

폐경 후 여성에서 이소플라본과 감마 리놀렌산의 보충 섭취가 혈중 지질 농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향*

곽정현^{1,2} · 김지영^{2,3*} · 김혜진⁴ · 신동혁⁵ · 이종호^{2,3,4}

연세대학교 노화과학협동과정,¹ 연세대학교 임상영양유전 국가지정 연구실,² 연세대학교 노화과학연구소,³
연세대학교 식품영양학과,⁴ 미즈메디병원 가정의학과⁵

The Effect of Isoflavone and Gamma-linolenic Acid Supplementation on Serum Lipids and Menopausal Symptoms in Postmenopausal Women*

Gwak, Jung Hyun^{1,2} · Kim, Ji Young^{2,3*} · Kim, Hyae Jin⁴ · Shin, Dong Hyeok⁵ · Lee, Jong Ho^{2,3,4}

¹Interdisciplinary Program: Science for Aging, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

²National Research Laboratory of Clinical Nutrigenetics/ Nutrigenomics, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

³Yonsei University Research Institute of Science for Aging, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

⁴Department of Food and Nutrition, Yonsei University, Seoul 120-749, Korea

⁵Department of Family Medicine, Mizmedi hospital, Seoul 135-500, Korea

ABSTRACT

This study was performed to examine the combined effects of gamma linolenic acid and isoflavone supplementation on menopausal symptoms and serum lipids in 73 postmenopausal women. A total subjects were randomly assigned to isoflavone (30 mg) + gamma-linolenic acid (110 mg) group or placebo group. We measured menopausal symptoms by modified Kupperman Index (KI) and oxidized LDL, lipid peroxides, blood components and anthropometric parameters before and after the 12 week intervention period. After the 12 weeks of supplementation, supplement group and placebo group showed a significant reduction of modified kupperman index ($p < 0.001$). Isoflavone (30 mg) + gamma-linolenic acid (110 mg) supplement group showed a significant reduction of oxidized LDL cholesterol concentration ($p = 0.006$) whereas placebo group did not show significant change. Isoflavone and gamma-linolenic acid consumption did not significantly affect plasma concentrations of total, LDL, HDL cholesterol, triglyceride, apo A1, B and blood components. The result of present study demonstrated the supplementation of 30 mg isoflavone and 110 mg gamma-linolenic acid per day for 12 weeks may protect LDL cholesterol from oxidative stress. (Korean J Nutr 2010; 43(2): 123~131)

KEY WORDS: isoflavone, gamma-linolenic acid, menopausal symptoms, serum lipids, postmenopausal women.

서 론

폐경으로 인한 에스트로겐의 급격한 감소는 노화 과정을 가속화 시키며¹⁾ 흔히 골밀도 감소, 인지 능력 저하, LDL-콜

레스테롤 및 총 콜레스테롤의 증가 등이 일어난다. 또 심혈관계 질환의 발병율이 급격히 증가하는 경향이 있으며 안면홍조, 발한 등의 갱년기 증상도 나타난다.^{2,3)} 폐경 후 여성에서 에스트로겐 요법은 이런 체내의 변화들을 감소시킬 수 있으나 단기간의 에스트로겐 사용은 자궁 출혈 (vaginal bleeding)을 유발시키고⁴⁾ 장기간의 사용은 유방암, 뇌졸중, 심혈관계 질환의 위험을 증가시키는 것과 관련이 있음이 보고된 바 있다.^{5,6)}

식물성 에스트로겐 (Phytoestrogen)은 이소플라본과 리그난을 포함하며, 콩, 과일, 채소, 땅콩, 곡물 등의 식물에서 자연적으로 발생한 에스트로겐과 유사한 화합물이다.⁷⁾ 이소플라본은 체내 에스트로겐 수용체와 약하게 결합하여 다

접수일 : 2009년 10월 1일 / 수정일 : 2009년 11월 21일

채택일 : 2010년 4월 6일

*This study was supported by a grants of the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health, Welfare & Family Affairs, (A050376) and National Research Laboratory Project no, ROA-2005-000-101440-0, Ministry of Science and Technology Republic of Korea.

[§]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: kji7598@yonsei.ac.kr

양한 생리 효과를 가지는 식물성 에스트로겐의 일종으로 주목받고 있다.⁸⁾ 콩에서 추출한 이소플라본은 식물 내에서는 주로 glucoside로 존재하며, 인체 내로 흡수되면서 glucosidase에 의해 아글리콘 형태의 제니스테인과 다이드제인으로 변화되어 estrogenic property를 갖게 된다.

여성의 건강과 관련하여 이소플라본의 섭취는 기존의 에스트로겐 치료제와 달리 부작용 없이 폐경기 증상을 완화시키고⁹⁻¹³⁾ 혈청 지질 농도 및 골밀도를 개선시킨다고 보고되었으며, 고콜레스테롤혈증을 보이는 여성에서 심혈관계 위험도와 혈중 지질과산화물을 감소시키는 것으로 보고된 바 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾

한편, 감마 리놀렌산 (γ -linolenic acid)은 리놀렌산으로부터 불포화도가 증가된 대사물로서 혈중 콜레스테롤 감소 효과가 큰 것으로 알려져 있으며¹⁸⁻²⁰⁾ 현재 식품의약품안전청 (KFDA)의 혈중 콜레스테롤 조절 관련 기능성 원료로 등재되어 있다.

