subjects were obese (BMI; 25.0-29.9 kg/m²), 36.8% were overweight (BMI; 23.0-24.9 kg/m²) and 21.1% were normal (BMI; 18.5-22.9 kg/m²), while in the SPI group 68.4% of the subjects were obese, 21.1% were overweight and 10.5% were normal. Most of the subjects in both groups had diagnosis of type 2 diabetes for less than 5 years. Twelve subjects (4 from control group and 8 from SPI group) had diabetes only. The results showed that 26.3%

of the subjects in the control group and 36.8% of the subjects in SPI groups had diabetes with hypertension. Most of the subjects in control group had diabetes with both hypertension and dyslipidemia.

TABLE 10 Characteristics of the subjects

Characteristics	Control	SPI	Total
	(n=19) number (%)	(n=19) number (%)	(n=38) number (%)
Sex			
Male,	9 (47.4)	7 (36.8)	16 (42.2)
Female	10 (52.6)	12 (63.2)	22 (57.8)
	$\chi^2 = 0.43$	df=1	$p=0.51$
Age			
35-44 y	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
45-54 y	7 (36.8)	3 (15.8)	10 (26.3)
55-64 y	3 (15.8)	9 (47.4)	12 (31.6)
≥ 65 y	9 (47.4)	7 (36.8)	16 (42.1)
	$\chi^2 = 4.85$	df=2	$p=0.09$
BMI (kg/m²)			
18.5-22.9	4 (21.1)	2 (10.5)	6 (15.8)
23.0-24.9	7 (36.8)	4 (21.1)	11 (28.9)
25.0-29.9	8 (42.1)	13 (68.4)	21 (55.3)
	$\chi^2 = 2.68$	df=2	$p=0.26$
Marital status			
Single	4 (21.1)	4 (21.1)	8 (21.1)
Married	12 (63.2)	11 (57.8)	23 (60.5)
Separate/divorce	3 (15.8)	4 (21.1)	7 (18.4)
	$\chi^2 = 4.04$	df=2	$p=0.26$
Education			
Primary school	9 (47.4)	13 (68.4)	22 (57.8)
Secondary school	4 (21.1)	4 (21.1)	8 (21.1)
Higher education	6 (31.5)	2 (10.5)	8 (21.1)
	$\chi^2 = 4.20$	df=2	$p=0.38$

n = number, SPI = soy protein isolate, df = degrees of freedom, χ^2 = compare frequency between groups by Chi-square test, y = year, kg/m² = kilogram per metre square

TABLE 10 Characteristics of the subjects (continued)

Characteristics	Control	SPI	Total
	(n=19)	(n=19)	(n=38)
	number (%)	number (%)	number (%)
Occupation			
No occupation/house wife	9 (47.4)	11 (57.9)	20 (52.7)
General worker	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (13.2)
Private business/merchant	6 (31.5)	7 (36.8)	13 (34.1)
	$\chi^2=2.08$	df=2	p=0.35
Duration of diabetes			
<5 y	10 (52.7)	11 (57.9)	21 (55.3)
5-10 y	3 (15.8)	5 (26.3)	8 (21.1)
>10 y	6 (31.5)	3 (15.8)	9 (23.6)
	$\chi^2=1.55$	df=2	p=0.46
Existing disease			
Diabetes only	4 (21.1)	8 (42.2)	12 (31.6)
Diabetes with hypertension	5 (26.3)	7 (36.8)	12 (31.6)
Diabetes with dyslipidemia	3 (15.8)	2 (10.5)	5 (13.2)
Diabetes with hypertension and dyslipidemia	7 (36.8)	2 (10.5)	9 (23.6)
	$\chi^2=4.64$	df=3	p=0.22

n = number, SPI = soy protein isolate, df = degrees of freedom, χ^2 = compare frequency between groups by Chi-square test, y = year, kg/m² = kilogram per metre square

4.1.2 Eating and Physical Activity Behaviors

The eating and physical activity behaviors of the subjects are shown in Table 11. Concerning in meat and meat product consumption, 73.7% of the subjects in both groups ate this type of food \geq 3-4 d/wk. It was found that more than 70% of the subjects in two groups consumed high saturated fatty acid food \leq 1-2 d/wk. (76.9% and 73.6% in control and SPI group, respectively). More than 80% of the subjects in control group never or rarely ate snack and fast food (84.3% and 89.5% for snack and fast food, respectively). The results showed that 73.7% and 94.7% of the subjects in the SPI group did not eat snack and fast food, respectively. Nearly 85% of

the subjects in both groups ate salty food \leq 1-2 d/wk. More than half of the subjects in both groups consumed fresh fruit or vegetable every day. Approximately 90% of the subjects in both groups ate preserved or canned fruit \leq 1-2 d/wk.

For soft drink or sweetened beverages, more than 50% of the subjects in control group and 78.9% of the subjects in SPI group did not drink these types of beverages. Approximately 80% of the subjects in both groups did not drink tea. It was found that nearly half (47.4%) of the subjects in SPI group and about 70% of the subjects in control group drank coffee. In addition, most of the subjects in both groups drank water \geq 8 glasses/d. It was shown that 68.4% of the subjects in control group and 89.5% of the subjects in SPI group had physical activity $>$ 3 hrs/wk. Physical activities included physical exercise, cycling to work and during leisure time, walking to work, shopping, housework, childcare and gardening. Most of the subjects in control group (51.9%) did not exercise, while most of the subjects in SPI group (42.1%) did exercise $>$ 3 hr/wk. For physical exercise, 10.5% and 42.1% in control and SPI group had exercise $>$ 3 hrs/wk, respectively. Physical activity index (PAI) was classified by type of present work and level of physical activity (Appendix C). Most of the subjects (68.4% in control group and 78.9% in SPI group) were active. The results showed that eating and physical activity behaviors were not different between the control and SPI group.

ศูนย์เวชศาสตร์
คุณยวทยาทรัพย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TABLE 11 Eating and physical activity behaviors of subjects

Parameters	Control (n=19) number (%)	SPI (n=19) number (%)
<u>Type of food consumption</u>		
Meat and meat product		
not eat	1 (5.3)	2 (10.5)
1-2 day/week	4 (21.1)	3 (15.8)
3-4 day/week	4 (21.1)	6 (31.6)
5-6 day/week	5 (26.3)	2 (10.5)
every day	5 (26.3)	6 (31.6)
$\chi^2=2.25$	df=4	p=0.69
High saturated fatty acid food		
not eat	8 (42.1)	7 (36.8)
1-2 day/week	7 (36.8)	7 (36.8)
3-4 day/week	2 (10.5)	2 (10.5)
5-6 day/week	0 (0.0)	1 (5.3)
every day	2 (10.5)	2 (10.5)
$\chi^2=1.07$	df=4	p=0.90
Snack food		
not eat	16 (84.3)	14 (73.7)
1-2 day/week	1 (5.3)	4 (21.1)
3-4 day/week	1 (5.3)	0 (0.0)
5-6 day/week	0 (0.0)	0 (0.0)
every day	1 (5.3)	1 (5.3)
$\chi^2=2.93$	df=4	p=0.40
Fast food		
not eat	17 (89.5)	18 (94.7)
1-2 day/week	2 (10.5)	0 (0.0)
3-4 day/week	0 (0.0)	1 (5.3)
5-6 day/week	0 (0.0)	0 (0.0)
every day	0 (0.0)	0 (0.0)
$\chi^2=3.03$	df=2	p=0.22
Salty food		
not eat	5 (26.3)	7 (36.8)
1-2 day/week	11 (57.9)	9 (47.4)
3-4 day/week	2 (10.5)	1 (5.3)
5-6 day/week	1 (5.3)	2 (10.5)
every day	0 (0.0)	0 (0.0)
$\chi^2=1.20$	df=3	p=0.75
Fresh fruit and vegetable		
not eat	0 (0.0)	0 (0.0)
1-2 day/week	1 (5.3)	0 (0.0)
3-4 day/week	4 (21.1)	1 (5.3)
5-6 day/week	4 (21.1)	6 (31.6)
every day	10 (52.6)	12 (63.2)
$\chi^2=3.38$	df=3	p=0.34

n = number, SPI = soy protein isolate, df = degrees of freedom, χ^2 = compare frequency between groups by Chi-square test

TABLE 11 Eating and physical activity behaviors of subjects (continued)

Parameters	Control (n=19) n (%)	SPI (n=19) n (%)
<u>Type of food consumption (cont.)</u>		
Preserved or canned fruit		
not eat	15 (78.9)	17 (89.5)
1-2 day/week	4 (21.1)	0 (0.0)
3-4 day/week	0 (0.0)	1 (5.3)
5-6 day/week	0 (0.0)	0 (0.0)
every day	0 (0.0)	1 (5.3)
$\chi^2=6.12$	df=3	p=0.11
Soft drink or sweetened beverages		
not eat	10 (52.6)	15 (78.9)
1-2 day/week	6 (31.6)	3 (15.8)
3-4 day/week	2 (10.5)	1 (5.3)
5-6 day/week	1 (5.3)	0 (0.0)
every day	0 (0.0)	0 (0.0)
$\chi^2=3.33$	df=3	p=0.34
Water		
< 8 glasses/d	9 (47.4)	5 (26.3)
\geq 8 glasses/d	10 (52.6)	14 (73.7)
$\chi^2=1.81$	df=1	p=0.18
Tea		
Not drink	15 (78.9)	16 (84.3)
Drink	4 (21.1)	3 (15.8)
$\chi^2=0.18$	df=1	p=0.66
Coffee		
Not drink	6 (31.6)	10 (52.6)
Drink	13 (68.4)	9 (47.4)
$\chi^2=1.73$	df=1	p=0.19
<u>Physical activity behaviors</u>		
Physical activity		
< 1 hr/wk	3 (15.8)	0 (0.0)
1-3 hr/wk	3 (15.8)	2 (10.5)
> 3 hr/wk	13 (68.4)	17 (89.5)
$\chi^2=3.73$	df=2	p=0.15
Exercise		
Not exercise	11 (51.9)	6 (31.6)
< 1 hr/wk	3 (15.8)	3 (15.8)
1-3 hr/wk	3 (15.8)	2 (10.5)
> 3 hr/wk	2 (10.5)	8 (42.1)
$\chi^2=5.27$	df=2	p=0.15
PAI		
Inactive	0 (0.0)	0 (0.0)
Moderately inactive	3 (15.8)	0 (0.0)
Moderately active	3 (15.8)	4 (21.1)
Active	13 (68.4)	15 (78.9)
$\chi^2=3.29$	df=2	p=0.19

n = number, SPI = soy protein isolate, df = degrees of freedom, χ^2 = compare frequency between groups by Chi-square test

4.1.3 Baseline Clinical Characteristics of Subjects

The baseline clinical characteristics of the subjects in control and SPI groups are summarized in Table 12. At baseline, none of the measured variables differed between groups ($p > 0.05$).

TABLE 12 Baseline clinical characteristics of subjects ¹

Characteristics	Control (n=19)	SPI (n=19)	Difference groups (p-value) ²
Age (year)	60.79±10.80	61.68±7.76	0.77
BMI (kg/m²)	24.99±2.57	25.55±1.58	0.43
Systolic blood pressure (mmHg)	124.00±16.45	122.26±13.47	0.72
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.26±10.20	75.37±7.24	0.97
Fasting plasma glucose (mmol/l)	5.97±0.59	6.38±0.74	0.10
Total cholesterol (mmol/l)	5.21±0.68	5.08±0.78	0.60
LDL cholesterol (mmol/l)	3.10±0.80	3.08±0.97	0.95
HDL cholesterol (mmol/l)	1.37±0.26	1.44±0.37	0.52
Triglyceride (mmol/l)	1.56±0.52	1.49±0.48	0.66

n = number, SPI = soy protein isolate, kg/m² = kilogram per metre square, mmHg = millimetre of mercury, mmol/l = millimole per litre, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein

¹ data expressed as mean ± SD

² statistic analysis by Independent *t*-test

4.2 Dietary intake assessment

The average total energy and nutrient intakes are presented in Table 13. At baseline, total energy and nutrient intakes between groups were not significantly different. After 6-week supplementation, the amount of total protein and vegetable protein were significantly increased in SPI group ($p < 0.05$).

4.3 Biochemical Assessments and Blood Pressure

The levels of glucose and insulin resistance are shown in Table 14. Fasting plasma glucose, HbA1c, plasma insulin and HOMA-IR were not significantly different between groups at week 6. Fasting plasma glucose of the control group was significantly increased from baseline ($p=0.03$) whereas HbA1c of the SPI group was significantly decreased from baseline ($p=0.01$) at the end of week 6. The reduction of plasma insulin and HOMA-IR were greater in the SPI group than those in the control group.

Significant differences between groups were not found for serum lipid profiles and blood pressure after SPI supplementation for 6 weeks (Table 15). However, the decrease in TC, LDL-C, HDL-C and non HDL-C were greater in the SPI group than those in the control group. The concentrations of TG and total/HDL-C ratio were increased in the control group but decreased in the SPI group. When the subjects were categorized according to baseline cholesterol concentration, it was found that subjects with baseline TC ≥ 5.18 mmol/l in the SPI group had greater reductions of lipid profile than normal subjects (TC < 5.18 mmol/l) (Table 16) and total cholesterol level was significantly decreased from baseline after 6-week supplementation ($p=0.04$).

After SPI supplementation for 6 weeks, serum creatinine, BUN, albumin and uric acid were not significantly different from baseline and between groups (Table 17).

Table 13 Energy and nutrient intakes of subjects at baseline and at week 6 after SPI supplementation ¹

Variables	Control (n=19)		SPI (n=19)	
	Baseline	Week 6	Baseline	Week 6
Total energy intake (kcal/day)	1382.58±187.12	1391.03±222.09	1330.57±216.8	1349.03±228.49
Energy distribution from				
Protein (%)	16.56±3.02	16.95±1.93	16.81±2.78	22.21±4.01
Fat (%)	27.97±6.30	24.11±5.79	23.23±6.23	24.24±5.06
Carbohydrate (%)	55.06±8.86	58.35±5.79	59.88±6.70	53.52±4.90
Macronutrient intake				
Protein (g/d)	61.09±16.0	60.32±10.79*	57.54±14.31	75.80±8.69**†
Animal protein	32.96±13.62	33.21±8.38	34.54±14.78	28.95±10.16
Vegetable protein	16.43±4.52	16.41±6.10*	18.37±5.94	41.32±5.52**†
Carbohydrate (g/d)	188.57±28.90	201.55±33.45	195.77±34.05	181.68±33.43
Fat (g/d)	42.88±14.30	39.16±12.82	35.11±11.98	33.99±7.44
Cholesterol intake (mg/d)	196.86±80.25	167.96±77.91	162.09±60.27	170.75±69.39
Sugar intake (g/d)	21.71±13.29	23.18±12.16	18.06±9.80	19.79±9.38
Dietary fiber intake (g/d)	8.29±3.42	8.71±2.88	7.39±2.49	7.72±3.09

n = number, SPI = soy protein isolate, kcal/day = kilocalories per day, g/d = gram per day, mg/d = milligram per day

¹ data expressed as mean ± SD

*significant difference between groups ($p < 0.05$) †significant difference from baseline ($p < 0.05$)

TABLE 14 Effects of SPI supplementation on glycemic control and insulin resistance¹

Parameters	Control (n=19)			SPI (n=19)			Difference groups (p-value) ²
	Baseline	Week 6	Mean change	Baseline	Week 6	Mean change	
Fasting glucose (mmol/l)	5.97±0.59	6.68±0.99*	0.71±1.24	6.38±0.74	6.34±0.79	-0.03±0.81	0.29
HbA1c (mg%)	6.76±0.66	6.67±0.89	-0.10±0.90	6.93±1.12	6.57±0.97†	-0.36±0.41	0.58
Fasting insulin (μIU/ml)	5.56±4.07	6.01±3.59	0.45±2.70	5.57±2.65	5.31±4.20	-0.27±2.65	0.60
HOMA-IR	1.61±1.34	1.73±1.04	0.12±0.84	1.60±0.69	1.56±1.22	-0.05±0.78	0.65

n = number, mmol/l = millimole per litre, mg/dl = milligram per deciliter, μIU/ml = micro-international unit per millilire, SPI = soy protein isolate, HOMA-IR = the homeostasis model of assessment insulin resistance

¹ data expressed as mean ± SD

² statistic analysis by Independent *t*-test at week 6

* significant difference from baseline (p=0.03) † significant difference from baseline (p=0.01)

TABLE 15 Effects of SPI supplementation on lipid profile and blood pressure ¹

Parameters	Control (n=19)			SPI (n=19)			Difference groups (p-value) ²
	Baseline	Week 6	Mean change	Baseline	Week 6	Mean change	
Total cholesterol (mmol/l)	5.21±0.68	5.10±1.03	-0.11±1.25	5.08±0.78	4.66±0.89	-0.43±0.95	0.17
LDL cholesterol (mmol/l)	3.10±0.80	3.03±0.89	-0.08±1.22	3.08±0.97	2.75±0.78	-0.33±1.12	0.31
HDL cholesterol (mmol/l)	1.37±0.26	1.28±0.33	-0.09±0.24	1.44±0.37	1.33±0.30	-0.11±0.25	0.67
non HDL cholesterol (mmol/l)	3.84±0.59	3.82±0.92	-0.02±1.22	3.64±0.81	3.33±0.82	-0.31±1.03	0.10
Triglyceride (mmol/l)	1.56±0.52	1.66±0.52	0.10±0.41	1.49±0.48	1.37±0.50	-0.12±0.53	0.09
TC/HDL ratio	3.88±0.64	4.11±0.93	0.23±1.11	3.72±0.99	3.63±0.84	-0.08±1.04	0.11
Systolic blood pressure (mmHg)	124.00±16.45	122.21±16.66	-1.79±11.94	122.26±13.47	122.21±8.05	-0.05±11.90	1.00
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.26±10.20	74.21±7.68	-1.05±8.75	75.37±7.24	75.00±7.06	-0.37±18.06	0.74

n = number, SPI = soy protein isolate, mmol/l = millimole per liter, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein, non HDL = non high density lipoprotein cholesterol, TC/HDL ratio = total cholesterol/HDL cholesterol ratio, mmHg = millimeter of mercury

¹ data expressed as mean ± SD

² statistic analysis by Independent *t*-test at week 6

Table 16 Effects of SPI supplementation on lipid concentration of subjects with baseline total cholesterol ≥ 5.18 mmol/l or < 5.18 mmol/l¹

Parameters		Baseline total cholesterol ≥ 5.18 mmol/l		Baseline total cholesterol < 5.18 mmol/l	
		Control (n=10)	SPI (n=8)	Control (n=9)	SPI (n=11)
Total cholesterol (mmol/l)	Baseline	5.75 \pm 0.37	5.78 \pm 0.36	4.61 \pm 0.36	4.58 \pm 0.58
	Week 6	5.18 \pm 1.02	4.89 \pm 0.73*	5.01 \pm 1.10	4.49 \pm 0.99
LDL cholesterol (mmol/l)	Baseline	3.65 \pm 0.52	3.72 \pm 1.10	2.50 \pm 0.59	2.63 \pm 0.56
	Week 6	3.15 \pm 1.03	2.89 \pm 0.54	2.89 \pm 0.74	2.65 \pm 0.93
HDL cholesterol (mmol/l)	Baseline	1.46 \pm 0.30	1.52 \pm 0.32	1.27 \pm 0.18	1.39 \pm 0.42
	Week 6	1.38 \pm 0.29	1.45 \pm 0.27	1.17 \pm 0.36	1.24 \pm 0.31
non HDL cholesterol (mmol/l)	Baseline	4.29 \pm 0.28	4.26 \pm 0.63	3.34 \pm 0.40	3.19 \pm 0.60
	Week 6	3.80 \pm 0.96	3.44 \pm 0.68	3.84 \pm 0.94	3.25 \pm 0.93
Triglyceride (mmol/l)	Baseline	1.51 \pm 0.54	1.79 \pm 0.39	1.61 \pm 0.53	1.27 \pm 0.43
	Week 6	1.54 \pm 0.54	1.57 \pm 0.39	1.79 \pm 0.49	1.22 \pm 0.54
TC /HDL ratio	Baseline	4.05 \pm 0.67	4.00 \pm 1.02	3.68 \pm 0.59	3.51 \pm 0.97
	Week 6	3.83 \pm 0.78	3.44 \pm 0.58	4.42 \pm 1.02	3.78 \pm 0.99

n = number, SPI = soy protein isolate, LDL = low density lipoprotein cholesterol, HDL = high density lipoprotein, non HDL = non high density lipoprotein, TC/HDL ratio = total cholesterol/HDL cholesterol ratio, mmol/l = millimole per liter

¹ data expressed as mean \pm SD

* significant difference from baseline ($p=0.04$)

TABLE 17 Effects of SPI supplementation on other parameters ¹

Parameters	Control (n=19)			SPI (n=19)			Difference groups (p-value) ²
	Baseline	Week 6	Mean change	Baseline	Week 6	Mean change	
Serum creatinine (mg/dl)	0.92±0.25	0.89±0.27	-0.03±0.15	0.88±0.21	0.86±0.22	-0.02±0.11	0.63
BUN (mg/dl)	15.37±4.12	14.39±5.31	-0.98±3.84	16.10±3.59	15.86±4.76	-0.25±3.78	0.38
Serum albumin (g/dl)	4.59±0.25	4.54±0.28	-0.04±0.24	4.60±0.27	4.50±0.24	-0.10±0.23	0.64
Uric acid (mg/dl)	5.46±1.35	5.37±1.23	-0.09±0.87	5.60±1.46	5.39±1.18	-0.21±0.74	0.95

n = number, SPI = soy protein isolate, mg/dl = milligram per deciliter, g/dl = gram per deciliter, BUN = blood urea nitrogen

¹ data expressed as mean ± SD

² statistic analysis by Independent *t*-test at week 6

4.4 Anthropometric measurement

There were no significant differences in body weight, BMI, waist, hip, waist-hip ratio, triceps skinfold thickness, mid arm circumference and mid-arm muscle circumference compared between group and within group (Table 18). Waist circumference and waist-hip ratio reduction from baseline were greater in the SPI group, compared with those in the control group. The decreases in other anthropometric parameters were greater in the control group than those in the SPI group.

4.5 Compliance and Adverse Effects

In this study, three subjects had low compliance (consumed SPI less than 80%) and were dropped out from the study. At the end of study, the compliance was 92.6%. Adverse effects during the intervention period were examined. Overall, 4 of 19 subjects (21%) experienced mild constipation, and 3 subjects (15.8%) had flatulence. Diarrhea, nausea, vomiting, indigestion and other serious adverse effects such as heartburn, stomach pain were not found.

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TABLE 18 Effects of SPI supplementation on anthropometric parameters¹

Parameters	Control (n=19)			SPI (n=19)			Difference groups (p-value) ²
	Baseline	Week 6	Mean change	Baseline	Week 6	Mean change	
Body weight (kg)	62.94±9.30	62.52±9.57	-0.43±1.27	64.65±6.94	64.44±6.61	-0.21±1.17	0.48
BMI (kg/m²)	24.99±2.57	24.82±2.65	-0.17±0.51	25.55±1.58	25.47±1.38	-0.08±0.44	0.35
Waist (cm)	83.47±8.09	83.43±8.42	-0.04±1.52	87.79±6.77	87.38±6.47	-0.42±0.94	0.11
Hip (cm)	94.93±5.36	94.68±5.30	-0.25±0.60	97.06±4.08	96.89±4.00	-0.17±0.64	0.16
Waist/Hip ratio	0.88±0.09	0.88±0.09	0.00±0.02	0.91±0.08	0.90±0.07	-0.01±0.02	0.40
TSF (mm)	16.09±6.42	14.98±4.93	-1.11±2.57	17.47±5.60	16.65±5.85	-0.82±1.81	0.35
MAC (cm)	30.18±3.06	29.87±2.53	-0.31±0.99	30.12±1.95	29.91±1.80	-0.20±0.59	0.95
MAMC (cm)	25.12±2.70	25.16±2.47	0.04±0.86	24.63±2.43	24.68±2.08	0.05±0.81	0.52

n = number, SPI, soy protein isolate, BMI = body mass index, kg/m² = kilogram per metre square, cm = centimetre, mm = millimeter, TSF = triceps skin fold, MAC = mid-arm circumference, MAMC = mid arm muscle circumference which calculated from TSF-π MAC

¹ data expressed as mean ± SD

² statistic analysis by Independent *t*-test at week 6

CHAPTER 5

DISCUSSION

5.3 Demographics and Subject Characteristics

In the present study, the largest age group of the subjects was ≥ 55 year old and more than half of the subjects were female. Most of the participants (84.2%) were overweight or obese. The results were consistent with previous studies by Aekplakorn et al. (2007) who found the diabetes prevalence was markedly found in age group 55-64 years. World Health Organization (Wild et al., 2004) and Health Survey for England (2006) showed that the prevalence of diagnosis diabetes was highest in 65 plus age group. Chanchay (2007) and Ngarmukos et al. (2008) found that most diabetes patients were obese. The study in Thai population of Aekplakorn et al. (2007) showed that the prevalence of diabetes in women was higher than that in men (7.4 vs. 6.0%) and 60.8% of women and 59.6% of men were obese ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Other studies (Pintong, 2005; Harris, Wathen, and Fear, 2006) suggested that diabetes was more common in women than men. Moreover, the prevalence of obesity was higher among diabetic than non-diabetic patients (El-Hazmi and Warsy, 1999). The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) by Eberhart et al. (2004) and Daousi et al. (2006) found that about 85% of patients with diabetes were overweight or obese ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$).

One-third of participants in this study had hypertension. Hypertension is an extremely common co-morbidity of diabetes, and the prevalence of hypertension is 1.5 to 3.0 times greater in the diabetic patients compared with matched non-diabetic individuals (Wingard and Barrett-Connor, 1995; Simonson, 1998). Recent studies

showed that 57.7% (Khan et al., 2008) and 72.7% (Aekplakorn et al., 2007) of type 2 diabetic patients suffered from hypertension. However, in type 2 diabetic patients, blood pressure elevation is often found as early as the actual diabetes is diagnosed (Epstein, 1997). Both hypertension and diabetes predisposes to the development of cardiovascular disease (CVD) and renal disease (Sowers, 2004; El-Atat, McFarlane, and Sowers, 2004; Khan and Nuri, 2002). Indeed, when hypertension coexists with diabetes, the risk of CVD is increased by 75%, which further contributes to the overall morbidity and mortality (Sowers, Epstein, and Frohlich, 2001; Adler et al., 2000).

5.2 Dietary Intake Assessment and Nutrition Counseling

In this study baseline total energy intake was less than 1,500 kcal per day in both groups. These finding was similar to previous study in Thai population that observed a lower carbohydrate and protein intake in diabetes than in non-diabetes patients (Chanchay, 2007). Other study indicated that female, but not male, Vietnamese who had diabetes consumed energy significantly lower than those who did not have diabetes (Son et al., 2005). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) showed that type 2 DM patients consumed much lower energy than did non-diabetic individuals as well, and there was a significant inversed correlation between BMI and energy intake (Eck, Hackett-Renner, and Klesges, 1992). However, the energy intake was no significantly difference from baseline and between groups after SPI supplementation.

After SPI supplementation, total protein and vegetable protein were significantly increased. The results from this study agreed with previous study which found that intake of vegetable protein was significantly increased during soy-rich diet

period than control diet period (Danboonchant, 2004). Teixeira et al. (2004) and McVeigh et al. (2006) found that total protein intake was significantly increased from baseline in soy protein intervention group and significantly decreased in washout period. Moreover, Ma et al. (2005) reported that total protein was significantly increased in soy protein supplementation group at week 3 and week 8 of the study.

In this study, after dietary advice the subjects seem to reduced energy and nutrient intake. Previous studies demonstrated that mean total energy intake was significantly reduced after dietary control (Mesomya, 1995; Choothawornchaikul, 2000). King and Gibney (1999) and Buranaprapruk (2005) found that energy and total fat intake decreased significantly in the group received dietary advice. It appeared that after counseling period in this study, the amounts of daily cholesterol intakes at baseline and at week 6 in both groups were less than 200 mg and achieved NCEP recommendation that can reduce the risk of coronary heart disease (NCEP, 2001). However, for maximum reduction of serum cholesterol, dietary cholesterol intake has to be reduced to minimal levels of 100-150 mg/day (Hopkins, 1992).

Small amounts of dietary intake in the present study may be due to inaccuracy in the estimation of portion size of food consumed. Previous study by Lansky and Brownell (1982) suggested that training in food estimation techniques may be necessary to ensure an accurate self-report. In addition, Samuel-Hodge et al. (2004) reported that the women with type 2 DM had significantly underestimated.

5.3 Effects of Soy Protein Isolate Supplementation on Glucose Metabolism Parameters and Insulin Resistance

This study showed that SPI supplementation gave a small improvement in fasting plasma glucose, HbA1c and HOMA-IR, but the results did not significantly

differ from the control group. The findings were similar to previous studies by Hermansen et al. (2001) who indicated that supplementation with soy protein (50 g/day) for 6 weeks in type 2 DM showed no difference in glucose, insulin, or HbA1c, compared with placebo and Teixeira et al. (2004) found that soy protein intervention (0.5 g/kg. B.W) in type 2 diabetic patients with nephropathy did not improved glycemic control compared with casein intervention for 8 weeks. In recent study in diet-controlled type 2 diabetes showed that fasting plasma glucose and HbA1c were not significantly affected by 8 weeks of 40-g SPI relative to 40-g MPI (Gobert et al., 2009). HbA1c most accurately reflects glycemic control in the previous 2-3 months (ADA, 2002), it is possible that the 6-week supplementation period of the present study was insufficient to reveal an effect. Additionally, dietary interventions in adults with type 2 DM have demonstrated significant reductions in HbA1c after 4 weeks (Heilbronn, Noakes, and Clifton, 2002; Gannon et al., 2003).

However, when compared to the baseline value, this study showed that HbA1c in the SPI group significantly decreased. This result agreed with previous study (Jayagopal et al., 2002) which revealed that supplementation of soy protein (30 g/day) with isoflavones in type 2 DM patients for 12 weeks significantly reduced HbA1c level when compared with both baseline and that in placebo group. Li et al. (2005) also demonstrated that soy protein replacement was significantly decreased concentration of HbA1c compared to the diet control.

For fasting plasma glucose, this study exhibited that after 6-week intervention fasting plasma glucose was significantly increased from baseline only in the control group, and the level was greater than that in SPI group. Consistently, Mori et al. (2008) found that blood glucose level at the end of 4-week intervention were significantly increased from the baseline levels in placebo group, compared to that in

fermented soybean group, but there were no significant difference between groups. Other studies in type 2 DM patients (Azadbakht et al., 2008; Jayagopal et al., 2002) found that fasting plasma glucose in control group was significantly increased compared with that in soy protein group.

The insulin level and HOMA-IR in SPI group were not significantly changed after SPI supplementation for 6 weeks. In contrast, HOMA-IR was significantly reduced in postmenopausal women with diet-controlled type 2 diabetes who consumed SPI (30-g soy protein and 132-mg isoflavones) for 12 weeks (Jayagopal et al., 2002) and in subjects with metabolic syndrome who consumed soy protein (15-g soy protein and 84-mg isoflavones) for 8 weeks (Azadbakht et al., 2007). However, fasting plasma insulin and HOMA-IR tended to decrease from baseline. Consistently, other studies reported that soybean supplementation decreased insulin levels as well as insulin resistance in healthy adults (Goodman-Gruen and Kritz-Silverstein, 2001) and postmenopausal women (Mori et al., 2008; Cheng et al., 2004). Insulin level is always highly correlated with a degree of insulin resistance (Goldstein, 2002). Fasting plasma insulin will vary, and influence interpretation, such that decreased insulin would be favorable in patients with insulin resistance and increased insulin would be favorable in those with impaired insulin secretion. Thus, heterogeneity of disease progression among subjects could cause variation that precludes clear demonstration of an effect (Canadian Diabetes Association, 2003; Gobert et al., 2009).

In clinical practice, the HOMA-IR score is a simple index of insulin resistance (Wallace et al., 2004; Pfitzner et al., 2004; Haffner et al., 1996) and is known to be correlated with the glucose clamp method (Wallace et al., 2004; Mathew et al., 1985). In this study, HOMA-IR values at baseline in both groups were very low (1.61 ± 1.34 and 1.60 ± 0.69 in control and SPI group, respectively) compared with study by

Jayagopal et al. (2002) that presented baseline HOMA-IR of 5.14 ± 3.04 in control and 5.54 ± 3.40 in soy protein group. Azadbakht et al. (2007) who reported HOMA-IR level were 4.19 ± 0.03 and 4.20 ± 0.04 in control and soy protein group, respectively. Other studies also produced similar results (Gonzalez et al., 2007; Chanchay, 2007).

It was found that HOMA-IR significantly correlated with both TG and BMI, and inversely associated with HDL-C (Meshkani et al., 2006; Lichnovska et al., 2005; Taniguchi et al., 2000, 2000a). Severity of diabetes may contribute to the insulin level and HOMA-IR score. In mild stage of type 2 DM, most of the individual losses up to 50% of β -cell function. Thus, diabetic patients could partly control their plasma glucose. During the progression of the disease, β -cell function is progressively lost. In severe stage, the insulin resistance continues to increase while β -cell could secrete less insulin than in the mild stage, leading to severe loss of control (Kahn, 1998). In current study, most individuals were in mild stage because all of them took only sulphonylurea and/or biguanide, and HbA1c reached the goal recommended by the American Diabetes Association (less than 7 mg%). In addition, more than half of the subjects had duration of diabetes less than 5 years, and all of them did not had chronic complication.

The exact mechanism of soy proteins and isoflavones on glycemic control is not known. There are several mechanisms including stimulated insulin secretion (Sorenson, Brelje, and Roth, 1994; Lee, 2006), inhibited intestinal glucose uptake (Vedavanam et al, 1999), reduced glucose-6-phosphatase (Lee and Lee, 2001, decreased in serum glucagon levels as glucagon is known to promote hepatic glucose production (Lavigne, Marette, and Jacques., 2000). Soy protein and isoflavones possibly improved glucose metabolism via these complex pathways (Mezei et al., 2003)

5.4 Effects of Soy Protein Isolate Supplementation on Lipid Profile

This study showed that supplementation of 30-g SPI containing isoflavones in type 2 diabetic patients for 6 weeks produced reduction in serum TC, LDL-C, TG, and non-HDL-C concentrations, but the decreases were not significant. The beneficial effect on HDL-C was not observed. These findings are consistent with the meta-analysis by Sacks et al. (2006) which found no significant effects on HDL-C or TG in most of the studies. In addition, LDL-C or non-HDL-C concentrations were significantly decreased only in 8 of 22 studies. Other studies reported no significant effect of soy protein on TG concentration (Baum et al., 1998; Teixeira et al., 2000) or HDL-C concentrations (Anderson et al., 1995; Steinberg et al., 2003; Blum et al., 2003). Supplementation of 25-30 g soy protein for 4-6 weeks in several studies (West et al., 2005; Bricarello et al., 2004; Sirtori et al., 2002; Blum et al., 2003; Bakhit et al., 1994) showed no significant decrease in TC, LDL-C, and TG. Factors that may have contributed to the lack of significantly hypocholesterolemic effects in the present study may be due to initial total cholesterol, amount of soy protein and isoflavones, and duration of the SPI supplementation.

5.4.1 Influence of Initial Total Cholesterol on Serum Lipids

The beneficial effects of soy protein containing isoflavones on lipid profiles were more marked in subjects with hypercholesterolemia (Anderson et al., 1995; Zhan and Ho, 2005). Initial serum TC level was found to be the strongest and most important determinant of serum cholesterol response to soy protein supplementation (Sirtori et al., 2007; Steinberg, 2007; Dewell et al., 2006; Crouse et al., 1999). Initial serum cholesterol concentrations of the subjects in most of studies included in the Anderson et al.'s meta-analysis were high. Total cholesterol in 25%

of the studies was higher than 8.66 mmol/l (335 mg/dl), but no significant effect of soy protein was found in those with TC lower than 5.18 mmol/l (200 mg/dl). Zhan and Ho (2005) reported greater reduction in TC and greater increase in HDL-C in subjects with baseline TC higher than 6.22 mmol/l (240 mg/dl). In the present study, the effects of soy protein isolate on serum lipid changes were not significant. This may be because the initial serum TC of the subjects in this study was normal or mildly hypercholesterolemia (ranging from 3.03 to 6.27 mmol/l [117 to 242 mg/dl]). Nutrition Committee of the American Heart Association (AHA) also concluded that consumption of soy protein does not appear to have a hypocholesterolemic effect in adults with low or normal cholesterol levels (Erdman, 2000). This study found a statistically significant reduction of TC in hypercholesterolemic subjects (baseline TC > 5.18 mmol/l [200 mg/dl]) after SPI supplementation.