폐경 후 여성에서 에스트로겐 분비의 감소는 혈청 지질 농도의 증가, 심혈관계 위험도 증가, 갱년기 증상 발현 등을 일으킴으로 이 시기의 적절한 관리 및 예방이 중요하게 생각된다. 폐경 후 여성에서 이소플라본의 단일 섭취가 갱년기 증상 및 혈청 지질 등에 미치는 영향에 대한 연구들은 많이 되어 있으나 이소플라본과 감마 리놀렌산의 복합 섭취에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 이에 본 연구는 폐경 여성에서 이소플라본 및 감마 리놀렌산의 복합제제 섭취가 혈청 지질 농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향을 확인하고자 무작위 배정, 이중맹검, Placebo 대조 인체시험 디자인으로 12주간 실시되었다.

연구방법

대상자 선정 및 투여 제제

본 연구는 자발적으로 참여한 40~65세 이하, 무월경 자연 폐경인 자로 Modified Kupperman Index 검사가 15점 이상으로 갱년기 증상을 호소하는 여성을 대상으로 하였다. 대상자 모집 시 연구의 기간, 목적과 방법, 준수사항과 기대 효과 등에 대하여 설명하고 서면동의서를 받았다. 본 연구의 참여자의 폐경 여부는 적어도 6개월 이상 무월경이며, 난포 자극호르몬 (FSH) 수치가 40 mIU/mL 이상, Estradiol 수치가 30 pg/mL 이하로 선별하였으며 콜레스테롤 농도는 정상 평균치 이상 (180 mg/dL)이나 약물을 복용하지 않는 180~299 mg/dL 사이에 해당하는 자로 모집하였다. 중성 지방 농도는 식품의약품안전청 (KFDA) 콜레스테롤 조절 관련 기능성 평가체계 구축II의 프로토콜을 참고하여 266

mg/dL (3 mmol/L)이하인 자로 하였으며, 관련 약물을 복용하지 않는 자로 제한하였다. 최근 6주 이내에 호르몬 보충요법 (HRT)를 받았거나 수술적으로 폐경한 자, 호르몬 치료 금기 환자, 신장 및 간기능에 심각한 이상이 있는 자, 심혈관 및 뇌혈관 질환, 기타 심각한 질환으로 치료 중이거나 약을 복용하는 자는 제외시켰다. 연구기간은 2007년 3월 20일부터 2008년 8월 26일까지 시행하였으며, 본 연구는 연세대학교 인체심의위원회 (institutional review board, IRB)의 승인을 받았다.

본 연구는 무작위 배정 이중맹검 플라시보 대조 연구 디자인(Randomized double-blind placebo-controlled design)으로 진행되었고 총 연구 참가 인원은 94명으로 중도 복용 포기 및 이상 반응 등으로 21명이 탈락하여 총 73명이 시험을 완료하였다. 대상자들은 플라시보군 (37명), 이소플라본 + 감마 리놀렌산 보충군 (36명)으로 무작위 난수표에 의해 배정되어 12주간 하루 2번 2캡슐씩 복용하도록 하였다. 시험제제는 연질캡슐 제형으로 제조하였으며 1일 섭취량에는 이소플라본 30 mg, 감마 리놀렌산 110 mg이 함유되어 있었다. 플라시보는 동일한 제형으로 만들어졌으며 대두유 600 mg이 함유되어 있었다.

인체계측, 식품 섭취 조사

인체계측으로 신장과 체중을 측정하였고, 체중 (kg)을 신장 (m)의 제곱으로 나누어 체질량지수 (body mass index, BMI)를 계산하였으며, 체지방 백분율 (% body fat)과 근육량 (lean body mass)은 body fat analyzer TBF-105 (Tanita Co., Japan)을 이용하여 측정하였다.

대상자를 평평한 바닥에 서도록 하고, 줄자를 이용하여 허리와 엉덩이 둘레를 측정하였으며 허리와 엉덩이 둘레의 비를 계산하였다. 혈압은 10분 이상 안정 상태를 유지시킨 후 자동혈압계를 이용하여 수축기 혈압 (systolic blood pressure)과 이완기 혈압 (diastolic blood pressure)을 측정하였다. 검사 시작시 음식 섭취량을 알아보기 위해 24시간 회상법에 의해 식품 섭취량을 확인하였고, 1일 섭취량 분석 (total calorie intake: TCI)은 우리 나라 식품 분석표를 이용한 Can Pro program (대한영양학회, Can-PRO 2.0)으로 분석하였다. 식품 섭취량 분석을 위해 12주 방문 전 평일 2회, 주말 1회 식품 섭취량을 기록하도록 하였다. 대상자들에게는 평상시 식사를 유지하도록 권하였으며 하루 콩밥 1공기 (콩 10 g) + 된장찌개 1그릇 (된장 20 g + 두부 20 g) 이상 (이소플라본 하루 35 mg 이상) 섭취하지 않도록 가이드라인을 주었다. 감마 리놀렌산 섭취 관련해서는 달맞이꽃 종자유 또는 채종유와 같은 유지유를 섭취하지 않도록 제한

하였다.