5.4.2 Amount of Soy Protein and the Reduction in Serum Lipids

Supplementation of 30 g of SPI with isoflavones for 6 weeks in this study significantly decreased TC concentrations in subjects with hypercholesterolemia, but did not influence lipids concentrations in those subjects with normolipidemia. These results agree with previous studies which demonstrated that 25-35 g of soy protein produced a significant lipid lowering effects (Balk et al., 2005). Bakhit et al. (1994) reported decreases in TC concentrations in men with baseline TC higher than 5.7 mmol/l (220 mg/dl) after consumed 25 g of soy protein/day for 4 weeks. Crouse et al. (1999) found that intake of 25 g of soy protein with 37 mg of isoflavones for 9 weeks significantly reduced TC and LDL-C concentrations in subjects with the high initial LDL-C concentrations. Supplementation of 30-g soy protein with 132-mg isoflavones for 12 weeks

significantly decreased in TC (Jayagopal et al., 2002). Chen et al. (2003) also reported that daily replacement of 30-g soy protein in the usual hemodialysis diet of hyperlipidemic subjects for 12 weeks produced significant decreases in TC, LDL-C, and non-HDL-C concentrations. Anderson et al. (1995) noted daily consumption of 31 to 47 g of soy protein can achieve serum total and LDL-C reductions. In addition, in those meta-analysis and several studies (Teixeira et al., 2000; Tonstad, Smerud, and Hoie, 2002; Weggemans and Trautwein 2003) indicated that correlations between amounts of soy protein and changes in cholesterol were not statistically significant.

5.4.3 Effect of Soy Isoflavones on the Concentration of Lipids

Previous analyses have noted that variability in the plasma cholesterol response might result from variable isoflavones content of soy preparations (Anderson et al., 1995). Compared with soy protein depleted in isoflavones, the isolated soy protein containing isoflavones had a significant effect on TC and LDL-C. This finding implies that the net changes in the lipid profile could be partially attributable to the isoflavones contained in soy protein (Zhan and Ho, 2005). Nevertheless, the report of two previous meta-analyses (Zhan and Ho 2005; Taku et al., 2007) suggested that soy isoflavones had synergistic or additive effects in lowering TC and LDL-C when provided concurrently with soy protein, especially in hypercholesterolemic (TC > 6.21 mmol/l or LDL-C > 4.14 mmol/l). However, a soy isoflavones extract provided without soy protein showed no cholesterol-lowering effect (Balk et al., 2005; Gonzalez et al., 2007; Taku et al., 2008). Anthony et al. (1996) concluded that soy isoflavones may have an important role in the hypocholesterolemic effects of soy protein. Reynolds et al. (2006) indicated that SPI

supplementation (20 to > 61 g/day) containing isoflavones (2-192 mg/day) had a dose-response relation between soy protein and isoflavones supplementation and net changes in serum lipids.

Study by Crouse et al. (1999) also reported a statistically significant relationship between isoflavones intake (ranging from 3 to 62 mg/day) with 25 g of soy protein isolate and change in TC only among men and women with LDL-C above 4.3 mmol/l (166 mg/dl). The average intake of soy protein of in the dose 50 g/day with 96 mg of isoflavones per day was found to significantly greater decreases in serum LDL-C than low isoflavones intake (mean 6 mg/day) (Zhuo et al., 2004). Low content of isoflavones contained in soy protein of 40-80 mg/d still showed the effects on TC and LDL-C; however, the isoflavones supplementation of higher than 80 mg/d had better effects on lipid profiles (Zhan and Ho, 2005). Meta-analysis by Taku et al. (2007) presented that soy protein enriched isoflavones (61.7-317.9 mg/day) supplementation for 4-12 weeks reduced serum LDL-C with a greater degree than group of isoflavones-depleted soy protein (1.2-10.0 mg/day) at the same amount of soy protein. Therefore, factors that may have contributed to the lack of significant hypolipidemic effects may be the insufficient or low content of isoflavones in soy protein using in current study.

5.4.4 Effect of the Length of Intervention on Serum Lipids

The most significant lowering effects of soy protein containing isoflavones on TC, LDL-C, and non-HDL-C occurred within the initial short period of intervention (4–12 weeks), whereas improvements in HDL-C were observed in studies of longer than 12 weeks of duration (Weggemans and Trautwein, 2003; Zhan and Ho, 2005; Taku et al., 2007). However, the extent of the lipid-lowering effect decreased as the duration of the intervention increased. The inversed relation between

net changes and duration of intervention is unclear. It may imply a physiologic adaptation mechanism to prolonged supplementation and thus less attention paid to the diet or lower product adherence in prolonged periods of intervention (Zhan and Ho, 2005). The duration of supplementation in the present study was only 6 weeks. Therefore, the likelihood of benefits from supplementation of soy protein containing isoflavones on cholesterol-lowering effects did not achieve the desired outcome. However, variations in background, livelihood, and health behaviors of the subjects may also influenced the outcomes of the studies that differences from previous studies.

The hypocholesterolemic effects of soy protein are not fully understood. Several studies suggested that soy proteins increased clearance of LDL-C by up-regulation of LDL receptors (Lovati et al., 1998; Manzoni et al., 1998), reduction of hepatic fatty acid and triglyceride biosynthesis, increasing fatty acid oxidation (Tovar et al., 2005), increasing bile acid secretion and bacterial conversion of cholesterol to the non-absorbable coprostanol (Carroll and Kurowska, 1995; Potter, 1995). Soy peptide was also capable of up-regulating LDL receptors (Lovati et al., 2000), and increasing bile acid synthesis and LDL receptor activity (Sugano, Ishiwaki, and Nakashima, 1984). Studies in rabbits provided evidence that the amino acids lysine and methionine tend to raise cholesterol levels, whereas arginine has the opposite effect. Soy protein has a higher ratio of arginine to lysine and methionine, it has been suggested the hypocholesterolemic effects of soy protein (Kurowska and Carroll, 1994).

The mechanism of the cholesterol-lowering effect of isoflavones may be a result of the chemical and biological similarity to mammalian estrogens, which were shown to have cholesterol-lowering effects in humans (Rossouw, 1999). Sirtori et al.

(1995) demonstrated substantial reductions in cholesterol levels with enhanced LDL degradation and increased binding of radiolabeled LDL to receptors. A study using the LDL-receptor deficient mouse has provided further support for an effect of isoflavones on LDL receptor activity (Kirk et al., 1998).

It is still unclear why intake of isoflavones as a component of intact soy protein had beneficial effects on lipid profiles, whereas extracted soy isoflavones alone had no such effects (Taku et al., 2008). When producing the soy isoflavones extract or low isoflavones protein products, the protein may have been removed and degraded with alcohol extraction. In addition, the isoflavones may have been inactivated during the process of purification, or some enabling factor in soy protein may be required for the beneficial effects of soy isoflavones on lipid profiles (Clarkson and Anthony, 1998). The beneficial effects of soy protein might require synergistic interaction between isoflavones and other soy components (Clarkson, 2002; Carroll, 1982).

CHAPTER 6

CONCLUSION

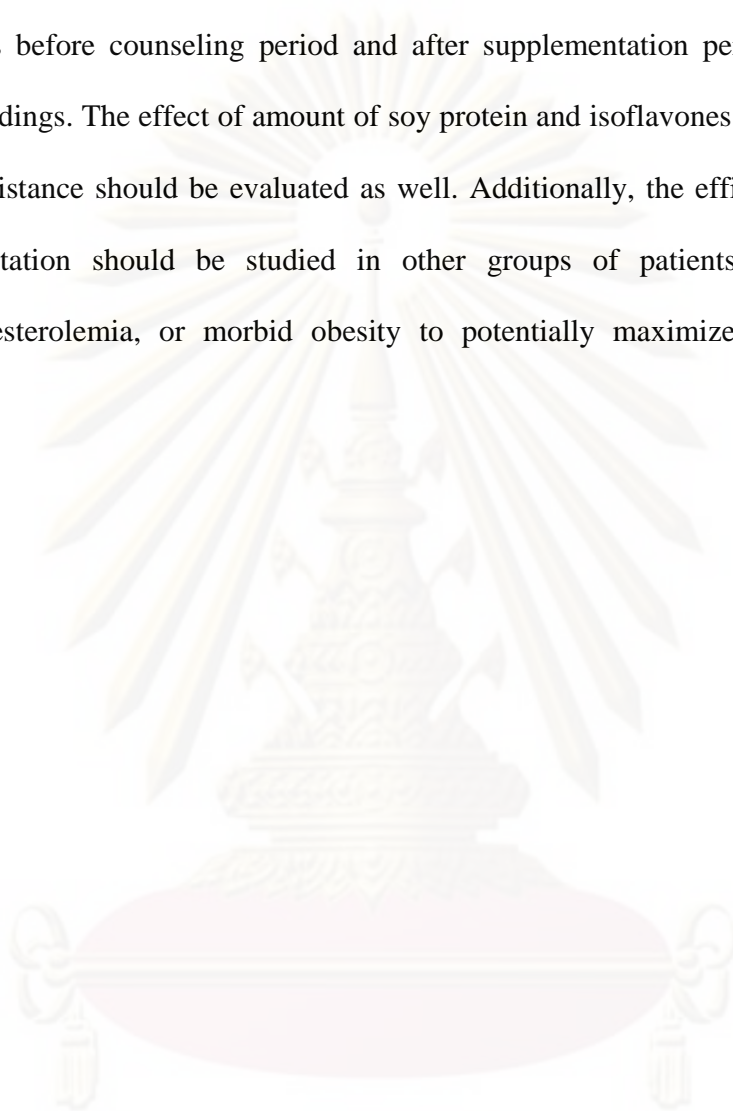
The present study investigated the effects of SPI supplementation on insulin resistance, fasting blood glucose and lipid profile in type 2 diabetic patients. After supplementation of 30-g SPI containing 32 mg of isoflavones per day for 6 weeks, concentration of HbA1c was significantly reduced from baseline and SPI supplementation also produced reduction in fasting plasma glucose, insulin resistance (assessed by the HOMA-IR model) and serum lipid profiles, but the decrease were not significant. However, the beneficial effect of SPI with isoflavones on total cholesterol was more marked in subjects with initial TC \geq 5.18 mmol/l. Additionally, serious adverse effects were not occurred during SPI supplementation. In conclusion, this study indicated that short-term SPI with isoflavones supplementation improve glycemic control, insulin resistance and serum lipid profile in type 2 diabetic patients, suggesting that the continuous intake of SPI with isoflavones may have beneficial effects on cardiovascular risk factors.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Recommendations for further study

The future research should extend the time of the study, determine biochemical parameters before counseling period and after supplementation period to confirm the present findings. The effect of amount of soy protein and isoflavones on serum lipids and insulin resistance should be evaluated as well. Additionally, the efficacy of soy protein supplementation should be studied in other groups of patients such as severely hypercholesterolemia, or morbid obesity to potentially maximize the effect of soy protein.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

References

- Adler, A.I., Stratton, I.M., Neil, H.A.W., Yudkin, J.S., Matthews, D.R., Cull, C.A., et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. BMJ 321: 412-9.
- Aekplakorn, W., Abbott-Klafter, J., Premgamone, A., Chaikittiporn, C., Chongsuvivatwong, V., Suwanprapisa, T., et al. 2007. Prevalence and management of diabetes and associated risk factors by regions of Thailand. Diabetes Care 30: 2007-12.
- Allison, D.B., Gadbury, G., Schwartz, L.G., Murugesan, R., Kraker, J.L., and Heshka S. 2003. A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial. Eur J Clin Nutr 57: 514-22.
- American Diabetes Association. 2002. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 25: S97-9.
- American Diabetes Association. 2007. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 30: S48-65.
- American Diabetes Association. 2008a. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 31: S12-54.
- American Diabetes Association. 2009a. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 32: S62-7.

- American Diabetes Association. 2009b. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 32: S13-61.
- American Dietetic Association . 2008b. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 2007. Diabetes Care 31(3): 596-615.
- American Heart Association. 1998. 1999 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex: American Heart Association.
- Anderson, J.W. 2008. Beneficial effects of soy protein consumption for renal function. Asia Pac J Clin Nutr 17(suppl 1): 324-8.
- Anderson, J.W., and Hoie, L.H. 2005. Weight loss and lipid changes with low-energy diets: comparator study of milk-based versus soy-based liquid meal replacement interventions. J Am Coll Nutr 24: 210-6.
- Anderson, J.W., Blake, J.E., Turner, J., and Smith, B.M. 1998. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 68(suppl): 1347S–53S.
- Anderson, J.W., Johnstone, B.M., and Cook, N. 1995. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 333: 276-82.
- Anderson, J.W., Smith, B.M., and Washnock, C.S. 1999. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. Am J Clin Nutr 70(suppl): 464S-74S.
- Anderson, R.L., and Wolf, W.J. 1995. Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing. J Nutr 125: 581S-8S.
- Anthony, M.S., Clarkson, T.B., Hughes, C.L., Morgan, T.M., and Burke, G.L. 1996. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. J Nutr 126: 43-50.

- Atteritano, M., Marini, H., Minutoli, L., Polito, F., Bitto, A., Altavilla, D., et al. 2007. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo controlled study. J Clin Endocrinol Metab 92: 3068-75.
- Azadbakht, L., Atabak, S., and Esmailzadeh, A. 2008. Soy protein intake, cardiorenal indices and C -reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy. Diabetes Care 31: 648-54.
- Azadbakht, L., Kimiagar, M., Mehrabi, Y., Esmailzadeh, A., Padya, M., Hu, B.F., et al. 2007. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 85: 735-41.
- Azadbakht, L., Shakerhosseini, R., Atabak, S., Jamshidian, M., Mehrabi, Y., and Esmailzadeh, A. 2003. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. Eur J Clin Nutr 57: 1292-4.
- Bakhit, R.M., Klein, B.P., Essex-Sorlie, D., Ham, J.O., Erdman, J.W., and Potter, S.M. 1994. Intake of 25 g of soybean protein with or without soybean fiber alters plasma lipids in men with elevated cholesterol concentrations. J Nutr 124: 213-22.
- Balk, E., Chung, M., and Chew, P. 2005. Effects of soy on health outcomes: Evidence report/Technology assessment No. 126. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.
- Baum, J.A., Teng, H., Erdman, J.W., Weigel, R.M., Klein, B.P., Persky, V.W., et al. 1998. 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 68: 545-51.

Beaglehole, R. 1990. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. Epidemiol Rev 12: 1-15.

Bessesen, D.H. 2001. The role of carbohydrates in insulin resistance. J Nutr 131: 2782S-6S.

Bhathena, S.J., and Velasquez, M.T. 2002. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. Am J Clin Nutr 76: 1191-201.

Bhathena, S.J., and Velasquez, M.T. 2007. Role of dietary soy protein in obesity. Int J Med Sci 4(2): 72-82.

Bindslev-Jensen, C., Briggs, D., and Osterballe, M. 2002. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? Allergy 57: 741-6.

Blum, A., Lang, N., Vigder, F., Israeli, .P, Gumanovsky, M., Lupovitz, S., et al. 2003. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. Clin Invest Med 26: 20-6.

Bosello, O., Cominacini, L., Zocca, I., Garbin, U., Compri, R., Davoli, A., et al. 1998. Short-and long-term effects of hypocaloric diets containing proteins of different sources on plasma lipids and apoproteins of obese subjects. Ann Nutr Metab 32: 206-14.

Bricarello, L.P., Kasinski, N., Bertolami, M.C., Faludi, A., Pinto, L.A., Relvas, W.G.M., et al. 2004. Comparison between the effects of soy milk and non-fat cow milk on

lipid profile and lipid peroxidation in patients with primary hypercholesterolemia. Nutrition 20(2): 200-4.

Buranaprapruk, N. 2005. Clinical outcome of nutrition counseling with *ocimum canum* seed supplementation in hypercholesterolemic subjects at Makarak Hospital. Master's thesis. Department of Food Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Caldwell, C.R., Britz, S.J., Mirecki, R.M. 2005. Effect of temperature, elevated carbon dioxide, and drought during seed development on the isoflavone content of dwarf soybean [*Glycine max* (L.) Merrill] grown in controlled environments. J Agric Food Chem 53(4): 1125-9.

Canadian Diabetes Association. 2003. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diab 27: S1-152.

Cantani, A., and Lucenti, P. 1997. Natural history of soy allergy and/or intolerance in children, and clinical use of soy-protein formulas. Pediatr Allergy Immunol 8: 59-74.

Carroll, K.K. 1982. Hypercholesterolemia and atherosclerosis: effect of dietary protein. Fed Proc 41: 2792-6.

Carroll, K.K., and Kurowska, E.M. 1995. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. J Nutr 125: 594S-7S.

Chan, Y.H., Lau, K.K., Yiu, K.H., Li, S.W, Chan, H.T, Tam, S., et al. 2008. Reduction of C-reactive protein with isoflavone supplement reverses endothelial dysfunction in patients with ischaemic stroke. Eur Heart J 29: 2800-7.

- Chan, Y.H., Lau, K.K., Yiu, K.H., Li, S.W, Chan, H.T, Tam, S., et al. 2007. Isoflavone intake in persons at high risk of cardiovascular events: implications for vascular endothelial function and the carotid atherosclerotic burden. Am J Clin Nutr 86: 938-45.
- Chanchay, S. 2007. Resistin, Insulin and Homeostasis Model Assessment (HOMA) in Type II Diabetes Mellitus Obese Thais. Doctoral dissertation, Department of Topical Medicine, Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.
- Chen, Y.M., Ho, S.C., Lam, S.S., Ho, S.S., and Woo, J.L. 2003. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 88(10): 4740-7.
- Cheng, S.Y., Shaw, N.S., Tsai, K.S., and Chen, C.Y. 2004. The hypoglycemic effects of soy isoflavones on postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 13: 1080-6.
- Choothawornchaikul. O. 2000. Effect of Ispaghula Husr (Fybogel®) on Body Weight and Biochemical Profiles of The Obese NIDDM Patients. Master's thesis, Department of Science (Nutrition), Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.
- Cioffi, S.T., Caron, M.F., and Kalus, J.S. 2004. Glycosylated hemoglobin, cardiovascular, and renal outcomes in a pharmacist-managed clinic. Ann Pharmacother 38: 771-5.
- Clarkson, T.B. 2002. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. J Nutr 132: 566S-9S.

- Clarkson, T.B., and Anthony, M.S. 1998. Phytoestrogens and coronary heart disease. Baillieres Clin Endocrinol Metab 12: 589-604.
- Cordle, C.T. 2004. Soy protein allergy: incidence and relative severity. J Nutr 134: 1213S-9S.
- Crisafulli, A., Altavilla, D., Marini, H., Bitto, A., Cucinotta, D., Frisina, N., et al. 2005. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Menopause 12: 186-92.
- Crouse, J.R., Morgan, T., Terry, J.G., Ellis, J., Vitolins, M., Burke, G.L., et al. 1999. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. Arch Intern Med 159: 2070-6.
- Danboonchant, D. 2004. The Effects of Soy-Rich Diet on Lipid Profile, Lipid Peroxidation and Renal Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Master's thesis, Department of Science (Nutrition), Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.
- Daousi, C., Casson, I.F., Gill, G.V., MacFarlane, I.A., Wilding, J.P.H., and Pinkney J.H. 2006. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors Postgrad Med J 82: 280-4.
- De Fronzo, R.A. 2004. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am 88: 787-835.
- De Kleijn, M.J.J., Van der Schonw, Y.T., Wilson, P.W.F., Grobbee, D.E., and Jacques, P.F. 2002. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic

- cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham Study. J Nutr 132: 276-82.
- Deibert, P., Konig, D., Schmidt, T.A., Zaenker, K.S., Frey, I., Landmann, U., et al. 2004. Weight loss without losing muscle mass in pre-obese and obese subjects induced by a high-soy-protein diet. Int J Obes 28: 1349-52.
- Dewell, A., Hollenbeck, P.L.W., and Hollenbeck, C.B. 2006. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavones supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. J Endocrinol Metab 91: 772-80.
- Duffy, C., Perez, K., and Partridge, A. 2007. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. CA Cancer J Clin 57: 260-77.
- Eberhart, M.S., Ogden, C., Engelgau, M., Cadwell, B., Hedley, A.A., and Saydah, S.H. 2004. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes-United States, 1988-1994 and 1999-2002. MMWR 53 (45): 1066-8.
- Eck, L.H. Hackett-Renner, C. and Klesges, L.M. 1992. Impact of diabetic status, dietary intake, physical activity, and smoking status on body mass index in NHANES II. Am J Clin Nutr 56(2): 329-33.
- Egbert, W.R. Isolate soy protein: technology, properties and application. 2004. In Liu, K. (ed.), Soybean as functional foods and ingredients, pp. 134-5. Illinois: AOCS press.
- El-Atat, F., McFarlane, S.I., Sowers, J.R. 2004. Diabetes, hypertension, and cardiovascular derangements: pathophysiology and management. Curr Hypertens Rep 6(3): 215-23.
- El-Hazmi, M.A., and Warsy, A.S. 1999. Obesity and overweight in Type II diabetes mellitus patients in Saudi Arabia. Saudi Med J 20(2): 167-72.

- Endres, J.G. 2001. Soy protein products characteristics, nutritional aspects, and utilization. Illinois: AOCS press.
- Epstein, M. 1997. Diabetes and hypertension: the bad companions. J Hypertense 2(suppl 15): 855-62.
- Erdman, J.W. 2000. Soy protein and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation. 102: 2555-9.
- Erdman, J.W., Badger, T.M., Lampe, J.W., Setchell, K.D., and Messina, M.J. 2004. Not all soy products are created equal: caution needed in interpretation of research results. J Nutr 134: 1229S-33S.
- Erickson, D.R. 1995. Practical handbook of soybean processing and utilization, Illinois: AOCS press.
- Fitzpatrick, L.A. 2003. Soy isoflavones: hope or hype? Maturitas 44(suppl 1): S21-9.
- Fort, P., Mose, N., Fasano, M., Goldberg, T., and Lifshitz, F. 1990. Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. J Am Coll Nutr 9: 164-7.
- Franz, M.J., Bantle, J.P., and Beebe, C.A. 2002. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 25: 148-98.
- Friedenwald, J., and Ruhrah, J. 1910. The use of the soy bean as a food in diabetes. Am J Med Sci 140: 793-803.

- Fujimoto, W.Y., Leonetti, D.L., Bergstrom, R.W., Kinyoun, J.L., Stolov, W.C., and Wahl, P.W., 1991. Glucose intolerance and diabetic complications among Japanese-American women. Diabetes Res Clin Pract 13: 119-29.
- Fujimoto, W.Y., Leonetti, D.L., Kinyoun, J.L., Newell-Morris, L., Shuman, W.P., Stolov, W.C., et al. 1987. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among 2nd generation Japanese-American men. Diabetes 36: 721-9.
- Gannon, M.C., Nuttall, F.Q., Saeed, A., and Hoover, H. 2003. An increase in dietary protein improves the blood glucose response in persons with type 2 diabetes. Am J Clin Nutr 78: 734-41.
- Garber, A.J., Larsen, J., Schneider, S.H., Piper, B.A., and Henry, D. 2002. Glyburide/metformin initial therapy study group: simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 4: 201-8.
- Garrido, A., Maza, D.L., Hirsch, S., and Valladares, L. 2006. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A₂ receptor density but not plasma lipids in menopausal women. Maturitas 54: 270-6.
- Gerich, J.E. 2000. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 85(6): 2113-5.
- Gerich, J.E. 2003. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 78: 447-56.
- Gobert, C.P., Pipe, E.A., Capes, S.E., Darlington, G.A., Lampe, J.W., and Duncan, A.M. 2009. Soya protein does not affect glycaemic control in adults with type 2 diabetes. Brit J Nutr 102(2): 1-10.

- Goldstein, B.J. 2002. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 90: 3-10.
- Gonzalez, S., Jayagopal, V., Eric, S., Kilpatrick, E.S., Chapman, T., and Atkin, S.L. 2007. Effects of isoflavone dietary supplementation on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Diabetes Care 30: 1871-3
- Goodman-Gruen, D., and Kritz-Silverstein, D. 2001. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. J Nutr 131: 1202-6.
- Goodman-Gruen, D., and Kritz-Silverstein, D. 2003. Usual dietary isoflavone intake and body composition in postmenopausal women. Menopause 10: 427-32.
- Gottstein, N., Ewins, B.A., Eccleston, C., Hubbard, G.P., Kavanagh, I.C., Minihane, A.M., et al. 2003. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. Brit J Nutr 89: 607-16.
- Groop, L.C., Bonadonna, R.C., Simonson, D.C., Petrides, A.S., Shank, M., and De Fronzo, R.A. 1992. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. Am J Physiol 263: E79-84.
- Haffner, S.M., Kennedy, E., Gonzalez, C., Stern, M.P., and Miettinen, H. 1996. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. Diabetes care 19(10): 1138-41.
- Hall, W.L, Vafeiadou, K., Hallund, J., Bugel, S., Reimann, M., Koebnick, C., et al. 2006. Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. Am J Clin Nutr 83: 592-600.

- Halton, T.L., Willett, W.C., Liu, S., Manson, J.E., Albert, C.M., Rexrode, K. et al. 2006. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women N Engl J Med 355: 1991-2002.
- Harris, R.M., Wathen, C.N., and Fear, J.M. 2006. Searching for health information in rural Canada. Where do residents look for health information and what do they do when they find it? [Online]. Available from: URL: <http://informationr.net/ir/12-1/paper274.html>. [2009, July 7]
- Health Survey for England. 2006. Cardiovascular disease and risk factors: Prevalence of diagnosed diabetes by sex and age. [Online]. Available from: URL: <http://www.ic.nhs.uk/pubs/hse06cvdandriskfactors>. [2009, June 23]
- Heilbronn, L.K., Noakes, M., and Clifton, P.M. 2002. The effect of high- and low-glycemic index energy restricted diets on plasma lipid and glucose profiles in type 2 diabetic subjects with varying glycemic control. J Am Coll Nutr 21: 120-7.
- Hermansen, K., Sondergaard, M., Hoie, L., Carstensen, M., and Brock, B. 2001. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. Diabetes Care 24: 228-33.
- Ho, S.C., Woo, J.L.F., Leung, S.S.F., Sham, A.L.K., Lam, T.H., and Janus E.D. 2000. Intake of soy products is associated with better plasma lipid profiles in the Hong Kong Chinese population. J Nutr 130: 2590-3.
- Hodges, R.E., Krehl, W.A., Stone, D.B., Lopez, A. 1967. Dietary carbohydrates and low cholesterol diets: effects on serum lipids on man. Am J Clin Nutr 20: 198-208.
- Hopkins, P.N. 1992. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. Am J Clin Nutr 55: 1060-70.

- Hu, F.B. 2005. Protein, body weight, and cardiovascular health. Am J Clin Nutr 82(suppl): 242S-7S.
- International Diabetes Federation. 2006. Diabetes Atlas 3rd edition. [Online]. Available from: URL: <http://www.ahpi.health.usyd.edu.au/scipps/index.php>. [2008, November 27].
- International Diabetes Federation: Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group. 2005. Type 2 diabetes: practical targets and treatments, 4th edition. [Online]. Available from: URL: <http://www.turkdiab.org/i/ortak/file/5.pdf>. [2008, June 26].
- Jain, S. and Saraf, S. 2008. Type 2 diabetes mellitus-Its global prevalence and therapeutic strategies. Diab Met Syndr: Clin Res Rev 79: 14-27.
- Jayagopal, V., Albertazzi, P., Kilpatrick, E.S., Howarth, E.M., Jennings, P.E., Hepburn, D.A., et al. 2002. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care 25: 1709-14.
- Jibani, M.M., Bloodworth, L.L., Foden, E., Griffiths, K.D., and Galpin, O.P. 1991. Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: effects on albumin excretion rate and nutritional status. Diabet Med 8: 949-53.
- Ju, Y.H., Doerge, D.R., Allred, K.F., Allred, C.D, and Helferich, W.G. 2002. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. Cancer Res 62: 2474-7.
- Kahn, B.B. 1998. Type 2 diabetes: when insulin secretion fails to compensate for insulin resistance. Cell 92(5): 593-6.

- Kelemen, L.E., Kushi, L.H., Jacobs, D.R., and Cerhan, J.R. 2005. Associations of dietary protein with disease and mortality in a prospective study of postmenopausal women. Am J Epidemiol 161: 239-49.
- Keys, A., and Seven, C. 1980. A multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, Mass: Harvard University press.
- Khan, A.A and Nuri, H.M.M. 2002. Hypertension and target organs damage. H M J 3(2): 15-17.
- Khan, A.J., Khan, A.R., Shah, A.H., and Khan, S. 2008. Prevalence of hypertension in diabetic patients in lady reading hospital Peshawar (N.W.F.P.). Gomal Univ J Res 24: 43-9.
- King, S., and Gibney, M. 1999. Dietary advice to reduce fat intake is more successful when it does not restrict habitual eating patterns. J Am Diet Assoc 99: 685-9.
- Kirk, E.A., Sutherland, P., Wang, S.A., Chait, A., and LeBoeuf, R.C. 1998. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. J Nutr 128: 954-9.
- Kokubo, Y., Iso, H., Ishihara, J., Okada, K., Inoue, M., and Tsugane, S. 2007. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. Circulation 116: 2553-62.
- Kontessis, P.A., Bossinakou, I., Sarika, L., Iliopoulou, E., Papantoniou, A., Trevisan, R. et al. 1995. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. Diabetes Care 18: 1233-40.

- Kurowska, E.M., and Carroll, K.K. 1994. Hypercholesterolemic responses in rabbits to selected groups of dietary essential amino acids. J Nutr 124: 364-70.
- Lansang, M.C., Williams, G.H., and Carroll, J.H. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. Am J Hypertens 14(1): 51-3.
- Lansky, D., and Brownell, K.D. 1982. Estimates of food quantity and calories: errors in self-report among obese patients. Am J Clin Nutr 35(4): 727-32.
- Lavigne, C., Marette, A., and Jacques, H. 2000. Cod and soy proteins compared with casein improve glucose tolerance and insulin sensitivity in rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 278: E491-500.
- Lee, D.S., and Lee, S.H. 2001. Genistein, a soy isoflavone, is a potent alpha-glucosidase inhibitor. FEBS Lett 501: 84-6.
- Lee, J.S. 2006. Effects of soy protein and genistein on blood glucose, antioxidant enzyme activities, and lipid profile in streptozotocin-induced diabetic rats. Life Sciences 79: 1578-84.
- Li, Z., Hong, K., Saltsman, P., De Shields, S., Bellman, M., Thames, G., et al. 2005. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs. an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. Eur J Clin Nutr 59(3): 411-8.
- Lichnovska, R., Gwozdziwiczova, S., Chlup, R., and Hrebicek, J. 2005. Serum leptin in the development of insulin resistance and other disorders in the metabolic syndrome. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 149: 119-26.

- Lichtenstein, A.H., Jalbert, S.M., Adlercreutz, H., Goldin, B.R., Rasmussen, H., Schaefer, E.J., et al. 2002. Lipoprotein response to diets high in soy or animal protein with and without isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 1852-8.
- Liu, B., Edgerton, S., Yang, X., Kim, A., Ordonez-Ercan, D., Mason, T., et al. 2005. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. Cancer Res 65: 879-86.
- Liu, K. 2006. Soy isoflavone: chemistry, processing effects, health benefits and commercial production. In Liu, K. (ed.), Soybeans as functional foods and ingredients, pp. 52-68. Illinois: AOCS press.
- Lorig, K.R., Ritter, P., and Stewart, A.L. 2001. Chronic disease self-management program: 2-year health status and health care utilization outcomes. Med Care 39: 1217-23.
- Lovati, M.R., Manzoni C., Gianazza, E., and Sirtori, C.R. 1998. Soybean protein products as regulators of liver low-density lipoprotein receptors I: identification of active β -conglycinin subunits. J Agric Food Chem 46: 2474-80.
- Lovati, M.R., Manzoni, C., Gianazza, E., Arnoldi, A., Kurowska, E., Carroll, K.K., et al. 2000 Soy protein peptides regulate cholesterol homeostasis in Hep G2 cells. J Nutr 130: 2543-9.
- Lukaczer, D., Liska, D.J., Lerman, R.H., Darland, G., Schiltz, B., Tripp, M., et al. 2006. Effect of a low glycemic index diet with soy protein and phytosterols on CVD risk factors in postmenopausal women. Nutrition 22(2): 104-13.

- Lusas, E.W., and Riaz, M.N. 1995. Soy protein products: Processing and use. Presented at 1st International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. Feb 20-23.
- Ma, Y., Chiriboga, D., Olendzki, O.B.C., Nicolosi, R., Merriam, P.A., Ockene, I.S., et al. 2005. Effect of Soy Protein Containing Isoflavones on Blood Lipids in Moderately Hypercholesterolemic Adults: A Randomized Controlled Trial. J Am College Nutr 24(4): 275-85.
- Mahalko, J.R., Sandstead, H.H., Johnson, L.K., Inman, L.F., Milne, D.B., Warner, R.C., et al. 1984. Effect of consuming fiber from corn bran, soy hulls, or apple powder on glucose tolerance and plasma lipids in type II diabetes. Am J Clin Nutr 39: 25-34.
- Makela, S., Santti, R., Salo, L., and McLachlan, J.A. 1995. Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. Environ Health Perspect 103 (suppl 7): 123-7.
- Manzoni, C., Lovati, M.R., Gianazza, E., and Sirtori, C.R. 1998. Soybean protein products as regulators of liver low-density lipoprotein receptors II: α - α' rich commercial soy concentrate and α' deficient mutant differently affect low-density lipoprotein receptor activation. J Agric Food Chem 46: 2481-4.
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., and Turner, R.C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28: 412-9.

- McVeigh, B.L., Dillingham, B.L., Lampe, J.W., and Alison, M.D. 2006. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. Am J Clin Nutr 83: 244-51.
- Meigs, J.B., Rutter, M.K., Sullivan, L.M., Fox, C.S., D' Agostino, R.B., and Wilson, P.W.F. 2007. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 30: 1219-25.
- Mensing, C., Boucher, J., Cypress, M., Weinger, K., Mulcahy, K., Barta, P., et al 2007. National standards for diabetes self-management education. Diabetes Care 30: S96-103.
- Meshkani, R., Taghikhani, M., Larijani, B., Khatami, S., Khoshbin, E., Adeli, K. 2006. The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance. Clin Chim Acta 371(1-2): 169-75.
- Mesomya, W. 1995. Effect of Sweet Basil Seed Extract Treatment in Obese Women. Doctoral dissertation, Department of Science (Nutrition), Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.
- Messina, M.J. 1999. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. Am J Clin Nutr 70 (suppl): 439-50S.
- Messina, M.J., Nagata, C., and Wu, A.H. 2006. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. Nutr Cancer 55(1): 1-12.
- Mezei, O., Banz, W.J., Steger, R.W., Peluso, M.R., Winters, T.A., Shay, N., et al. 2003. Soy isoflavones exert antidiabetic and hypolipidemic effects through the PPAR

pathways in obese Zucker rats and murine RAW 264.7 Cells. J Nutr 133: 1238-43.

Moeller, L.E., Peterson, C.T., Hanson, K.B., Dent, S.B., Lewis, D.S., King, D.S., et al. 2003. Isoflavone-rich soy protein prevents loss of hip lean mass but does not prevent the shift in regional fat distribution in perimenopausal women. Menopause 4: 322-31.

Mori, M., Okabe, Y., Tanimoto, H., Shimazu, T., Mori, H., and Yamori, Y. 2008. Isoflavones as putative anti-aging food factors in Asia and effects of isoflavone aglycone-rich fermented soybeans on bone and glucose metabolisms in post-menopausal women. Geriatr Gerontol Int 8 (suppl): S8-15.

Munro, I.C., Heywood, M., Hlywka, J.J., Stephen, A.M., Doull, J., Flamm, G., et al. 2003. Soy Isoflavone, a safety review. Nutr Rev 61: 1-33.

Nagata, C., Inaba, S., Kawakami, N., Kakizoe, T., and Shimizu, H. et al. 2000. Inverse association of soy product intake with serum androgen and oestrogen concentrations in Japanese men. Nutr Cancer 36: 14-8.

Nagata, C., Takatsuka, N., Kurisu, Y., and Shimizu, H. 1998. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. J Nutr 128: 209-13.

Nathan, D.M, Buse, J.B., Davidson, M.B., Ferrannini, E., Holman, R.R., Sherwin, R., et al. 2009. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults, 3rd edition. Diabetologia 52: 17-30.