혈청 지질 및 지단백 농도, Atherogenic index

12시간 금식 후 혈청 총 콜레스테롤과 중성지방은 Auto Chemistry Analyzer Express Plus (Chiron Diagnostics Co., MA, USA)를 이용하여 효소법으로 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 침전제를 이용하여 유미지립 (chylomicron), 저밀도 지단백 (low density lipoprotein: LDL), 초 저밀도 지단백 (very low density lipoprotein: VLDL)을 침전시킨 후 상층액에 있는 HDL 중에서 콜레스테롤을 다시 효소법으로 측정하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedwald 공식 (총 콜레스테롤-HDL 콜레스테롤-중성지방/5)을 이용하였고, 혈청 apolipoprotein A1과 B는 특이 항혈청과의 침전물 형태로 비탁적 340 nm 파장에서 자동분석기인 Immunoturbidimetric analyzer (Cobas Integra Roche, Switzerland)로 측정하였다. 동맥경화지수는 '(총콜레스테롤농도-HDL 콜레스테롤)/HDL 콜레스테롤' 계산공식을 통해 구하였다.

Oxidized LDL, 지질과산화지표

ox-LDL은 Mercodia oxidized LDL ELISA kit (Mercodia, Uppsala, Sweden)를 사용하여 Perkin Elmer사의 Wallac Victor²를 이용하여 450 nm 파장에서 측정하였고, 지질과산화지표인 Malondialdehyde (MDA) 농도는 Urinary Isoprostane Immunoassay kit (Oxford biomedical research, Inc)를 사용하며 Wallac Victor² (Perkin Elmer, Inc)를 이용하여 450 nm에서 측정하였다. Paraoxonase의 활성도는 EnzChek Paraoxonase Assay kit × 100 assays (Invitrogen, USA)를 사용하여 fluorescence microplate reader에서 360 nm excitation, 450 nm emission으로 측정하였다.

LDL particle size

혈장 80 μ L을 density solution으로 전처리 후 시료 10 μ L와 Standard 20 μ L를 로딩하여 전기영동시켰다 (Pore gradient lipoprotein system, CBS Scientific). 전기영동 후 gel을 sulphosalicylic acid (10% w/v)로 고정하고 염색 및 탈염색을 거쳐 스캔하여 (GS-800 Calibrated Densitometer, Bio-Rad Lab) 최종적인 LDL particle size를 확인하였다.

Modified Kupperman Index (KI) 및 호르몬 검사

대상자에게서 Modified Kupperman Index 참고문헌^{14,21,22)} 조사를 통해 갱년기 증상으로 인한 홍조, 발한, 불면증, 신경질, 우울증, 어지럼증, 피로감, 관절통/근육통, 머리아픔, 가슴 두근거림, 질 건조증 등을 평가하였으며 Follicle-stimu-

lating hormone (FSH), Estradiol (E₂) 농도는 방사선 면역법을 이용하여 측정하였다.

자료의 통계처리

연구자료는 Window용 SPSS package 12.0 (Statistical Package for the Social Science, SPSS inc, Chicago, IL, USA)를 이용하여 통계처리 하였고, 모든 측정치들은 평균 \pm 표준오차 (mean \pm S.E.)로 표시하였다. 분석 전 모든 변수에 대해 정규분포를 이루는지 확인하였으며, 정규분포를 이루지 않는 경우 log값으로 전환하여 분석하였다. 각 군 내에서의 제재 복용 전과 복용 후의 변화는 paired t-test를 각 군의 초기값 비교와 제재 복용 전후의 변화값 비교 분석은 student's t-test를 통해 검정하였다. 모든 검정시에는 $p < 0.05$ 일 때를 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

대상자의 일반 특성

본 연구의 참여한 대상자들의 평균 연령은 52.47 ± 2.32 세, 평균 신장과 체중은 각각 156.65 ± 3.85 cm, 54.58 ± 6.57 kg이었으며, 체질량 지수 (BMI)는 22.23 ± 2.38 kg/m², 체지방률 $30.95 \pm 4.31\%$ 이었다. 플라시보군과 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군 간에 연령과 신장, 체중, 체질량 지수 등의 유의적인 차이가 없었다 (Table 1). 전체 대상자들의 평균 허리 엉덩이 둘레비는 0.89 ± 0.06 cm이었으며 평균 수축기 혈압은 115.92 ± 12.96 mmHg, 이완기 혈압은 74.27 ± 9.02 mmHg이었다. 허리 엉덩이 둘레비, 체지방량, 체지방률, 혈압 등 인체계측 수치에서 두 군간 초기값의 유의한 차이는 없었다.

Oxidized LDL, 지질과산화지표 변화

Oxidized LDL (ox-LDL) 농도는 플라시보군에서 64.2 ± 2.62 에서 65.1 ± 3.36 (U/L)으로 거의 변화가 없었고 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 70.4 ± 4.15 에서 63.1 ± 3.84 (U/L)로 유의적으로 감소하였다 ($p = 0.006$). 군간 변화량 비교에서도 플라시보군과 비교하여 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 유의적으로 감소하였다 ($p = 0.011$) (Table 2).

혈장 Malondialdehyde (MDA) 농도는 플라시보군에서는 7.09 ± 0.28 에서 7.94 ± 0.52 (nmol/mL)로 증가하는 경향이, 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 7.24 ± 0.30 에서 6.87 ± 0.28 (nmol/mL)로 감소하는 경향이 있었으나 통계적으로 유의적인 차이는 없었다. 두 군간 변화량

Table 1. Anthropometric parameters and blood pressure in postmenopausal women before and after intervention

	Placebo (n = 37)		Test (n = 36)	
	0 week	12 week	0 week	12 week
Age (years)	52.7 ± 0.40		52.3 ± 0.36	
Height (cm)	157.4 ± 0.62		155.9 ± 0.64	
Weight (kg)	54.5 ± 0.88	54.4 ± 0.87	54.6 ± 1.29	54.7 ± 1.30
BMI (kg/m ²) ¹⁾	22.0 ± 0.33	22.0 ± 0.32	22.4 ± 0.46	22.5 ± 0.46
WHR ²⁾	0.89 ± 0.01	0.89 ± 0.01	0.89 ± 0.01	0.89 ± 0.01
LBM ³⁾	37.5 ± 0.40	37.3 ± 0.42*	37.4 ± 0.54	37.3 ± 0.54
Fat (%)	30.9 ± 0.62	31.3 ± 0.51	31.0 ± 0.81	31.3 ± 0.86
Blood pressure (mmHg)				
Systolic BP	116.0 ± 2.33	112.6 ± 2.46*	115.9 ± 1.96	113.5 ± 1.83
Diastolic BP	74.6 ± 1.53	72.5 ± 1.48	74.0 ± 1.47	72.4 ± 1.38

1) Body mass index, 2) Waist to hip ratio, 3) Lean body mass

No significant differences in 0 week value between placebo and supplement group

*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001. Compared with initial value in each group (paired t-test). Mean ± S.E.

Table 2. Oxidized LDL, Lipid peroxides in postmenopausal women before and after intervention

	Placebo (n = 37)		Test (n = 36)	
	0 week	12 week	0 week	12 week
Oxidized LDL (U/L) ¹⁾	64.2 ± 2.62	65.1 ± 3.36	70.4 ± 4.15	63.1 ± 3.84**
Δchange	0.89 ± 1.83		-7.32 ± 2.55*	
MDA (mmol/mL) ²⁾	7.09 ± 0.28	7.94 ± 0.52	7.24 ± 0.30	6.87 ± 0.28
Δchange	0.86 ± 0.36		-0.37 ± 0.28**	
LDL particle size (nm) ¹⁾	23.77 ± 0.08	23.67 ± 0.11	23.75 ± 0.10	23.83 ± 0.10
Δchange	-0.10 ± 0.08		0.08 ± 0.08	
Paraonase (U/L)	77.1 ± 0.60	77.0 ± 0.64	77.6 ± 0.45	77.0 ± 0.67
Δchange	-0.08 ± 0.65		-0.56 ± 0.61	

1) Tested by log transformed, 2) Malondialdehyde

*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001. Compared with initial value in each group (paired t-test). Mean ± S.E.

비교에서는 플라시보군에서 0.86 ± 0.36 , 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 -0.37 ± 0.28 (nmol/mL)로 플라시보군에 비해 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 유의적으로 감소하였다 ($p = 0.010$) (Table 2).

LDL particle size와 Paraonase 활성도는 두 군에서 모두 유의적인 차이가 없었다 (Table 2).

혈청 지질 및 지단백 농도 변화

플라시보군과 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군 모두 제재 섭취 전후로 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 동맥경화지수, 아포지단백질 A1, B 농도의 유의적인 차이가 없었다 (Table 3).

Modified Kupperman index 및 호르몬 변화

Modified Kupperman Index (KI)는 갱년기로 인한 홍조 등의 장애 증상을 점수로 평가 할 수 있도록 만든 설문지이다. 플라시보군과 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서

KI 수치의 초기값에는 차이가 없었고 제재 섭취 전후로 플라시보군에서는 24.0 ± 1.23 에서 15.3 ± 1.16 으로, 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 25.1 ± 1.17 에서 17.1 ± 1.19 으로 두 군에서 모두 유의적으로 감소하였다 ($p < 0.001$). KI 수치의 군간 변화량 비교에서는 유의적인 차이가 없었다. 난포자극호르몬 (FSH) 농도는 플라시보군에서 87.2 ± 5.00 에서 86.3 ± 4.32 (mIU/mL)로 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 83.3 ± 4.58 에서 83.2 ± 5.33 (mIU/mL)으로 두 군에서 모두 유의적인 차이가 없었다 (Table 4).

Estradiol 농도는 플라시보군에서는 14.8 ± 2.78 에서 14.2 ± 2.91 (pg/mL)로 거의 변화가 없었고 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서는 22.4 ± 5.75 에서 31.0 ± 9.90 (pg/mL)으로 증가하였으나 두 군에서 모두 유의적인 차이는 없었다 (Table 4).

Table 3. Lipid profiles in postmenopausal women before and after intervention

	Placebo (n = 37)		Test (n = 36)	
	0 week	12 week	0 week	12 week
Triglyceride (mg/dL)	93.8 ± 7.11	109 ± 11.5	98.6 ± 7.41	104 ± 8.15
Total cholesterol (mg/dL)	210 ± 4.08	214 ± 4.67	218 ± 5.59	220 ± 4.65
LDL cholesterol (mg/dL)	134 ± 3.78	134 ± 4.07	135 ± 5.35	136 ± 5.39
HDL cholesterol (mg/dL)	57.1 ± 2.29	58.5 ± 2.17	63.1 ± 2.60	62.9 ± 2.59
Atherogenic index ¹⁾²⁾	2.89 ± 0.19	2.88 ± 0.19	2.63 ± 0.15	2.72 ± 0.17
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	165 ± 3.66	163 ± 3.60	174 ± 4.84	177 ± 4.78
Apolipoprotein B (mg/dL)	79.8 ± 2.18	85.4 ± 2.72	86.3 ± 3.41	87.4 ± 3.63

1) Atherogenic index = (Total cholesterol-HDL cholesterol)/HDL cholesterol, 2) Tested by log transformed
*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001. Compared with initial value in each group (paired t-test). Mean ± S.E.

Table 4. Modified Kupperman index and hormone in postmenopausal women before and after intervention

	Placebo (n = 37)		Test (n = 36)	
	0 week	12 week	0 week	12 week
KI (score) ¹⁾³⁾	24.0 ± 1.23	15.3 ± 1.16***	25.1 ± 1.17	17.1 ± 1.19***
FSH (mIU/mL) ²⁾	87.2 ± 5.00	86.3 ± 4.32	83.3 ± 4.58	83.2 ± 5.33
Estradiol (pg/mL) ³⁾	14.8 ± 2.78	14.2 ± 2.91	22.4 ± 5.75	31.0 ± 9.90

1) Modified kupperman index, 2) Follicle-stimulating hormone, 3) Tested by log transformed
*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001. Compared with initial value in each group (paired t-test). Mean ± S.E.

Table 5. Daily food intake and total energy expenditure in postmenopausal women before and after intervention

	Placebo (n = 37)		Test (n = 36)	
	0 week	12 week	0 week	12 week
TEE (kcal) ¹⁾	1786 ± 16.3	1787 ± 17.7	1803 ± 23.0	1809 ± 23.6
Estimates of daily nutrient intakes				
Energy intake (kcal/d)	1844 ± 22.3	1843 ± 22.1	1868 ± 31.1	1872 ± 23.6
Carbohydrate (%)	61.8 ± 0.15	61.9 ± 0.11	61.9 ± 0.19	61.9 ± 0.19
Protein (%)	17.1 ± 0.19	17.1 ± 0.18	17.2 ± 0.20	17.1 ± 0.20
Fat (%)	21.5 ± 0.17	21.6 ± 0.20	21.4 ± 0.26	21.3 ± 0.22
Cholesterol (mg)	218 ± 14.1	231 ± 16.2	243 ± 14.2	242 ± 15.0

1) Total energy expenditure
*: p < 0.05, **: p < 0.01, ***: p < 0.001. Compared with initial value in each group (paired t-test). Mean ± S.E.

식사섭취 및 활동량 변화

12주간의 인체시험 기간 중 총 활동량 및 에너지 섭취량은 두군 모두 유의적인 차이가 없었다 (Table 5). 총 탄수화물, 단백질, 지방 섭취 비율 (%) 및 콜레스테롤 섭취량에서도 두군 모두 유의적인 차이가 없었다.

고 찰

본 연구는 갱년기 증상 지표가 15점 이상이며, 콜레스테롤 수치가 180~299 mg/dL 사이에 해당하는 폐경 후 여성을 대상으로 이소플라본 및 감마 리놀렌산 복합제제 섭취가 혈청 지질 농도 및 갱년기 증상에 미치는 영향을 확인하고자 실시되었다.

식이를 통한 이소플라본의 섭취는 지역에 따라 매우 다양하며, 전형적인 아시아 식이는 1일 25~45 mg의 이소플라본을 제공하는 것으로 알려져 있다.²³⁾ Lee 등은 우리나라 중년 여성의 식이를 통한 이소플라본의 섭취량이 24.41 mg임을 확인하였다.²⁴⁾

일부 동물 연구들에서 이소플라본의 성분인 genistein이 유방 종양의 성장을 증가시킨다는 보고가 있었고^{25,26)} 높은 혈중 에스트로겐의 수치는 유방암 발생율을 높이는 것으로 알려져 있어²⁷⁾ 2007년 일본의 식품안전위원회 전문조사 회의에서는 에스트로겐과 유사한 작용을 하는 이소플라본의 하루 적정 섭취량을 30 mg으로 제한하였다. 이에 본 연구에서는 이소플라본의 과잉 섭취시 나타날 수 있는 부작용을 고려하여 이소플라본의 하루 섭취량을 30 mg으로 설정하

였으며 감마 리놀렌산은 건강기능식품공전의 감마 리놀렌산 함유 제품 섭취량 기준에 근거하여 110 mg으로 설정하였다.

이소플라본 보충의 갱년기 증상 개선 효과에 대한 연구 논문들을 살펴보면, 폐경 여성 50명을 대상으로 60 mg/day의 이소플라본을 12개월 간 섭취시켰을 때 섭취 2개월 후 갱년기 증상이 유의적으로 감소하였고, 섭취 6개월 후에는 estradiol 농도가 유의적으로 증가함을 확인하였다.⁹⁾ Han 등은 폐경여성 100명을 대상으로 100 mg/day의 이소플라본을 4개월간 섭취시켰을 때 갱년기 증상이 유의적으로 감소함을 보고하였다.¹⁰⁾ Kaari 등은 폐경 여성 79명을 대상으로 120 mg의 이소플라본을 6개월간 섭취시켰을 때 에스트로겐 0.625 mg 섭취한 군과 유사한 갱년기 증상 감소 효과가 있음을 보고하였다.¹¹⁾ 갱년기 증상 중 안면홍조와 관련한 임상연구에서는 Albertazzi 등이 갱년기 증상을 가진 104명의 폐경 여성에게 분리대두단백 60 g (이소플라본 76 mg)을 12주간 섭취시켰을 때 열성홍조가 40% 유의적으로 감소하였음을 보고하였고¹²⁾ 또 Cheng 등은 51명의 폐경 여성을 대상으로 isoflavone 60 mg을 과일주스에 혼합하여 12주간 섭취시켰을 때 안면홍조의 57%가 감소함을 보고하였다.¹³⁾

반면 Kotsopoulos 등의 연구에서는 94명의 건강한 폐경 여성을 대상으로 118 mg/day의 이소플라본을 3개월간 섭취시켰을 때 소변 중의 이소플라본의 함량은 증가하였으나 갱년기 증상과 관련한 다른 수치들에서는 아무런 변화를 보이지 않았다.¹⁴⁾

본 연구에서 갱년기 증상 지표인 KI는 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군과 플라시보군에서 모두 유의적으로 감소하였는데 그 결과는 Verhoeven 등의 연구결과와 비슷하였다. Verhoeven 등은 폐경 후 여성 124명에게 125 mg의 대두추출물 (50 mg 이소플라본)과 1,500 mg의 달맞이꽃종자유 (150 mg 감마 리놀렌산)이 함유된 복합제제를 무작위로 배정하여 12주간 관찰하였는데 그 결과 플라시보군과 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군 모두에서 갱년기 증상지표가 유의적으로 개선되었음을 보고한 바 있다.²⁸⁾

갱년기 증상에 대한 연구는 이소플라본의 섭취 용량 및 기간과 갱년기 증상 측정의 어려움등으로 연구마다 차이가 있으며 일부 연구에서는 플라시보 그룹에서의 20~50%까지 갱년기 증상이 감소하였음을 보고하였다.^{29~32)} 이를 통해 플라시보-대조 연구에서 플라시보 효과가 큰 변수로 작용함을 알 수 있다. 폐경 후 여성에서 이소플라본의 섭취의 갱년기 증상 개선 효과를 보고한 논문들이 대부분 본 인체시험에서 사용된 이소플라본 용량 (30 mg)보다 고용량 (60~100

mg)이었고 인체시험 기간이 6~12개월로 장기간 진행되었음을 고려할 때 이소플라본의 갱년기 증상 개선 효과를 증명하기 위해서는 12주보다 좀 더 긴 연구기간이 필요할 것으로 사료된다.

이소플라본 보충이 혈청 지질 농도에 미치는 영향에 대한 선행 연구들을 보면 Wangen 등은 정상 혹은 약간의 고콜레스테롤혈증을 가진 18명의 폐경여성에게 7, 65, 132 mg의 이소플라본을 포함한 분리대두 단백을 93일 주기로 3회 섭취시켰을 때 플라시보군에 비해 고 이소플라본 식사군에서 LDL 콜레스테롤 농도가 6.5% 유의적으로 낮았고, LDL/HDL 콜레스테롤 비율이 저 이소플라본 식사군과 고 이소플라본 식사군에서 각각 8.5%, 7.7%씩 유의적으로 낮았음을 보고하였다.¹⁵⁾ Jenkins 등은 19명의 남자와 12명의 폐경 후 여성을 대상으로 1개월간 이소플라본 아글리콘 53.4 mg/day를 함유한 대두 식품을 섭취시킨 후 혈청 내 지질 패턴을 측정하였을 때 LDL 콜레스테롤의 감소 효과를 확인하였다.¹⁶⁾ Lee 등은 고콜레스테롤혈증이 있는 폐경 후 여성을 대상으로 이소플라본 80 mg을 12주간 섭취시켰을 때 수축기 혈압 저하, 혈중 HDL 콜레스테롤 농도의 증가, 동맥경화 지수 감소, 혈중 지질과산화물의 감소등의 효과를 확인하였다.¹⁷⁾ 인체를 대상으로 한 역학조사에 따르면 아시아 사람들의 콩 섭취는 낮은 혈중 콜레스테롤과 연관이 있을 것으로 보고된 바 있으며³³⁾ 이와 같은 콜레스테롤 저하 기능은 콩 단백질로 구성하고 있는 아미노산이나 사포닌, 이소플라본, 피틴산과 같은 성분 때문일 것으로 보고되었다.³⁴⁾ 반면 일부 연구에서는 이소플라본 보충이 콜레스테롤에 미치는 영향에 대한 상반된 결과들을 보고 된 바 있는데 Hodgson 등은 폐경 후 여성 13명과 건강한 남성 46명을 대상으로 이소플라본 55 mg을 8주간 복용시켰을 때 혈중 지질 농도에 유의적인 변화가 없었음을 보고한 바 있고³⁵⁾ Choi 등은 폐경 후 여성 54명을 네 군으로 나누어 이소플라본 90 mg을 8주간 복용시켰을 때 이소플라본 보충과 운동을 병행한 군에서는 LDL-콜레스테롤이 유의적으로 감소하였지만 이소플라본만 보충한 경우에는 혈중 지질 농도에 유의적인 차이가 없었음을 보고하였다.³⁶⁾ 이 밖에도 일부 연구자들이 폐경 후 여성에서 이소플라본의 보충이 혈중 지질 농도를 개선시키는데 유의적이지 않았음을 보고하였다.^{37~39)}

감마 리놀렌산은 현재 식약청에 콜레스테롤 조절 기능성 원료로 등재되어 있으며 shikawa,¹⁸⁾ Guivernau²⁰⁾ 등의 연구 결과를 근거하여 일일 섭취량으로는 240~300 mg으로 제시되고 있다. Park 등은 감마 리놀렌산을 함유한 식이지방의 첨가급여가 흰쥐의 혈전작용 및 혈액 중성지방, 콜레스테롤 수준 감소에 관한 연구를 진행하여 감마 리놀렌산의 혈

액 내 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 감소 효과에 대해 보고 한 바 있다.⁴⁰⁾ 이소플라본과 감마 리놀렌산의 단일 섭취의 콜레스테롤 조절 관련 연구결과들은 보고된 바 있지만 두 성분의 복합 제제 섭취가 콜레스테롤 조절에 미치는 영향에 대한 연구는 국내에서 연구된 바가 없다. 본 연구에서는 국내에서 처음으로 폐경 후 여성을 대상으로 복합 제제 섭취의 콜레스테롤 조절 효능을 확인하였으며 그 결과 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 뚜렷한 콜레스테롤 개선 효능을 확인할 수 없었다. 이는 본 연구 대상자들은 혈중 콜레스테롤 농도가 평균보다는 (180 mg/dL) 높으나 약물을 사용하지 않는 사람을 대상으로 하여 고콜레스테롤 혈증 환자를 대상으로 한 다른 연구들에 비해 초기 콜레스테롤 농도가 낮았고, 식사나 운동 조절을 동반한 다른 연구들에 비해 별다른 제한이 없어 효과가 뚜렷하지 않았던 것으로 생각된다.

본 연구에서는 뚜렷한 혈청 지질 농도 개선 효과를 확인할 수는 없었으나 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 산화 LDL 농도가 70.4 ± 4.15 에서 63.1 ± 3.84 (U/L)으로 유의적으로 감소하였고 ($p = 0.006$) 군간 변화량 비교에서 플라시보군에 비해 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 유의적으로 감소하였다 ($p = 0.011$). 이는 41명의 고콜레스테롤혈증 남성과 폐경 후 여성을 대상으로 한 Jenkins 등의 연구 결과와 유사하였다.⁴¹⁾ Jenkins 등은 교차시험 디자인으로 23명의 고콜레스테롤 남성과 18명의 폐경 후 여성에게 대조 식이와 저 이소플라본 식이 (10 mg/day), 고 이소플라본 식이 (73 mg/day)를 하루 총 3회 제공하였으며 대상자들은 2주간의 체외배출기간 (wash-out)을 가지고 한 달 동안 각각의 식이를 섭취하였다. 그 결과 이소플라본 식이군 간에는 차이가 없었으며 대조 식이에 비해 이소플라본 식이에서 낮은 총 콜레스테롤 수치, 심혈관 위험 요인의 감소, 산화 LDL 농도의 감소등을 확인하였다. 산화 LDL 농도의 감소는 이소플라본의 섭취가 산화적 스트레스로부터 LDL 콜레스테롤을 보호하는 작용이 있을 것이라는 선행연구들을 결과와 유사하며,⁴²⁻⁴⁴⁾ 본 연구를 통해서도 이를 확인할 수 있었다. 이소플라본의 일종인 제니스테인과 다이드제인은 직접적으로 free radical 제거 능력을 가지며^{45,46)} 산화물질에 노출 된 DNA 또는 세포에서 8-hydroxy-2-deoxyguanosine 생성을 예방하는 것으로 보고되고 있다.⁴⁷⁾ 또 antioxidant scavenging enzyme 등의 생성을 유도하여 간접적으로 세포의 산화적 손상을 감소시키는 것으로 알려져 있다.⁴⁸⁾ 이와 같은 이소플라본의 항산화 효과가 산화적 스트레스로부터 혈중 LDL 콜레스테롤의 산화를 예방하는데 도움이 되었을 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서는 30 mg의 이소플라본 및 110 mg의 감마 리놀렌산 복합제제를 12주간 섭취하였을 때 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 산화 LDL 농도가 유의적으로 감소하였고, 두 군간 비교시 MDA 농도 변화량의 유의적인 차이를 확인하였다. 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충시 중성지방, 콜레스테롤 등의 혈청 지질 농도의 유의적인 차이는 없었으며 갱년기 증상 완화 효과는 두군 모두 유의적인 효과를 보였다. 이소플라본과 감마 리놀렌산 복합제제의 섭취는 폐경 후 여성에서 산화적 스트레스로부터 혈청 지질을 보호하는 효과가 있는 것으로 사료되며⁴⁹⁾ 복합제제 섭취가 우리나라 폐경 후 여성의 혈청 지질 및 갱년기 증상에 미치는 뚜렷한 효과를 확인하기 위해서는 용량의 세분화 및 복용기간 등을 연장한 후속 연구가 필요할 것이다.

요 약

본 연구 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 산화 LDL 농도는 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 유의적으로 감소 ($p = 0.006$), 플라시보군에서 유의적인 변화 없었음. 두 군간 비교에서 유의적인 차이가 있었음 ($p = 0.011$).

2) 혈청에서의 중성지방, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 아포지단백 A1, B 등의 농도는 두 군에서 모두 유의적인 차이가 없었음.

3) LDL particle size와 Paraoxonase 활성도는 두 군에서 모두 유의적인 차이가 없었음. 지질과산화지표인 혈장 MDA 농도는 두 군간 변화량 비교에서만 유의적인 차이가 있었음 ($p = 0.010$).

4) 갱년기 증상 지표인 Modified kupperman index (KI)는 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군과 플라시보군에서 모두 유의적으로 감소하였음 ($p < 0.001$). KI 수치의 군간 비교에서는 유의적인 차이가 없었음.

이소플라본 및 감마 리놀렌산 복합제제를 12주간 섭취하였을 때 이소플라본 및 감마 리놀렌산 보충군에서 산화 LDL 농도가 유의적인 감소하였고, 두 군간의 비교시 MDA 농도 변화량의 유의적인 차이를 확인하였다. 이소플라본 및 감마 리놀렌산 복합제제 섭취는 산화적 스트레스로부터 체내 LDL-콜레스테롤의 산화를 예방하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 우리나라에서 폐경 후 여성을 대상으로 이소플라본 및 감마리놀렌산 복합 제제 섭취와 관련 된 연구는 매우 미흡한 실정임으로 복합제제의 용량 설정을 세분화 하고 복용기간을 연장한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Literature cited

- 1) Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695
- 2) Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007; 10: 19-24
- 3) Collins P, Rosano G, Casey C. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508-526
- 4) Barentsen R. The climacteric in the Netherlands: a review of Dutch studies on epidemiology, attitudes and use of hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 64 (suppl): S7-S11
- 5) Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427
- 6) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333
- 7) Boker LK, van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Jasques PF, Grobbee DE, Peeters PH. Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. *J Nutr* 2002; 132: 1319-1328
- 8) Morito K, Hirose T, Kinjo J. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351-356
- 9) Petri Nahas E, Nahás Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48 (4): 372-380
- 10) Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (3): 389-394
- 11) Kaari C, Haidar MA, Júnior JM, Nunes MG, Quadros LG, Kemp C, Stavale JN, Baracat EC. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas* 2006; 53 (1): 49-58
- 12) Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1997; 91 (1): 6-11
- 13) Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468-473
- 14) Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 161-167
- 15) Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 225-231
- 16) Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity: a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537-543
- 17) Lee JH, Kim EM, Chae JS, Jang YS, Lee JH, Lee G. The effect of isoflavone supplement on plasma lipid & antioxidant status in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Korean J Nutr* 2003; 36 (6): 603-612
- 18) Ishikawa T, Fujiyama Y, Igarashi O, Morino M, Tada N, Kagami A, Sakamoto T, Nagano M, Nakamura H. Effects of gammalinolenic acid on plasma lipoproteins and apolipoproteins. *Atherosclerosis* 1989; 75 (2-3): 95-104
- 19) Abraham RD, Riemersma RA, Elton RA, Macintyre C, Oliver MF. Effects of safflower oil and evening primrose oil in men with a low dihomo-gamma-linolenic level. *Atherosclerosis* 1990; 81 (3): 199-208
- 20) Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 51 (5): 311-316
- 21) Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21 (5): 257-264
- 22) Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and Cimicifuga racemosa on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22 (11): 646-650
- 23) Park HM. The efficacy of phytoestrogen in postmenopausal women. *J Korean Soc Menopause* 2007; 50 (3): 389-415
- 24) Lee SY, Lee MJ, Yoon S, Kwon DJ. Estimated Isoflavone intake from soy products in Korean middle-aged women. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 2000; 29 (5): 948-956
- 25) Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998; 58: 3833-3838
- 26) Allred CA, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001; 61: 5045-5050
- 27) Hankinson SE, Eliassen AH. Endogenous estrogen, testosterone and progesterone levels in relation to breast cancer risk. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106: 24-30
- 28) Verhoeven MO, van der Moeren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P. CuraTrial Research Group. Effect of a combination of isoflavones and Actaea racemosa Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005; 12 (4): 412-420
- 29) Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2 (2): 85-92

- 30) Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4(1): 13-18
- 31) St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8(1): 17-26
- 32) Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJ. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1(2): 124-129
- 33) Nagata C, Takasuka N, Kurisu Y, Shimizu H. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *J Nutr* 1998; 128: 209-213
- 34) Potter SM. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effect of soy. *J Nutr* 1995; 125: 606S-611S
- 35) Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, Mori TA, Rivera J, Beilin LJ. Isoflavonoids do not inhibit in vivo lipid peroxidation in subjects with high-normal blood pressure. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 167-172
- 36) Chio IS, Bea YJ, Jang S, Lee DH, Yun ME, Lee HS, Kim MH, Lee SH, Sung CJ. Effect of soy isoflavone supplementation and exercise on serum lipids in postmenopausal women. *Korean J Nutr* 2005; 38(6): 411-418
- 37) Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Chin Endocrinol Metab* 2002; 87: 118-121
- 38) Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1297-1301
- 39) Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, Wesf L, Eden JA, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 152: 143-147
- 40) Park BS, Zammit AV. Effect of dietary oil containing r-linolenic acid on the plasma lipid levels and thrombotic activity in rats. *Korean J Nutr* 2003; 36(9): 889-897
- 41) Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 365-372
- 42) Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 3106-3110
- 43) Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Biol Med* 1995; 208: 124-130
- 44) Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity—a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537-543
- 45) Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* 1997; 26(1): 63-70
- 46) Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. *Arch Biochem Biophys* 1998; 356(2): 133-141
- 47) Giles D, Wei H. Effect of structurally related flavones/ isoflavones on hydrogen peroxide production and oxidative DNA damage in phorbol ester-stimulated HL-60 cells. *Nutr Cancer* 1997; 29(1): 77-82
- 48) Cai Q, Wei H. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in SENCAR mice. *Nutr Cancer* 1996; 25(1): 1-7
- 49) Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Vuksan V, Jackson CJ, Augustin LS, Lee B, Garsetti M, Agarwal S, Rao AV, Cagampang GB, Fulgoni V. Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000; 49(11): 1496-1500