- Nathan, D.M., Davidson, M.B., De Fronzo, R.A., Heine, R.J., Henry, R.R., Pratley, R., et al. 2007. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 30: 753-9.
- National Cholesterol Education Program. 2001. Third report of expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). [Online]. Available from: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>. [2008, July 7]
- Ngarmukos, C., Chanprasertyothin, S., Puavilai, G., and Ongphiphadhanakul, B. 2008. The preservation of insulin sensitivity in obese women without diabetes. J Med Assoc Thai 91(5): 659-64.
- Nikander, E., Tiitinen, A., Laitinen, K., Tikkanen, M., and Ylikorkala, O. 2004. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 89: 3567-72.
- Pfutzner, A., Kunt, T., Hohberg, C., Mondok, A., Pahler, S., Konrad, T., 2004. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. Diabetes Care 27: 682-7.
- Pintong, V. 2005. Factor associated with glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients in Pattananikom Hospital. Master's thesis, Department of Science (Epidemiology), Faculty of Graduate Studies, Mahidol University.
- Potter, S.M. 1995. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. J Nutr 125(suppl): 606S-11S.
- Powell, K.F., Holt, H.S., and Miller, J.C.B. 2002. International table of glycemic index and glycemic load values. Am J Clin Nutr 76: 5-56.

- Powers, A.C. 2008. Diabetes Mellitus. In Fauci, A.S., Braunwald, U., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., and James, J.L. (eds.), Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, pp. 2750-65. New York: McGraw-Hill.
- Radcliffe, J.D., and Czajka-Narins, D.M. 1998. Partial replacement of dietary casein with soy protein isolate can reduce the severity of retinoid-induced hypertriglyceridemia. Plant Foods Hum Nutr 52: 97-108.
- Rathel, T.R., Leikert, J.F., Vollmar, A.M., and Dirsch, V.M. 2005. The soy isoflavone genistein induces a late but sustained activation of the endothelial nitric oxide-synthase system in vitro. Br J Pharmacol 144: 394-9.
- Reaven, G. 2005. Insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. Circulation 112: 3030-2.
- Reynolds, K., Chin, A., Lees, K.A., Nguyen, A., Bujnowski, D., and He, J. 2006. A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. Am J Cardiol 98: 633-40.
- Rios, D.R.A., Rodrigues, E.T., Cardoso, A.P.Z., Montes, M.B.A., Franceschini, S.A., and Tolo, M.R. 2008. Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women. Nutrition 24: 1153-8.
- Rosell, M.S., Appleby, P.N., Spencer, E.A., and Key, T.J. 2004. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr 80: 1391-6.
- Rossouw, J.E. 1999. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 10: 429-34.

- Sacks, F.M., Lichtenstein, A., Van Horn, L., Harris, W., Kris-Etherton, P., Winston, M., et al. 2006. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: An American Heart Association Science Advisory for Professionals from the Nutrition Committee. Circulation 113: 1034-44.
- Samuel-Hodge, C.D., Fernandez, L.M., Henriquez-Roldan, C.F., Johnston, L.F., and Keyserling, T.C. 2004. A Comparison of self-reported energy intake with total energy expenditure estimated by accelerometer and basal metabolic rate in African-American women with type 2 diabetes. Diabetes Care 27(3): 663-9.
- Setchell, K.D., 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr 68: 1333S-46S.
- Shimazu, T., Kuriyama, S., Hozawa, A., Ohmori, K., Sato, Y., Nakaya, N., et al. 2007. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. Int J Epidemiol 36: 600-9.
- Simons, L.A., Von Konigsmark, M., Simons, J., and Celermajer, D.S. 2000. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. Am J Cardiol 85: 1297-301.
- Simonson, D.C. 1998. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. Diabetes Care 11: 821-7.
- Sirtori, C.R. 2001. Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis. Drug Saf 24: 665-82
- Sirtori, C.R., Bosisio, R., Pazzucconi, F., Bondioli, A., Gatti, E., Lovati, M.R., et al. 2002. Soy milk with high glycitein content does not reduce low-density lipoprotein cholesterolemia in type II hypercholesterolemic patients. Ann Nutr Metab 46:88-92.

- Sirtori, C.R., Eberini, I., and Arnoldi, A. 2007. Hypcholesterolaemic effects of soya proteins: results of recent studies are predictable from the Anderson meta-analysis data. Br J Nutr 97: 816-22.
- Sirtori, C.R., Even, R., and Lovati, M.R. 1993. Soybean protein diet and plasma cholesterol: from therapy to molecular mechanisms. Ann N Y Acad Sci 676: 188-201.
- Sirtori, C.R., Galli, C., Anderson, J.W., and Arnoldi, A. 2009. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Focus on dietary proteins. Atherosclerosis 203: 8-17.
- Sirtori, C.R., Lovati, M.R., Manzoni, C., Monetti, M., Pazzucconi, F., and Gatti E. 1995. Soy and cholesterol reduction: clinical experience. J Nutr 125: 598S-605S.
- Sites, C.K., Cooper, B.C., Toth, M.J., Gastaldelli, A., Arabshahi, A., Barnes, S., et al. 2007. Effect of a daily supplement of soy protein on body composition and insulin secretion in postmenopausal women. Fertil Steril 88(6): 1609-17.
- Son, L.N.T.D, Hanh, T.T.M, Kusama, K., Kunii, D., Sakai, T., Hung, N.T.K, et al. 2005. Anthropometric characteristics, dietary patterns and risk of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. J Am College Nutr 24: 229-34.
- Sorenson, R.L., Brelje, T.C., and Roth, C. 1994. Effect of tyrosine kinase inhibitors on islets of Langerhans: evidence for tyrosine kinases in the regulation of insulin secretion. Endocrinology 134: 1975-8.
- Sowers, J.R. 2004. Treatment of hypertension in patients with diabetes. Arch Intern Med 164(17): 1850-7.

- Sowers, J.R., Epstein, M., and Frohlich, E.D. 2001. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. J Hypertens 37(4): 1053-9.
- Soy foods Association of North America. 2008. Soy foods sales and trends. [Online]. Available from: URL: <http://www.soyfoods.org/products/sales-and-trends/2008>. [2009, June 26]
- Steinberg, F.M. 2007. Soybeans or soymilk: does it make a difference for cardiovascular protection? Does it even matter? Am J Clin Nutr 85: 927-8.
- Steinberg, F.M., Guthrie, N.L., Villablanca, A.C., Kumar, K., and Murray, M.J. 2003. 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 78(1): 123-30.
- Stolar, M.W. 2002. Insulin resistance, diabetes, and the adipocyte. Am J Health Syst Pharm 9: S3-8.
- St-Onge, M.P., Claps, N., Wolper, C., and Heymsfield, S.B. 2007. Supplementation with soy-protein-rich foods does not enhance weight loss. J Am Diet Assoc 107(3): 500-5.
- Sugano, M. 2006. Nutritional implications of soy. In Sugano, M. (ed.), Soy in health and disease prevention, pp. 1-15. New York: Taylor and Francis group Inc.
- Sugano, M., Ishiwaki, N., and Nakashima, K. 1984. Dietary protein-dependent modification of blood cholesterol level in rats. Ann Nutr Metab 28: 192.
- Taku, K., Umegaki, K., Ishimi, Y., and Watanabe, S. 2008. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Clin Risk Manag 4(5): 1097-103.

- Taku, K., Umegaki, K., Sato, Y., Taki, Y., Endoh, K., Watanabe, S. et al. 2007. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a metaanalysis of 11 randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 85: 1148-56.
- Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Kataoka, K., Nagata, I., Doi, K., et al. 2000. The role of the body mass index and triglyceride levels in identifying insulin-sensitive and insulin-resistant variants in Japanese non-insulin-dependent diabetic patients. Metabolism 49(8): 1001-5.
- Taniguchi, A., Fukushima, M., Sakai, M., Miwa, K., Makita, T., Nagata, I., et al. 2000a. Remnant-like particle cholesterol, triglycerides, and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients. Diabetes Care 23: 1766-9.
- Teixeira, S.R., Potter, S.M., Weigel, R., Hannum, S., Erdman, J.W., and Hasler, C.M. 2000. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men. Am J Clin Nutr 71(5): 1077-84.
- Teixeira, S.R., Tappenden, K.A., Carson, L., Jones, R., Prabhudesai, M., Marshall, W.P., et al. 2004. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. J Nutr 134: 1874-80.
- Tempfer, C.B., Bentz, E.K., Leodolter, S., Tscherne, G., Reuss, F., Cross, H.S., et al. 2007. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. Fertil Steril 87(6): 1243-9.

Thai Ministry of Public Health, Department of disease control, Bureau of Epidemiology.

2005. Epidemiological Surveillance Report. [Online]. Available from: URL: http://epid.moph.go.th/weekly/w_2548/menu_wesr48.html [2008, July 7]

Thomas, B.L., Laine, D.C., Goetz, F.C. 1988. Glucose and insulin response in diabetic subjects: acute effect of carbohydrate level and the addition of soy polysaccharide in defined formula diets. Am J Clin Nutr 48: 1048-52.

Tikkanen, M.J., Wahala, K., Ojala, S., Vihma, V., and Adlercreutz, H. 1998. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. Proc Natl Acad Sci 95: 3106-10.

Tildesley, H.D., Aydin, C.M., Ignaszewski, A., Strelzow, J.A., Yu, E., and Bondy, G. 2007. Sulfonylurea therapy is associated with increased NT-proBNP levels in the treatment of type 2 diabetes. Int J Cardiol 115: 312-7.

Tonstad, S., Smerud, K., and Hoie, L. 2002. 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 76: 78-84.

Torres, N., Torre-Villalvazo, I., and Tovar, A.R. 2006. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. J Nutr Biochem 17: 365-73.

Tovar, A.R., Ascencio, C., and Torres, N. 2002. Soy protein, casein, and zein regulate histidase gene expression by modulating serum glucagon. Am J Physiol Endocrinol Metab 283: E1016-22.

- Tovar, A.R., Villalvazo, I.T., Ochoa, M., Elias, A.L., Ortiz, V., Aguilar-Salinas, C.A. et al. 2005. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. J Lipid Res 46: 1823-32.
- Tsai, A.C., Vinik, A.I., Lasichak, A., and Lo, G.S. 1987. Effects of soy polysaccharide on postprandial plasma glucose, insulin, glucagon, pancreatic polypeptide, somatostatin, and triglyceride in obese diabetic patients. Am J Clin Nutr 45: 596-601.
- U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. 1999. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. Fed Regist 64: 57700-33.
- United States Department of Agriculture. 2008. Composition of foods. Washington, DC: United States Department of Agriculture (USDA).
- Van der Schouw, Y.T., Kreijkamp-Kaspers, S., Peeters, P.H., Keinan-Boker, L., Rimm, E.B., Grobbee, D.E., et al. 2005. Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. Circulation 111: 465-71.
- Van der Schouw, Y.T., Pijpe, A., Lebrun, C.E., Bots, M.L., Peeters, P.H., Van Staveren, W.A., et al. 2002. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22: 1316-22.
- Vedavanam, K., Sriyayanta, S., O'Reilly, J., Raman, A., and Wiseman, H. 1999. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soyabean phytochemical extract (SPE). Phytother Res 13: 601-8.

- Villegas, R., Gao, Y.T., Yang, G., Li, H.L., Elasy, T.A., Zheng, W., et al. 2008. Legume and soy food intake and the incidence of type 2 diabetes in the Shanghai Women's Health Study. Am J Clin Nutr 87: 162-7.
- Walker, H.A., Dean, T.S., Sanders, T.A., Jackson, G., Ritter, J.M., Chowienczyk, P.J., et al. 2001. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol. Circulation 103: 258-62.
- Wallace, T.M., Levy, J.C., and Matthews, D.R. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 27: 1487-95.
- Wang, H.J., and Murphy, P.A. 1994. Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year, and location. J Agric Food Chem 42: 1674-7.
- Weggemans, R.M., and Trautwein, E.A. 2003. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. Eur J Clin Nutr 57: 940-6.
- West, S.G., Hilpery, K.F., Juturu, V., Bordi, P.L., Lampe, J.W., Mousa, S.A., et al. 2005. Effects of including soy protein in a blood cholesterol lowering diet on markers of cardiac risk in men, and postmenopausal women with/without hormone replacement therapy. J Womens Health 14: 253-62.
- Wheeler, M.L., Fineberg, S.E., Fineberg, N.S., Gibson, R.G., and Hackward, L.L. 2002. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. Diabetes Care 25: 1277-82.

- White, L.R., Petrovitch, H., Ross, G.W., Masaki, K., Hardman, J., Nelson, J., et al. 2000. Brain aging and midlife tofu consumption. J Am Coll Nutr 19: 242-58.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., and King, H. 2004. Global prevalence of diabetes. Diabetes Care 27(5): 1047-53.
- Wilson, P.W.F, D' Agostino, R.B., Parise, H., Sullivan, L.M, and Meigs, J.B. 2005. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 112: 3066-72.
- Wingard, D.L., and Barrett-Connor, E. 1995. Heart disease and diabetes. In Harris, M.I. (ed.), Diabetes in America 2th edition, pp. 429-48. Washington, DC: U.S. Govt. Printing Office.
- Wiseman, H., O'Reilly, J.D., Adlercreutz, H., Mallet, A.I., Bowey, E.A., Rowland, I.R., et al. 2000. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F (2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. Am J Clin Nutr 72: 395-400.
- Wu, A.H., Wan, P., Hankin, J., Tseng, C.C., Yu, M.C., and Pike, M.C. 2002. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. Carcinogenesis 23: 1491-6.
- Wu, J., Oka, J., Higuchi, M., Tabata, I., Toda, T., Fujioka, M., et al. 2006. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. Metabolism 55: 423-33.
- Yang, G., Shu, X.O., Jin, F., Elasy, T., Li, H.L., Li, Q., et al. 2004. Soyfood consumption and risk of glycosuria: a cross-sectional study within the Shanghai Women's Health Study. Eur J Clin Nutr 58(4): 615-20.

- Yeni-Komshian, H., Carantoni, M., Abbasi, F. and Reaven, G.M. 2000. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy, nondiabetic volunteers Diabetes Care 23: 171-5.
- Yeung, J., and Yu, T.F. 2003. Effects of isoflavones (soy phyto-estrogens) on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition 2: 15-23.
- Zeiger, R.S., Sampson, H.A, Bock, S.A., Burks, A.W., Harden, K., Noone, S., et al. 1999. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr 134: 614-22.
- Zhan, S., and Ho, S.C. 2005. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr 81: 397-408.
- Zhang, X., Shu, X.O., and Gao, Y.T., Yang, G., Li, Q., Li, H.L., et al. 2003. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. J Nutr 133: 2874-8.
- Zhuo, X.G., Melby, M.K., and Watanabe, S. 2004. Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. J Nutr 134: 2395-400.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Appendices

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Appendix A

Approval of Certificate from Ethics Committee
for Researches Involving Human Subjects,
the Bangkok Metropolitan Administration

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No. m 52**Ethics Committee**

For

Researches Involving Human Subjects, the Bangkok Metropolitan Administration

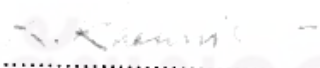
Title of Project : Effects of Soy Protein Isolate Supplementation on Insulin Resistance, Fasting Blood Glucose and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Outpatients at Public Health Center 66, Health Department, Bangkok Metropolitan Administration

Registered Number : 017.52

Principal Investigator : Miss Daoroong Kamwong

Name of Institution : Health Department

The aforementioned project has been reviewed and approved by Ethics Committee for Researches Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.


..... Chairman

(Mr. Kraichack Kaewnil)

Deputy Permanent Secretary for BMA

DATE OF APPROVAL - 4 MAR 2009



Appendix B

- Information Sheet for Participants
- Consent Form

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารชี้แจงข้อมูล / คำแนะนำสำหรับอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

(Information sheet for participants)

1. ชื่อโครงการวิจัย ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคืออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร
2. ผู้วิจัย
หัวหน้าโครงการวิจัย เกษักรหญิงดาวรุ่ง คำวงศ์
เกษักร 5 โรงพยาบาลเนินมะปราง จังหวัดพิษณุโลก
นิติระดับปริญญาโท สาขาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทาง
การแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทร. 08-1882-4848
แพทย์ผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย
นายประสิทธิ์ เพ็ชรทวีพรเดช
นายแพทย์ 8 ผู้อำนวยการศูนย์บริการสาธารณสุข 66 ตำบลพระแม่
กวนอิม โชคชัย 4 โทร. 0-2541-7071, 0-2539-4895
นางสาวจิตรลดา บุตรงามดี
นายแพทย์ 7 วช. ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 ตำบลพระแม่กวนอิม
โชคชัย 4 โทร. 0-2570-5593, 0-2539-4895
อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัย
รศ. ดร.อรอนงค์ กังสดาลอำไพ
รองศาสตราจารย์ ประจำภาควิชาอาหารเคมีและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 0-2218-8292
3. สถานที่วิจัย ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 ตำบลพระแม่กวนอิม โชคชัย 4
4. ผู้สนับสนุนการวิจัย บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. หลักการและเหตุผล

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีลักษณะสำคัญ คือ ระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โรคเบาหวานชนิดนี้มีสาเหตุหลักมาจากภาวะคืออินซูลิน ซึ่งเป็นภาวะที่เนื้อเยื่อต่างๆ มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินลดลง ทำให้

ไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือดไปใช้ได้มีประสิทธิภาพ การที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอาจนำไปสู่การเกิดโรคแทรกซ้อนเรื้อรังต่างๆ ได้ เช่น โรคไต โรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่มีความผิดปกติ เช่น ระดับไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง อ้วนลงพุง ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงมากขึ้นในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นการรักษาโรคเบาหวานจึงมีเป้าหมายสำคัญเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงระดับไขมันในเลือด ความดันโลหิต และน้ำหนักตัวให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ซึ่งต้องอาศัยวิธีการรักษาหลายวิธีร่วมกัน เช่น การใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด การรับประทานอาหารและออกกำลังกายอย่างเหมาะสม เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยต่างๆ เพิ่มมากขึ้น เพื่อหาแนวทางในการป้องกัน รักษาโรคเบาหวาน รวมทั้งลดภาวะแทรกซ้อนเรื้อรังจากโรคเบาหวาน มีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า โปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่อาจมีประโยชน์ต่อสุขภาพ เช่น ลดระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะคืออินซูลิน ระดับไขมันในเลือด และน้ำหนักตัว เป็นต้น และในปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงผลข้างเคียงที่รุนแรงต่อสุขภาพจากการรับประทาน โปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง อีกทั้งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจัดให้โปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองเป็นอาหารที่มีความปลอดภัยในการบริโภค อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาถึงผลของการรับประทานหรือการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองในผู้ป่วยโรคเบาหวานค่อนข้างจำกัด โดยเฉพาะในประชากรที่เป็นคนไทย ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาถึงผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคืออินซูลิน ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หากผลการศึกษาพบว่า การเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด และภาวะคืออินซูลินได้ ก็อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานต่อไป

6. วัตถุประสงค์

ศึกษาผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคืออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2

7. จะปฏิบัติต่อท่านอย่างไร

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ จะใช้ระยะเวลาตลอดโครงการวิจัยทั้งหมด 10 สัปดาห์ โดยมีจำนวนครั้งที่นัดทั้งหมด 3 ครั้ง โดย 2 ครั้งแรก ห่างกัน 4 สัปดาห์ ส่วนการนัดครั้งที่ 3 ห่างจากครั้งที่ 2 ประมาณ 6 สัปดาห์ โดยในแต่ละครั้งอาจใช้เวลาประมาณ 30 นาที เพื่ออธิบายหรือแนะนำรายละเอียดต่างๆ สัมภาษณ์เพื่อทำแบบบันทึก แบบสอบถามต่างๆ และวัดสัดส่วนของร่างกาย ซึ่งจะเป็นช่วงเวลาที่ท่านรอพบแพทย์ตรวจ

ในโครงการวิจัยนี้ จะมีผู้เข้าร่วมโครงการประมาณ 50-60 คน ซึ่งผู้วิจัยจะทำการแบ่งกลุ่ม โดยวิธีสุ่มอย่างง่ายออกเป็น 2 กลุ่มๆ ละ 25-30 คน คือ

กลุ่มควบคุม จะได้รับการรักษาตามปกติที่ท่านเคยได้รับ โดยไม่ได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง

กลุ่มทดลอง จะได้รับการรักษาตามปกติที่ท่านเคยได้รับร่วมกับจะได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองชนิดผงละลายน้ำเพื่อนำไปรับประทาน

โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่านจะต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดสัดส่วนของร่างกาย และวัดไขมันใต้ผิวหนัง
 2. ได้รับการประเมินภาวะโภชนาการ
 3. ได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับโภชนาการ
 4. ตลอดการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการตรวจเลือดอย่างละเอียดทั้งหมด 2 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 10 ของการวิจัย แต่ละครั้งห่างกัน 6 สัปดาห์ โดยจะนำเลือดที่ท่านจำเป็นต้องตรวจทุกเดือนและในส่วนที่ต้องตรวจเพิ่มเติมในโครงการวิจัยนี้ รวมทั้งหมดประมาณ 15 มิลลิลิตร โดยท่านจะต้องงดน้ำและอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อวัดค่าชีวเคมีในเลือด เช่น ระดับอินซูลิน ระดับน้ำตาล ระดับไขมันในเลือด ความสมบูรณ์ของเลือด กรดยูริก ปริมาณอิเล็กโทรไลต์ เป็นต้น
 5. ได้รับแบบบันทึกพร้อมคำแนะนำในการบันทึกการบริโภคอาหาร 3 วัน เพื่อให้ท่านนำแบบบันทึกส่งกลับมายังผู้วิจัยในวันนัดพบแพทย์ครั้งถัดไป
 6. ได้รับการสัมภาษณ์เพื่อบันทึกในแบบบันทึกและแบบสอบถามต่างๆ ที่ใช้ในการวิจัย
 7. ในกลุ่มทดลองท่านจะได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง ขอให้ท่านรับประทาน ครั้งละ 1 ซองๆ ละ 30 กรัม วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า ติดต่อกันทุกวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์
- 8. ประโยชน์ของโครงการวิจัย**
- 8.1 ในกลุ่มทดลองที่จะได้รับโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง ซึ่งจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา พบว่ามีประโยชน์ต่อสุขภาพและให้ผลค่อนข้างดีในผู้ป่วยโรคเบาหวาน
 - 8.2 ผลการศึกษาวิจัยนี้จะได้ข้อมูลพื้นฐานหรือองค์ความรู้ด้านวิชาการถึงผลของของโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อสุขภาพในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นประชากรคนไทยซึ่งมีอยู่ค่อนข้างน้อย
 - 8.3 ทุกท่านจะได้รับคำแนะนำโภชนาการและการดูแลโรคเบาหวานด้วยตนเองซึ่งอาจช่วยให้ท่านมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคเบาหวานมากขึ้น สามารถเลือกรับประทานอาหารได้อย่าง

เหมาะสม นอกจากนี้ท่านจะได้รับการวัดสัดส่วนของร่างกาย ประเมินภาวะโภชนาการ และตรวจเลือดเพื่อวัดค่าชีวเคมีต่างๆ ในเลือด ซึ่งจะทำให้ท่านทราบถึงภาวะโภชนาการ และภาวะสุขภาพของท่าน นอกจากนี้ยังเป็นประโยชน์ต่อทีมสหวิชาชีพที่ทำการรักษาท่าน เพื่อกำหนดแนวทางการรักษาและให้โภชนบำบัดที่เหมาะสมแก่ท่านต่อไป

9. ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรับประทานโปรตีนสกัดและวิธีการป้องกัน/แก้ไข

ขนาดของโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองที่ใช้ในการวิจัยนี้มีความปลอดภัยในการบริโภค ไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงที่เป็นอันตรายต่อมนุษย์ ท่านอาจมีอาการข้างเคียงเล็กน้อยจากการรับประทานโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง เช่น ท้องอืด ท้องเฟ้อ แน่นท้อง เป็นต้น จึงขอให้ท่านรับประทานในขนาดที่แนะนำ หากมีอาการข้างเคียงดังกล่าวเกิดขึ้น ท่านจะได้รับคำแนะนำและการรักษาจากแพทย์ตามความเหมาะสม

10. ท่านจำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขึ้นอยู่กับการตัดสินใจและความสมัครใจของท่านเอง ถ้าท่านไม่สะดวกที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือแม้ว่าท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้แล้วท่านมีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ท่านพึงได้รับตามปกติแต่อย่างใด ท่านจะได้รับการรักษาต่อไปตามที่แพทย์และท่านพิจารณาร่วมกันว่ามีความเหมาะสมสูงสุด

11. ค่าตอบแทน

โครงการวิจัยนี้ไม่มีค่าตอบแทน

12. การรักษาความลับของท่าน

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับตัวท่านไว้เป็นความลับและเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น โดยไม่มีการระบุชื่อหรือข้อมูลส่วนตัวของท่านแต่อย่างใด

13. สถานที่ติดต่อผู้วิจัย

นางสาวดาวรุ่ง คำวงศ์

ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทร. 0-2218-8291 หรือ 0-2640-0588 ต่อ 612 หรือ 08-1882-4848

หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (Consent form)

ทำที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า.....อายุ.....ปี อยู่บ้านเลขที่.....
ถนน..... หมู่ที่.....แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ขอทำหนังสือนี้ไว้ต่อหัวหน้าโครงการวิจัยเพื่อเป็นหลักฐานแสดงว่า

ข้อ 1. ข้าพเจ้าได้รับทราบโครงการวิจัยของ นางสาวดาวรุ่ง คำวงศ์ เรื่อง “ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคืออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร”

ข้อ 2. ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ โดยมีได้มีการบังคับ ชู้เชิญ หลอกลวงแต่ประการใด และพร้อมจะให้ความร่วมมือในการวิจัย

ข้อ 3. ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย วิธีการวิจัย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย อาการ หรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัยโดยละเอียดแล้วจากเอกสารการวิจัยที่แนบท้ายหนังสือให้ความยินยอมนี้

ข้อ 4. ข้าพเจ้าได้รับการรับรองจากผู้วิจัยว่า จะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลสรุปการวิจัยเท่านั้น

ข้อ 5. ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยแล้วว่าหากมีอันตรายใด ๆ ในระหว่างการวิจัยหรือภายหลังการวิจัยอันพิสูจน์ได้จากผู้เชี่ยวชาญของสถาบันที่ควบคุมวิชาชีพนั้นๆ ได้ว่าเกิดขึ้นจากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการดูแลและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลจากผู้วิจัยและ / หรือผู้สนับสนุนการวิจัย และจะได้รับค่าชดเชยรายได้ที่สูญเสียไป ในระหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตามมาตรฐานค่าแรงขั้นต่ำตามกฎหมาย ตลอดจนมีสิทธิได้รับค่าทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยตามมาตรฐานค่าแรงขั้นต่ำตามกฎหมายและในกรณีที่ข้าพเจ้าได้รับอันตรายจากการวิจัยถึงแก่ความตาย ทายาทของข้าพเจ้ามีสิทธิได้รับค่าชดเชยและค่าทดแทนดังกล่าวจากผู้วิจัยและ/หรือผู้สนับสนุนการวิจัยแทนตัวข้าพเจ้า

ข้อ 6. ข้าพเจ้าได้รับทราบว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิจะบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และการบอกเลิกการร่วมโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการใช้ค่าชดเชยและค่าทดแทนตามข้อ 5 ทุกประการ

ข้อ 7. หัวหน้าผู้วิจัยได้อธิบายเกี่ยวกับรายละเอียดต่าง ๆ ของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งความเสี่ยงและอันตรายต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นในการเข้าโครงการนี้ให้ข้าพเจ้าได้ทราบ และตกลงรับผิดชอบตามคำรับรองในข้อ 5 ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อความตามหนังสือนี้โดยตลอดแล้ว เห็นว่าถูกต้องตามเจตนาของข้าพเจ้า จึงได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญ พร้อมกับหัวหน้าผู้วิจัยและต่อหน้าพยาน

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ.....หัวหน้าผู้วิจัย

(นางสาวดาวรุ่ง คำวงศ์)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

หมายเหตุ 1) กรณีผู้ยินยอมคนให้ทำวิจัย ไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือให้ความยินยอมนี้ให้แก่ผู้ยินยอมให้ทำวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้ยินยอมคนให้ทำวิจัยลงนาม หรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวด้วย

2) ในกรณีที่ผู้ให้ความยินยอมมีอายุไม่ครบ 20 ปีบริบูรณ์ จะต้องเป็นผู้ปกครองตามกฎหมายเป็นผู้ให้ความ



Appendix C

- Questionnaire
- A 3-day food record

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบบันทึกข้อมูลของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย

งานวิจัยเรื่อง ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 ตำบลกอนามัย กรุงเทพมหานคร

EFFECTS OF SOY PROTEIN ISOLATE SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE, FASTING BLOOD GLUCOSE AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC OUTPATIENTS AT PUBLIC HEALTH CENTER 66, HEALTH DEPARTMENT, BANGKOK METROPOLITAN ADMINISTRATION

คำชี้แจง ผู้วิจัยขอความร่วมมือจากท่าน กรุณาตอบแบบสอบถามทุกข้อตามความเป็นจริง

โดยทำเครื่องหมาย ลงใน และเติมข้อความในช่องว่าง

ซึ่งประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป

ส่วนที่ 2 แบบบันทึกประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ส่วนที่ 3 แบบสอบถามข้อมูลการบริโภคอาหาร การทำงาน และการออกกำลังกาย

ส่วนที่ 4 แบบประเมินภาวะโภชนาการ

ส่วนที่ 5 แบบประเมินภาวะโภชนาการ โดยการวัดสัดส่วนของร่างกาย

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันที่

รหัส.....

(ส่วนที่ 1)

รหัส.....

แบบสอบถามข้อมูลทั่วไป

1. เพศ 1. ชาย 2. หญิง
2. อายุ
 1. 35-39 2. 40-44 3. 45-49
 4. 50-54 5. 55-60 6. 60 ปีขึ้นไป
3. สถานภาพสมรส
 1. โสด 2. คู่/สมรส
 3. หย่าร้าง/ แยกกันอยู่ 4. หม้าย (คู่สมรสเสียชีวิต)
4. ระดับการศึกษาสูงสุด
 1. ไม่ได้เรียนหนังสือ 2. ประถมศึกษา
 3. มัธยมศึกษา 4. ปวช./ ปวส./ อนุปริญญา
 5.ปริญญาตรี/ สูงกว่าปริญญาตรี
5. อาชีพ
 1. ไม่ได้ประกอบอาชีพ 2. รับราชการ
 3. พนักงานรัฐวิสาหกิจ 4. ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว
 5. อื่นๆ โปรดระบุ.....
6. สิทธิการรักษา
 1. ชำระเงินเอง 2. เบิกต้นสังกัด/ โครงการเบิกจ่ายตรง
 3. ประกันสังคม 4. โครงการหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า
 5. อื่นๆ โปรดระบุ.....
7. ท่านเคยได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคเบาหวานหรือไม่
 1. เคย 2. ไม่เคย

(ส่วนที่ 2)

รหัส.....

แบบบันทึกประวัติอาสาศัมครและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

2.1 แบบบันทึกประวัติอาสาศัมคร

อาสาศัมคร ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะเวลาที่เป็น.....ปี

ประวัติการรักษาโรคเบาหวาน (ย้อนหลัง 3 เดือน)

วัน เดือน ปี ยาและขนาดยาที่ได้รับ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ประวัติการแพ้ยา ไม่มี มี.....อาการ.....ประวัติการแพ้อาหาร ไม่มี มี.....อาการ.....

ประวัติการเจ็บป่วยหรือการผ่าตัด.....

โรคประจำตัวอื่นๆ

.....

อาการแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานที่เคยเกิดขึ้น

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> มือสั่น/ใจสั่น | <input type="checkbox"/> กระหายน้ำบ่อย | <input type="checkbox"/> ปัสสาวะบ่อย (ตอนกลางคืน) |
| <input type="checkbox"/> ตาพร่ามัว | <input type="checkbox"/> ชาปลายมือ/เท้า | <input type="checkbox"/> เจ็บแน่นหน้าอกด้านซ้ายเวลาทำงาน |
| <input type="checkbox"/> มีแผลที่เท้า | <input type="checkbox"/> เท้าเย็น/ เป็นตะคริว | <input type="checkbox"/> ปวดร้อนตามปลายมือ/เท้า |
| <input type="checkbox"/> เคยเป็นอัมพาต | <input type="checkbox"/> เป็นฝีพุพองบ่อย | <input type="checkbox"/> มีผื่นคันตามตัว/มีเชื้อราบ่อย |
| <input type="checkbox"/> กระเพาะปัสสาวะอักเสบ | <input type="checkbox"/> ไอเรื้อรัง/ วัณโรค | <input type="checkbox"/> อื่นๆ..... |

อาการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นเป็นประจำ (ไม่ใช่สาเหตุจากโรคเบาหวาน)

.....

.....

ความร่วมมือในการรับปรึกษา และโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองของอาสาสมัคร

การรับปรึกษา	สัปดาห์ที่ -4 วันที่.../.../....	สัปดาห์ที่ 0 วันที่.../.../....	สัปดาห์ที่ 6 วันที่.../.../....
ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา รับปรึกษากี่ครั้ง (ระบุจำนวนครั้ง)

การรับปรึกษาโปรตีนสกัดจากถั่วเหลือง	สัปดาห์ที่ 6
ดื่มรับปรึกษากี่ครั้ง (ระบุจำนวนครั้ง)	
จำนวนซองที่รับปรึกษา	
จำนวนซองที่เหลือ	
อาการไม่พึงประสงค์จากการรับปรึกษา (ระบุอาการ และจำนวนครั้งที่มมีอาการ)
การแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ข้อมูล	ค่าปกติ	ช่วงก่อนการ วิจัย	สัปดาห์ที่ -4	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6
วันนัดตรวจ (ว/ด/ป)					
ความดันโลหิต (mmHg)					
FPG (mg/dl)					
HbA _{1c} (mg %)					
Serum insulin (μ IU/dl)					
HOMA-IR					
TG (mg/dl)					
TC (mg/dl)					
HDL-C (mg/dl)					
LDL-C (mg/dl)					
Uric acid (mg/dl)					
Total protein (g/dl)					
Albumin (mg/dl)					
BUN (mg/dl)					
SCr (mg/dl)					

(ส่วนที่ 3)

รหัส.....

แบบสอบถามข้อมูลการบริโภคอาหาร การทำงานและการออกกำลังกาย

ข้อมูลเกี่ยวกับแบบแผนการบริโภคอาหาร (คัดแปลงจากแบบสอบถามพฤติกรรมการบริโภคอาหาร สำนักงานสถิติ, 2549)

1. ส่วนใหญ่ท่านรับประทานอาหารแบบใด

1. ทำรับประทานที่บ้าน
2. ซื้ออาหารถุงสำเร็จรูป รับประทานที่บ้าน
3. ซื้ออาหารปรุงสำเร็จรูป รับประทานนอกบ้าน
4. อาหารกระป๋อง
5. อื่นๆ

2. ปกติท่านรับประทานอาหารมื้อหลักวันละกี่มื้อ

1. รับประทานครบ 3 มื้อ
2. รับประทาน 2 มื้อ งดมื้อเช้า
3. รับประทาน 2 มื้อ งดมื้อกลางวัน
4. รับประทาน 2 มื้อ งดมื้อเย็น
5. รับประทานเพียง 1 มื้อเท่านั้น
6. รับประทานมากกว่า 3 มื้อ

3. ปกติท่านชอบรับประทานอาหารรสชาติใดมากที่สุด

1. จืด
2. หวาน
3. เค็ม
4. เผ็ด
5. เปรี้ยว
6. อื่นๆ ระบุ.....

4. ปกติท่านชอบรับประทานอาหารที่ปรุงด้วยวิธีใดมากที่สุด

1. ต้มหรือลวกสุก
2. ตุ่น
3. ผัด
4. ทอด
5. สุกๆ คีบๆ
6. นึ่ง
7. ปิ้งย่าง
8. อื่นๆ ระบุ.....

5. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารกลุ่มเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ เช่น ไช้ เนื้อสัตว์

เครื่องในสัตว์ เบคอน กุนเชียง หมูยอ เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน

1. ไม่รับประทานเลย
2. 1-2 วันต่อสัปดาห์
3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
4. 5-6 วันต่อสัปดาห์
5. ทุกวัน

6. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารกลุ่มอาหารไขมันสูง ได้แก่ อาหารที่ปรุงด้วยวิธี

การผัด ทอด แกงที่ปรุงด้วยกะทิ ขนมนเบเกอร์ เช่น ขนมนเค้ก โดนัท กุกกี เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน

1. ไม่รับประทานเลย
2. 1-2 วันต่อสัปดาห์
3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
4. 5-6 วันต่อสัปดาห์
5. ทุกวัน

7. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารกลุ่มขนมสำหรับกินเล่นหรือขนมกรุบกรอบ โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
8. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารกลุ่มอาหารประเภทจานด่วน เช่น พิซซ่า แซนวิช แฮมเบอร์เกอร์ เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
9. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารกลุ่มผักและผลไม้โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
10. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานกลุ่มผลไม้แปรรูป เช่น ผลไม้เชื่อม กวน แฉ่ฉิม ดอก เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
11. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานเครื่องดื่มประเภทน้ำอัดลมและเครื่องดื่มที่มีรสหวาน เช่น โกโก้ น้ำผลไม้ที่ใส่น้ำตาล เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
12. ในระหว่าง 1 เดือน ก่อนวันสัมภาษณ์ ท่านได้รับประทานอาหารแปรรูปต่างๆ ได้แก่ อาหารประเภทแปรรูปประเภทใส่เกลือเป็นหลัก เช่น เนื้อเค็ม หมูเค็ม ปลาแร่ บูด เป็นต้น โดยเฉลี่ยสัปดาห์ละกี่วัน
1. ไม่รับประทานเลย 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ทุกวัน
13. โดยปกติ ท่านดื่มน้ำ (ยกเว้น ชา กาแฟ แอลกอฮอล์) วันละประมาณเท่าไร
1. น้อยกว่า 8 แก้วต่อวัน 2. มากกว่า 8 แก้วต่อวัน
14. ท่านดื่มชาหรือไม่ 1. ไม่ดื่ม 2. ดื่ม ประมาณแก้วต่อวัน
15. ท่านดื่มกาแฟหรือไม่ 1. ไม่ดื่ม 2. ดื่ม ประมาณ.....แก้วต่อวัน
16. ท่านดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์หรือไม่
1. ไม่ดื่ม 2. 1-2 วันต่อสัปดาห์ 3. 3-4 วันต่อสัปดาห์
 4. 5-6 วันต่อสัปดาห์ 5. ดื่มทุกวัน

ข้อมูลการทำงานและการออกกำลังกาย

(National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006)

1. ลักษณะกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของท่าน

- ไม่ได้ทำงาน (เกษียณอายุ, เหตุผลทางสุขภาพ, ต้องได้รับการดูแลตลอดเวลา เป็นต้น)
- ใช้เวลาส่วนใหญ่นั่งทำงาน เช่น พนักงานบัญชี ธุรการ พนักงานออฟฟิศ เป็นต้น
- ใช้เวลาส่วนใหญ่ในการยืนหรือเดิน แต่ไม่ต้องใช้แรงมาก เช่น พนักงานขาย ช่างตัดผม ครู เป็นต้น
- งานที่ใช้กำลังปานกลาง หรือใช้เครื่องมือ เช่น พนักงานทำความสะอาด ช่างไม้ ช่างไฟฟ้า พยาบาล เป็นต้น
- งานที่ใช้กำลังมาก หรือยกสิ่งของที่มีน้ำหนักมาก เช่น พนักงานขนย้ายของ งานก่อสร้าง เกษตรกร เป็นต้น

2. ในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ท่านใช้เวลาเท่าไรในการทำกิจกรรมเหล่านี้

	ไม่ทำเลย	<1 ชม.	1- <3 ชม.	≥ 3 ชม.
(1) ออกกำลังกาย เช่น ว่ายน้ำ วิ่งเหยาะ แอโรบิก ฟุตบอล เทนนิส โยคะ เป็นต้น	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(2) จักรยาน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(3) เดินไปทำงาน ซื่อของ เดินเล่น	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(4) ทำงานบ้าน ดูแลเด็ก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(5) งานสวน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ความเร็วในการก้าวเดินตามปกติของท่านเป็นเช่นใด

- เดินช้า ปานกลาง
- เดินไว กระฉับกระเฉง เดินเร็วมาก

Physical activity index (PAI)

- Inactive ผู้ที่มีการทำงานแบบนั่งโต๊ะ เคลื่อนไหวน้อย หรือใช้กำลังน้อย
- Moderately inactive ผู้ที่มีการทำงานแบบนั่งโต๊ะและออกกำลังกายบ้างแต่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานแบบยืนและไม่มีการออกกำลังกาย
- Moderately active ผู้ที่มีการทำงานแบบนั่งโต๊ะและออกกำลังกาย 1- 2.9 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานแบบยืนและมีการออกกำลังกายบ้างแต่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานที่ใช้กำลังปานกลางและไม่มีการออกกำลังกาย
- Active ผู้ที่มีการทำงานแบบนั่งโต๊ะและมีการออกกำลังกาย ≥ 3 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานแบบยืนและมีการออกกำลังกาย 1- 2.9 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานที่ใช้กำลังปานกลางและมีการออกกำลังกายบ้างแต่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง/สัปดาห์ หรือการทำงานประจำที่มีการใช้กำลังมากหรือยกสิ่งของที่มีน้ำหนักมาก

(ส่วนที่ 4)

รหัส.....

แบบประเมินภาวะโภชนาการ

กรุณาเขียนเครื่องหมาย รอบหัวข้อที่ตรงกับอาสาสมัคร

ส่วนที่ 1 ประวัติความเจ็บป่วย				
1. การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวในระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา				
1	2	3	4	5
น้ำหนักคงที่	น้ำหนักลดลง < 5%	น้ำหนักลดลง 5-10%	น้ำหนักลดลง 10-15%	น้ำหนักลดลง > 15%
2. ประวัติการบริโภคอาหาร				
1	2	3	4	5
รับประทานได้ตามปกติ	อาหารอ่อน	อาหารเหลวข้น	อาหารเหลวใส	รับประทานไม่ได้เลย
3. อาการแสดงทางระบบทางเดินอาหาร (มีอาการต่อเนื่องกันในระยะเวลา 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา)				
1	2	3	4	5
ไม่มีอาการ	คลื่นไส้	อาเจียน	ท้องเสีย	เบื่ออาหารรุนแรง
4. ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน				
1	2	3	4	5
ช่วยเหลือตนเองได้ตามปกติ	ช่วยเหลือตนเองได้บางส่วน	ช่วยเหลือตนเองได้บางส่วน	ช่วยเหลือตนเองได้น้อย	ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้
5. ความต้องการด้านเมตาบอลิซึม/ภาวะเครียด				
1	2	3	4	5
No stress factor	Minor surgery	Major surgery, skeletal trauma	Sepsis, Peritonitis	Severe thermal burn
ส่วนที่ 2 ด้านร่างกาย (อาสาสมัครหรือญาติตอบตามความรู้สึกได้)				
6. การลดลงของไขมันใต้ดวงตา กล้ามเนื้อแขน (Biceps, Triceps) และแก้ม				
1	2	3	4	5
ไม่เปลี่ยนแปลง	เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย	เปลี่ยนแปลงปานกลาง	เปลี่ยนแปลงมาก	เปลี่ยนแปลงรุนแรง
7. อาการแสดงของกล้ามเนื้อลีบ (บริเวณขมับ กระดูกไหปลาร้า สะบัก กระดูกซี่โครง หรือกล้ามเนื้อหน้าขา)				
1	2	3	4	5
ไม่เปลี่ยนแปลง	เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย	เปลี่ยนแปลงปานกลาง	เปลี่ยนแปลงมาก	เปลี่ยนแปลงรุนแรง

คะแนนรวมทั้งหมด

- 1 - 12 คะแนน ภาวะโภชนาการปกติ
- 13 - 24 คะแนน เสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการปานกลาง
- 25 - 36 คะแนน เสี่ยงต่อภาวะทุพโภชนาการสูง

ที่มา: คณะกรรมการด้านโภชนาการ โรงพยาบาลราชวิถี

(ส่วนที่ 5)

รหัส.....

แบบประเมินภาวะโภชนาการโดยการวัดสัดส่วนของร่างกาย

ค่าที่วัด	สัปดาห์ที่ -4	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 6
1. ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) [น้ำหนัก (กก.)/ความสูง(ม. ²)] ภาวะโภชนาการอยู่ในเกณฑ์ < 18.5 = ผอมเกินไป 18.5 - 22.9 = น้ำหนักปกติ 23 - 24.9 = น้ำหนักตัวเกิน > 25 = โรคอ้วน
2. เส้นรอบเอว (เซนติเมตร) [ค่าปกติ ชาย < 90 ซม. หญิง < 80 ซม.] เส้นรอบสะโพก (เซนติเมตร) อัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวต่อเส้นรอบสะโพก (waist/hip ratio) [ค่าปกติ ชาย < 1 หญิง < 0.8]
3. ความหนาที่ชั้นไขมันต้นแขนด้านหลัง (triceps skin fold) (mm.) Mid- arm circumference; MAC (cm.) Arm muscle circumference (MAMC) (cm.) = (MAC) – (0.314 x triceps skin fold)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบบันทึกการบริโภคอาหาร 3 วัน (A 3-day food record)

งานวิจัยเรื่อง “ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะคืออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร”

คำชี้แจง ผู้วิจัยขอความร่วมมือจากท่าน กรุณำบันทึกข้อมูลตามความเป็นจริง ทำการจดบันทึกการบริโภคอาหาร 3 วัน โดยเลือกบันทึกในช่วงวันจันทร์ถึงศุกร์ 2 วัน และเลือกบันทึกวันเสาร์หรืออาทิตย์อีก 1 วัน ข้อมูลที่สำคัญของการจดบันทึกการบริโภคอาหาร 3 วัน ประกอบด้วย

- ชนิดของมื้ออาหาร:** ทำการบันทึกมื้ออาหารที่รับประทานพร้อมทั้งระยะเวลาที่รับประทานโดยประมาณ เช่น เช้า-กลางวัน-เย็น-อาหารว่าง เป็นต้น
- รายการอาหารและเครื่องดื่ม:** ทำการบันทึกรายการอาหาร รวมทั้งเครื่องดื่มทุกชนิดที่รับประทานตั้งแต่ตื่นนอนจนกระทั่งเข้านอน ต่อเนื่องกัน 3 วัน เช่น ก๋วยเตี๋ยวเส้นเล็ก ลูกชิ้นปลา น้ำมะตูม เป็นต้น
- ส่วนประกอบ:** ทำการบันทึกส่วนประกอบต่างๆ ของอาหารและเครื่องดื่มที่รับประทาน เช่น ข้าวต้มปลา มีส่วนประกอบด้วย ข้าวสวย เนื้อปลาสด ผักชี หัวหอม กระเทียม เป็นต้น
- ปริมาณที่รับประทาน:** ระบุปริมาณอาหารและเครื่องดื่มที่รับประทานโดยประมาณ โดยระบุปริมาณอาหารในหน่วยวัดระดับครัวเรือน ดังต่อไปนี้

ข้าวและผักต่างๆ	ระบุหน่วยเป็นทัพพี
จำพวกเส้นต่างๆ	ระบุหน่วยเป็นก้อน
เนื้อสัตว์	ระบุหน่วยเป็นช้อนโต๊ะ
ผลไม้	ระบุหน่วยเป็นผล หรือจำนวนชิ้น
เครื่องดื่ม	ระบุหน่วยเป็นแก้ว ถ้วย หรือกระป๋อง (1 แก้ว = 240 มิลลิลิตร)
น้ำปลา น้ำมัน น้ำตาล	ระบุหน่วยเป็นช้อนชา หรือช้อนโต๊ะ

- วิธีการเตรียมหรือวิธีการปรุงอาหารและเครื่องดื่ม:** ระบุวิธีการประกอบอาหารและเครื่องดื่มที่รับประทานตัวอย่างเช่น ต้ม ตุ่น ผัด ทอด ลวก ปรุง ย่าง แ่ง แช่แข็ง รับประทานสด อาหารกระป๋อง
- สถานที่รับประทานอาหารและเครื่องดื่ม:** ระบุสถานที่รับประทานอาหารและเครื่องดื่ม เช่น บ้าน ที่ทำงาน ร้านอาหาร

ตัวอย่างการจดบันทึกรายการอาหารและเครื่องดื่ม

บันทึกวันที่ 1 วันที่..30..เดือน..กันยายน..ปี.2551. (เลือกบันทึกวันใดวันหนึ่งในช่วงจันทร์ถึงศุกร์)

มื้ออาหาร/ เวลา	รายการอาหาร/ เครื่องดื่ม	ส่วนประกอบ (คร่าวๆ)	ปริมาณที่ รับประทาน	วิธีการ เตรียม/ปรุง อาหาร	สถานที่ รับประทาน อาหาร
เช้า/8.00 น.	- ข้าวต้มไก่ - นมพร่องมัน เนย	- ข้าวสวย - เนื้อไก่ไม่มี หนังติด - นมพร่องมัน เนย	- 2 ทัพพี - 2 ช้อนโต๊ะ - 240 มล. (1 ถ้วย)	ต้ม กรอง/ กระป๋อง	บ้าน บ้าน
กลางวัน/ 12.00 น.	- มั๊กกะโรนีน้า หมูสับ - ส้มเขียวหวาน - น้ำเปล่า	- เส้นมั๊กกะโรนี - เนื้อหมูสับไม่ ติดมัน - น้ำซุบ - ส้มเขียวหวาน - น้ำเปล่า	- 2 ก้อน - 2 ช้อนโต๊ะ - 1 ถ้วยตวง - 1 ผลกลาง - 240 มล. (1 แก้วน้ำ)	ต้ม สด -	บ้าน บ้าน บ้าน
อาหาร ว่าง/ 15.00 น.	- ขนมปังขาว - น้ำสับประคปั่น	- ขนมปังขาวไม่ ใส่แยม - น้ำสับประค ปั่นสดไม่ใส่ เกลือ	- 2 แผ่น - 120 มล. (1/2 แก้วน้ำ)	ซื้อ (ฟาร์มเฮ้าส์) ปั่น	บ้าน บ้าน
เย็น/ 18.00 น.	- ข้าวสวย - ผักผักกาดขาว ใส่หมูสับ - แอปเปิ้ล	- ข้าวสวย - ผักกาดขาว - เนื้อหมูสับไม่ ติดมัน - น้ำมันถั่ว เหลือง - ซีอิ้วขาวถั่ว เหลือง - แอปเปิ้ล	- 2 ทัพพี - 1/2 ถ้วยตวง - 2 ช้อนโต๊ะ - 1 ช้อนโต๊ะ - 1 ช้อนชา - 1 ผล	หุง ผัด สด	บ้าน บ้าน บ้าน



Appendix D

- Certificate of Analysis of SPI (ISOPRO 612B)
- Analysis Report of Total Isoflavone

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



山东省嘉华对外贸易有限公司
SHANDONG SINOGLORY FOREIGN TRADE CO.,LTD.
No 8 Aomen 5 Road, Qingdao, China
TEL: 0086 532 8502 2192 FAX: 0086 532 8502 2807

CERTIFICATE OF ANALYSIS

INVOICE NO: B8S004NTTHY
SHIPPER: SHANDONG SINOGLORY FOREIGN TRADE CO., LTD.
NO. 8 AOMEN 5 ROAD QINGDAO, CHINA
MANUFACTURER: SHANDONG SINOGLORY SOYA PROTEIN CO., LTD
COUNTRY OF ORIGIN: CHINA
DESCRIPTION: SOY PROTEIN ISOLATE
PRODUCT CODE: ISOPRO 612B
COMPOSITION: SOY BEAN
BATCH NO.: B8S004NTTHY
MANUFACTURING DATE: MAY,31., 2008
EXPIRY DATE: MAY,31., 2010
WEIGHT: 3 BAGS/60 KGS

RESULTS OF ANALYSIS:

PROTEIN (%)	90.4	Standard Plate Count	8,500/g
MOISTURE (%)	6.6	Coliform	Negative
ASH (%)	5.2	Staphylococcus Aureus	Negative
PH	7.3	Salmonella (per 25g)	Negative
		Yeast and mould	16/g

GRANULATION: 99.0% THROUGH 100 MESH
SMELL: BLAND
REMARKS: MELAMINE NOT DETECTED

SHANDONG SINOGLORY FOREIGN TRADE CO.,LTD.
APPROVED

MANAGER

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Appendix E

A Diabetes Self-Care booklet

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คู่มือการดูแลตัวเองสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน

โครงการวิจัย

ผลของการเสริมโปรตีนสกัดจากถั่วเหลืองต่อภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาลและรูปแบบระดับไขมันในเลือด

หลังอดอาหารในผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ณ ศูนย์บริการสาธารณสุข 66 สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร



จัดทำโดย เกษัชกรหญิงดาวรุ่ง คำวงศ์

นิสิตปริญญาโท สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์

ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือดูแลตนเองเบื้องต้นเรื่องเบาหวาน [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: <http://healthnet.md.chula.ac.th/text/forum1/diabetes/index.html> [20 กันยายน 2551]
2. วรางคณา วาริสน้อยเจริญ. 2542. โภชนบำบัดในโรคเบาหวาน. ใน อรอนงค์ กังสดาลอำไพ (บรรณาธิการ). โภชนบำบัด 2000. พิมพ์ครั้งที่ 1. หน้า 31-41. กรุงเทพฯ : ห้างหุ้นส่วนจำกัดมาถลุงคุณ.
3. วลัย อินทรมพรรษ์. อาหารผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: http://www.diabassocthai.org/patient/download/about_d2.pdf. [20 กันยายน 2551]
4. สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร. 2551. เอกสารการให้ความรู้เกี่ยวกับโรคเบาหวาน [ออนไลน์]. เข้าถึงได้จาก: www.sp.worldmedic.com/dm/education_program.doc. [20 กันยายน 2551]
5. สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. 2550 . มารู้จักโรคเบาหวานกันเถอะ. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์สำนักงานพระพุทธศาสนาแห่งชาติ

...โรคเบาหวาน แม้เป็นโรคเรื้อรังที่รักษาไม่หายขาด แต่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับคนปกติได้ และเพื่อป้องกันอันตรายจากโรคแทรกซ้อน สามารถดำเนินชีวิตอย่างมีความสุข จึงควรปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์อย่างเคร่งครัด



“โรคเบาหวาน”

เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของตับอ่อนในการสร้างหรือหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน หรือฮอร์โมนอินซูลินออกฤทธิ์ได้ลดลง ทำให้ร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลในเลือดไปใช้เป็นพลังงานได้ตามปกติ จึงมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง

เบาหวานที่พบบ่อยแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ดังนี้

เบาหวานชนิดที่ 1 เกิดจากตับอ่อนของผู้ป่วยไม่สามารถสร้างอินซูลินได้อย่างเพียงพอ จึงต้องได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาอินซูลิน

เบาหวานชนิดที่ 2 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบมากถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด ผู้ป่วยเบาหวานชนิดนี้ส่วนใหญ่มีการสร้างอินซูลินจากตับอ่อนได้ แต่ร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินได้น้อยกว่าปกติ

ทำไมจึงเป็นโรคเบาหวาน?

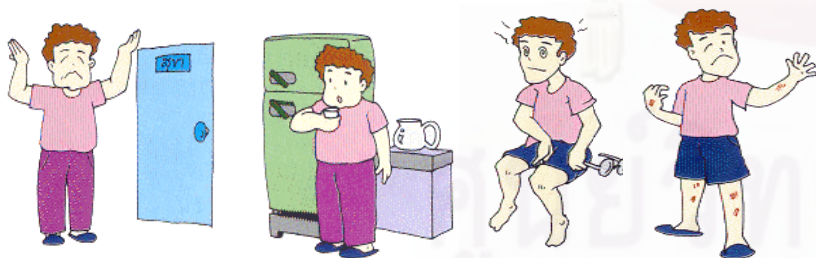
โรคเบาหวานมีสาเหตุหลายประการ ได้แก่

- พันธุกรรม มีญาติสายตรง เช่น พ่อ แม่ พี่ น้อง ปู่ ย่า ตา ยาย เป็นโรคเบาหวาน
- ความอ้วน
- ขาดการออกกำลังกายที่เพียงพอ
- โรคตับอ่อนอักเสบ จากการติดเชื้อ หรือใช้ยาบางชนิด
- โรคเนื้องอกของต่อมใต้สมองหรือต่อมหมวกไต
- อายุมากขึ้น
- ความเครียด



อาการของโรคเบาหวาน

- ปัสสาวะบ่อยและปริมาณมาก
- ปัสสาวะตอนกลางคืน
- กระหายน้ำ ดื่มน้ำบ่อย และปริมาณมาก
- หิวบ่อย กินบ่อย แต่น้ำหนักลด
- อ่อนเพลีย เหนื่อยง่าย
- เป็นแผลหรือฝีง่าย แผลหายช้า
- คันตามผิวหนัง
- ชาปลายมือปลายเท้า
- ความรู้สึกทางเพศลดลง
- ตาพร่ามัว



อะไรจะเกิดขึ้นถ้าไม่ดูแลตนเอง เมื่อเป็นเบาหวาน?

ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ อาจเกิดโรคแทรกซ้อนจากเบาหวาน ได้แก่

1. โรคแทรกซ้อนเฉียบพลัน ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงหรือต่ำเกินไป อาจหมดสติหรือเสียชีวิตได้

2. โรคแทรกซ้อนเรื้อรัง ได้แก่

- ไตเสื่อม ไตวาย
- จอประสาทตาเสื่อมและต้อกระจก มีอาการตาพร่ามัวและอาจทำให้ตาบอดในที่สุด
- ปลายประสาทเสื่อม มีอาการชาหรือปวดแสบปวดร้อนตามปลายมือปลายเท้า
- โรคหลอดเลือดและหลอดเลือด
- โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน อัมพฤกษ์ อัมพาต
- โรคติดเชื้อ เช่น วัณโรคปอด กระเพาะปัสสาวะอักเสบ โรคเชื้อรา ช่องคลอดอักเสบ ตกขาวและคันในช่องคลอด เป็นฝีหรือแผลพุพอง เป็นต้น



ผู้ป่วยเบาหวานควรปฏิบัติตัวดังนี้

1. รับประทานอาหารให้ครบ 5 หมู่
2. รับประทานยา หรือฉีดยาตามที่แพทย์แนะนำอย่างเคร่งครัด
3. ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8-12 ชั่วโมงให้อยู่ในช่วง 70-130 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือค่าฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1c) ไม่เกิน ร้อยละ 7
4. ควบคุมน้ำหนักตัวอย่าให้น้ำหนักเกินหรืออ้วน
5. ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และถูกวิธี
6. งดสูบบุหรี่และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์
7. หมั่นดูแลรักษาความสะอาด ระวังไม่ให้เกิดบาดแผล ถ้ามีแผลต้องรีบรักษา
8. ตรวจสอบภาพเป็นประจำ ตามแพทย์นัด
9. ควรมีบัตรประจำตัวผู้ป่วยเบาหวานพกติดตัวไว้เสมอ
10. พกลูกอมหรือน้ำตาลติดตัวไว้อมเมื่อมีอาการใจสั่น เหงื่อออก หน้ามืด เป็นลม เนื่องจากน้ำตาลในเลือดต่ำเกินไป



อาหารสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน

ทำไมผู้ป่วยเบาหวานต้องควบคุมอาหาร?

การรับประทานอาหารอย่างเหมาะสมจะช่วยควบคุมน้ำตาลในเลือด ควบคุมน้ำหนักตัวให้เหมาะสม และป้องกันโรคแทรกซ้อนได้

ผู้ป่วยเบาหวานควรรับประทานอาหารอย่างไร?

ผู้ป่วยเบาหวานควรรับประทานอาหารให้ได้พลังงานประมาณวันละ 30-35 กิโลแคลอรีต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยแบ่งเป็น 3 มื้อ และแบ่งกลุ่มอาหารเป็น 6 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแป้ง ผัก ผลไม้ เนื้อสัตว์ นม และกลุ่มน้ำมัน โดยอาหารชนิดต่างๆ ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน 1 ส่วน จะมีคุณค่าของสารอาหารใกล้เคียงกัน สามารถแลกเปลี่ยนหรือทดแทนกันได้ภายในกลุ่มเดียวกัน เช่น ข้าวสุก 1 ทัพพี ให้พลังงานคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมัน เท่ากับขนมปัง 1 แผ่น หรือข้าวเหนียวครึ่งทัพพี เป็นต้น

1. กลุ่มแป้งข้าว

อาหารในกลุ่มนี้ที่ผู้ป่วยเบาหวานควรเลือกรับประทาน คือ ธัญพืชไม่ขัดสีต่างๆ เช่น ข้าวกล้อง ถั่วเหลือง ถั่วแดง ถั่วดำ ถั่วเขียว ขนมปังผสมธัญพืช เป็นต้น เพราะอาหารเหล่านี้เมื่อถูกย่อยแล้วจะถูกเปลี่ยนเป็นน้ำตาลได้อย่างช้าๆ ต่างจากน้ำตาล น้ำหวาน น้ำอัดลม หรือขนมปังขาว ซึ่งจะถูกย่อยเร็ว ทำให้น้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นมากและรวดเร็ว จึงควรรับประทานแต่น้อย ใน 1 มื้อควรรับประทานข้าว 2-3 ทัพพี ข้าวสุก 1 ทัพพี ซึ่งเทียบเท่ากับ

ขนมปังปอนด์	1 แผ่น	ข้าวต้ม	2 ทัพพี
เส้นก๋วยเตี๋ยวสุก	1 ทัพพี	ขนมจีน	1 จับกลาง
บะหมี่	1 ก้อนเล็ก	มันฝรั่ง	1 หัวกลาง
ข้าวโพดต้ม	ครึ่งฝัก	แป้งห่อเกี๊ยว	4 แผ่น



2. กลุ่มผัก

ควรรับประทานมื้อละ 1-2 ทัพพี ผักที่ผู้ป่วยเบาหวานควรเลือกรับประทาน คือ ผักที่มีใยอาหารสูงและมีแป้งต่ำ ให้พลังงานต่ำ ได้แก่ ผักกาดขาว ผักสลัด ผักกระเฉด หน่อไม้ ผักกาดเขียว ผักบู้จีนและไทย ผักตำลึง คะน้า ผักกาดหอม ผักกวางตุ้ง ดอกกุยช่าย และ แดงกวาง



ส่วนผักที่มีแป้งมากควรรับประทานไม่เกินวันละ 1-2 ทัพพี ได้แก่ หัวบีท หัวหอมใหญ่ น้ำเต้า แครอท พริกเขียว กระเจี๊ยบเขียว หน่อไม้ฝรั่ง มะเขือยาว เห็ดทุกชนิด ถั่วแขก กะหล่ำดอก ถั่วงอกมะเขือเทศ รากบัว



3. กลุ่มผลไม้

ผู้ป่วยควรรับประทานมื้อละ 1-2 ส่วน ควรเลือกผลไม้ชนิดที่มีความหวานน้อย เช่น ฝรั่ง ส้ม มะละกอสุก แอปเปิ้ล แก้วมังกร เป็นต้น ควรหลีกเลี่ยงผลไม้ที่มีรสหวานจัด เช่น ทูเรียน ลำไย ลิ้นจี่ มะม่วงสุก อ้อย น้อยหน่า กล้วยตาก มะขามหวาน อินทผลัม รวมทั้งผลไม้กวน ผลไม้เชื่อม ผลไม้ดองหวาน หรือแช่อิ่ม เป็นต้น เนื่องจากผลไม้เหล่านี้ถ้ารับประทานมาก จะเพิ่มน้ำตาลในเลือดได้

ตัวอย่าง ผลไม้ 1 ส่วน ซึ่งสามารถรับประทานทดแทนกันได้

กล้วยหอมครึ่งผล สับปะรด 6 ชิ้นคำ กล้วยน้ำว้า 1 ผล

แตงโม 6 ชิ้นคำ ส้มเขียวหวาน 1 ผล มังคุด 4 ผล

แอปเปิ้ล 1 ผลเล็ก ชมพู่ 2 ผล ส้มโอ 3 กลีบ

เงาะ 4-5 ผล มะม่วงเขียวเสวยครึ่งผล ลิ้นจี่ 4 ผล

องุ่น 10 ผล น้ำผลไม้ครึ่งถ้วยตวง



4. กลุ่มเนื้อสัตว์

ควรรับประทานมื้อละ 3-4 ช้อนควว และเลือกรับประทานเนื้อสัตว์ไม่ติดมันและไม่ติดหนัง เช่น เนื้อปลา เนื้ออกไก่ เต้าหู้ เป็นต้น หากระดับไขมันหรือคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ควรลดการรับประทานไข่แดงลงเหลือสัปดาห์ละ 2-3 ฟอง และหลีกเลี่ยงเนื้อสัตว์ติดมันมาก เช่น หมูสามชั้น ขาหมู หนังเป็ด หนังไก่ และเครื่องในสัตว์ เพราะเนื้อสัตว์เหล่านี้มีไขมันอิ่มตัวและคอเลสเตอรอลมาก

5. กลุ่มนม

ควรรับประทานนมพร่องมันเนยเป็นประจำ วันละ 1-2 แก้ว หรืออาจเลือกรับประทานอาหารอื่นแทน ได้แก่ นมเปรี้ยวที่ทำจากนมสด 1 ถ้วย หรือน้ำเต้าหู้ (ไม่ใส่น้ำตาล) 1 แก้ว



6. กลุ่มไขมัน



ร่างกายจำเป็นต้องได้รับไขมันเพื่อใช้เป็นแหล่งพลังงาน และช่วยในการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันจึงไม่ควรงดแต่ควรเลือก

ไขมันชนิดดีและรับประทานแต่พอควร คือ ไม่เกิน 8-10 ส่วนต่อวัน ควรหลีกเลี่ยงไขมันจากสัตว์และอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง เช่น น้ำมันหมู น้ำมันปาล์ม กะทิ เนื้อมันมาก เช่น คอหมู ไข่ตอน หมูหัน หนังสัตว์ เป็นต้น รวมทั้งอาหารที่มีส่วนประกอบของเนย เช่น เค้ก พาย คุกกี้ เป็นต้น ในการปรุงอาหารควรเลือกใช้น้ำมันพืช เช่น น้ำมันมะกอก น้ำมันข้าวโพด น้ำมันดอกคำฝอย น้ำมันดอกทานตะวัน เป็นต้น น้ำมัน 1 ส่วน (1 ช้อนชา) ให้พลังงานเท่ากับเมล็ดทานตะวันหรือเมล็ดฟักทอง 1 ช้อนโต๊ะ ถั่ว 10 เมล็ด เมล็ดงา 1 ช้อนโต๊ะ หรือกะทิ 1 ช้อนโต๊ะ

อาหารที่ผู้ป่วยเบาหวานไม่ควรรับประทานมีดังนี้

- น้ำตาลทุกชนิด รวมถึงน้ำผึ้งด้วย
- ขนมหวานทุกชนิด ทองหยิบ ทองหยอด ฝอยทอง สังขยา ลอดช่อง ขนมเชื่อมต่างๆ เค้ก ช็อกโกแลต ไอศกรีม
- ผลไม้หวาน เชื่อม ผลไม้บรรจุกระป๋อง
- ผลไม้รสหวานจัด ทูเรียน ขนุน ละมุด น้อยหน่า ลิ้นจี่
- น้ำอัดลม โอเลี้ยง เครื่องดื่มชูกำลัง นมข้นหวาน น้ำผลไม้ที่มีน้ำตาลสูง รวมถึงเครื่องดื่มชา กาแฟ ที่ใส่น้ำตาล

หากต้องการรับประทานขนมหวานควรลดอาหารกลุ่มแป้งข้าวลง เช่น เมื่อรับประทานเค้ก 1 ชิ้น (หนา 2x2 นิ้ว) หรือไอศกรีม 1 ก้อน ให้ลดข้าวในมื้อนั้น 1 ทัพพี เป็นต้น



โดยสรุปผู้ป่วยเบาหวานควรรับประทานอาหารดังนี้

1. รับประทานข้าวกล้องหรือข้าวซ้อมมือ มีอยู่ 2-3 ทัพพี
2. รับประทานผักและผลไม้เป็นประจำทุกวัน
3. เลือกรับประทานเนื้อสัตว์ที่ไม่ติดมันและหนัง เช่น ปลา เนื้ออกไก่ เต้าหู้ เป็นต้น
4. ดื่มนมเป็นประจำวันละ 1-2 แก้ว และควรเป็นนมพร่องมันเนย นมไม่มีไขมัน หรือโยเกิร์ตธรรมชาติ
5. ใช้น้ำมันในการปรุงอาหารแต่พอควร และควรใช้น้ำมันพืช เช่น น้ำมันมะกอก น้ำมันถั่วเหลือง น้ำมันรำข้าว เป็นต้น หลีกเลี่ยงน้ำมันหมู กะทิ และเนยต่างๆ
6. หลีกเลี่ยงอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง เช่น เครื่องในสัตว์หนังปลา ไข่ปลา ไข่แดง หอย ปลาหมึก มันกุ้ง เป็นต้น
7. หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีรสหวานจัดและเครื่องดื่มที่มีไขมันสูง
8. หลีกเลี่ยงอาหารที่มีรสเค็ม อาหารหมักดองต่างๆ
9. งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

เบาหวานกับการออกกำลังกาย

ประโยชน์ของการออกกำลังกาย

- ทำให้ฮอร์โมนอินซูลินออกฤทธิ์ดีขึ้น ช่วยให้ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดลดลง
- ช่วยในการควบคุมน้ำหนักตัวหรือลดน้ำหนักตัว
- ทำให้การทำงานของหัวใจและระบบไหลเวียนเลือดดีขึ้น
- รู้สึกสดชื่นผ่อนคลาย ร่างกายมีพลังกำลังและคล่องตัว

วิธีออกกำลังกายที่ถูกต้อง

- ควรออกกำลังกายเป็นประจำอย่างน้อยสัปดาห์ละ 3-5 ครั้ง ครั้งละ 30 นาที
- ควรออกกำลังกายชนิดที่ใช้แรงน้อยหรือปานกลาง เช่น การเดิน วิ่งเหยาะๆ เต้นรำ รำมวยจีน ว่ายน้ำ เป็นต้น นอกจากนี้กิจกรรม เช่น การทำงานบ้าน กวาดหญ้า ทำสวน ก็ถือเป็นการออกกำลังกายที่ดี



- ขั้นตอนการออกกำลังกายแบ่งออกเป็น 3 ระยะ
ระยะอุ่นเครื่อง เพื่อเตรียมกล้ามเนื้อ ใช้เวลา 5-10 นาที
ระยะออกกำลังกาย ใช้เวลาประมาณ 20-30 นาที
ระยะผ่อนคลาย ใช้เวลา 5-10 นาที เพื่อให้ระบบต่างๆ ของร่างกายคืนสู่ภาวะปกติ ป้องกันอาการหน้ามืด
- ใส่รองเท้าที่เหมาะสมต่อการออกกำลังกาย
- ผู้ที่เป็นโรคหัวใจ โรคหอบหืด หรือโรคอื่นๆ ควรออกกำลังกายชนิดเบาๆ เช่น กายบริหารในท่ายืน ท่านั่ง หรือท่านอน เพื่อเสริมสร้างสมรรถภาพของกล้ามเนื้อและข้อต่อต่างๆ
- เมื่อออกกำลังกายนานเกิน 1 ชั่วโมง อาจต้องกินอาหารหรือเครื่องดื่ม เช่น ขนมปัง 1 แผ่น หรือน้ำผลไม้ครึ่งแก้ว เป็นต้น

หยุดออกกำลังกายทันทีเมื่อมีอาการ

- กระสับกระส่าย มือสั่น ใจสั่น
- เหงื่อออกมากผิดปกติ ตาพร่า ปวดศีรษะ หิว
- เจ็บแน่นหน้าอก
- หายใจหอบมากผิดปกติ

การดูแลเท้าสำหรับผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานมักมีอาการชาที่เท้า จึงอาจไม่รู้สึกร้าวเมื่อกดบาดแผลจากของมีคม หรือความร้อน อาจทำให้เป็นแผลติดเชื้อ ยากต่อการรักษา บางครั้งต้องตัดส่วนนั้นทิ้งไป ดังนั้น ควรตรวจดูและสุขภาพเท้าตัวเองทุกวัน ดังนี้



ล้างเท้าให้สะอาดทุกวัน



เช็ดเท้าให้แห้ง



ตัดเล็บเท้าให้สั้น



ไม่เดินเท้าเปล่า



สวมถุงเท้าที่สะอาดไม่คับ



ใส่รองเท้าที่พอดี

CURRICULUM VITAE

NAME	Miss Daoroong Komwong
DATE OF BIRTH	June 26, 1980
PLACE OF BIRTH	Phrae, Thailand
INSTITUTIONS ATTENDED	Chiangmai University, 1999-2004; Bachelor of Science in Pharmacy Chulalongkorn University, 2007-2009; Master of Science in Pharmacy (Food Chemistry and Medical Nutrition)
OCCUPATIONS	Pharmacist at Noenmaprang Hospital, Phitsanulok, 2004-present

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย