

Effect of soy(대두) products on postmenopausal women's health

정 경 아
이화여대

Phytoestrogen으로 불리는 isoflavone은 estradiol과 유사한 화학적 구조를 가진 식물 추출물로 estrogen-like biologic activity로 인해 폐경 후 여성 건강에 효과가 있을 것으로 기대되어 왔다.

2010년 북미 폐경 학회는 soy, soy isoflavone에 관한 North American Menopause Society (NAMS)/ Utian Translational Science Symposium에서 폐경 전후, 폐경 후 여성에 대한 soy product의 이득과 위험에 대하여 정리하였다.

WISH (Women's Isoflavone Soy Health) trial은 2004년 4월부터 2009년 3월까지 진행된 randomized, double-blind, placebo-controlled trial로 마지막 월경 후 1년이 지나고 혈청 estradiol < 20 pg/ml인 폐경 후 여성 350명을 대상으로 하였다. 45~92세에서 isoflavone-rich soy protein 25g/day (aglycone 91mg: genistein 52mg, daidzein 36mg, glycitein 3mg)를 2.5~3년 투여하였다. 심혈관 질환이 없는 건강한 폐경 후 여성을 대상으로 isoflavone soy protein supplementation이 건강 (atherosclerosis, osteoporosis, cognition, breast density)에 미치는 영향을 보고자 하였다.

Isoflavone은 phytochemicals로 estrogen receptors에 결합되는데, ER- α 보다 ER- β 에 강한 친화력을 보이고 estrogen-agonist와 estrogen-antagonist의 성질을 모두 가지고 있다. Soy는 가장 널리 사용되는 isoflavone을 포함한 식품을 말하며, 3가지 isoflavone에 해당되는 genistein, daidzein, glycitein의 치료 결과가 다를 수 있다. 서양 여성에서는 20-30%가 장 박테리아에 의해 daidzein을 equol로 대사시킬 수 있으며 equol이 estrogen receptors에 결합되고, 특히 ER- β 에 강한 친화력을 보인다. Equol은 S(-)-equol, R(+)-equol의 두가지 isomer가 있는데, S(-)-equol만 equol-producing 여성의 혈장에서 검출되어 biological activity가 있을 것으로 생각된다. 아시아 여성에서는 50-60%가 equol producer이며 equol producer와 nonproducer를 비교하는 연구가 더 필요하다.

Menopausal symptom effects

폐경 후 여성의 vasomotor symptom에 isoflavone으로 치료를 시작할 때, 용량 50mg/day 이상으로 최



소한 12주 이상 투여를 지속해야 한다. 장기간 복용하는 경우에는 부작용에 대한 감시가 필요하고 12주 후에도 효과가 나타나지 않는다면, 다른 치료를 고려해 보아야 한다. Equol nonproducer인 여성에게는 S(-)-equol을 포함한 보충제가 효과가 있을 것으로 보인다.

아시아 여성은 안면홍조를 10~20%만이 경험하는 반면, 북미 여성은 70~80%가 호소하였다는 보고에 근거하여 soy product의 안면홍조에 대한 효과를 보고자 한 여러 RCT 연구가 있었다. 대부분의 연구들이 규모가 작고 투여한 soy product의 종류, 용량, 기간 등의 다양한 차이가 있는 등의 제한점이 많았지만 14개 연구를 합하여 분석하였을 때, 총 환자 수는 1,422명으로 isoflavone 군이 761명, 위약군이 661명이었다. 대부분 Caucasian으로 폐경된 지 5년 이내의 평균 연령 53세 여성으로 하루에 3-11회의 안면홍조를 호소하는 환자를 대상으로 하였다. 40~160mg/day 용량 범위의 isoflavone을 복용한 치료 기간은 12~96주였다. 총 14개의 연구 중 11개 연구의 결과가 위약군에 비해 isoflavone 투여군에서 유의한 vasomotor symptom의 호전을 보였는데, 안면홍조의 daily frequency 감소는 24-60%였다. 여러 연구에서 유의한 증상 호전을 위해서는 50-60mg/day의 용량으로 충분했고, 그 이상의 고용량 투여시에 linear dose response relationship을 보이지는 않았다. 2009년에 일본 여성을 대상으로 natural equol을 투여한 RCT가 처음 보고되었는데, equol nonproducer군에서 12주 동안 S(-)-equol 10mg 을 1일 3회 투여한 경우에만 폐경 증상과 mood score의 향상이 있었다. 2010년에 추가로 지속 시행한 연구의 equol군에서 S(-)-equol 10mg/day의 유의한 효과도 입증하였다. 미국에서 시행된 다른 연구에서는 S(-)-equol 10mg/day의 안면홍조 빈도 경감 효과가 genistein, daidzein, glycyetin의 복합 isoflavone 50mg/day의 8주 투여와 비슷한 결과를 보였고 S(-)-equol 20mg/day, 40mg/day군은 복합 isoflavone군보다 효과가 더 좋았다.

2013년에 보고된 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial에서는 403명의 폐경 후 여성에게 daidzein이 풍부한 aglycone hypocotyl soy isoflavone 80~120 mg/day supplementation을 24개월 동안 시행한 결과, Menopause-Specific Quality of Life 설문지를 통한 점수가 치료 전과 차이를 보이지 않았다.

질 건조증에 대한 isoflavone의 효과에 관하여 RCT 연구가 부족하고 isoflavone의 vaginal health, urogenital symptom에 대한 호전을 증명하지 못했다. 하지만, 최근 2013년에 보고된 double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial에서는 90명의 폐경 후 여성을 대상으로 isoflavone vaginal gel 4% (1g/day)을 12주 동안 투여한 결과, 질 건조감과 질 세포의 cell maturation values 측면에서 conjugated equine estrogen cream (0.3mg/day) 군과 대등한 호전을 보였으며, 이러한 효과는 위약군에 비해 유의한 차이로 나타났다. 치료 후에 자궁내막두께, 혈청 FSH, estradiol 농도는 변화를 보이지 않았다.

부작용 측면에서는, Isoflavone 복용에 따른 경미한 소화 장애, 맛에 대한 불만족 정도에 불과하고 endometrial thickness, vaginal cytology, breast density 측면에서 부정적인 결과가 나타나지 않았으나 대부분의 연구가 아직 단기간의 결과이므로 장기간의 연구 결과가 필요하다.

Breast & Uterus effects

Soy food를 주로 먹는 사람들이 유방암의 예방 효과가 있는 것으로 보여 건강식으로 추천되어져 왔다. 이러한 식이 습관은 특별한 부작용의 증거가 없었으며 유방암과 자궁내막암에 예방 효과가 있을 가능성이

있으나 dietary soy와 isoflavone이 동등할 수 없고 장기간의 연구가 필요하다. 특히 breast cancer survivor에 대하여 더 연구가 필요한 실정이다.

Soy isoflavone은 estrogen-like compound이지만 estradiol보다 약하고 ER- β -selective ligand이다. Soy intake과 유방암에 관하여 1978-2004 동안 발표된 18개의 역학 연구를 분석한 메타 분석에서는, high soy intake이 유방암 감소와 관련이 있다고 하였다. Soy isoflavone은 rodent 실험에서 mammary carcinogenesis를 예방했으나 genistein이 ER-positive mammary cancer cell의 성장을 촉진하기도 했다. 2013년에 보고된 리뷰 저널에서는 29개의 연구 (10 cohorts, 3 bested case-controls, 16 casr=controls)의 대부분이 soy food/soy product와 유방암의 위험성 사이에 역상관관계가 있다고 보고하였다.

동물 실험에서는 soy isoflavone의 자궁내막에 대한 영향이 없는 것으로 보였으나 5년 동안 isoflavone 150mg을 투여한 폐경 후 여성의 자궁내막 증식이 약간 증가하는 것으로 나타났다.

Bone effects

Soy isoflavone의 뼈에 대한 효과는 최소 24개월의 투여 기간이 필요하다. Genistein이 osteoblast의 ER- β 를 활성화하는 것으로 보인다. RCT를 중심으로 한 메타 분석 결과를 보면, soy isoflavone이 요추 골밀도를 유의하게 증가시키고 골흡수 표지자인 요중 deoxypyridinoline을 감소시키는 것으로 나타나 폐경 후 골다공증을 예방하고 골 강도를 향상시켜 골절의 위험을 감소시킬 수 있을 것으로 기대하였으나, 그 효과가 에스트로젠이나 비스포스포네이트의 효과에 비해 약하고, isoflavone이 뼈에 효과가 있을 것이라는 이론적 배경에도 불구하고, 장기간의 연구는 대개 이러한 기대 효과를 입증하지 못했다.

Cardiovascular system effects

Soy supplementation으로 폐경 후 여성의 lipoprotein을 변화시켜 LDL-C이 유의하게 감소했다는 보고가 있었다. NIH-supported WISH trial의 primary endpoint가 carotid artery intima-media thickness (CIMT)를 측정된 subclinical atherosclerosis였는데, 2.7년 동안의 isoflavone soy protein supplementation이 기대만큼 유의하게 감소시키지는 못했지만 폐경된 지 5년 이내, 심혈관 질환의 위험이 적은, 평균 연령 53세의 healthy young 군에 대한 subgroup analysis 결과는 isoflavone soy protein supplementation이 subclinical atherosclerosis를 감소시킬 수 있는 가능성을 제시하였고 안전하였으며 장기간 순응도가 좋았다.

Cognitive effects

호르몬 치료와 마찬가지로 soy, soy isoflavone의 cognitive function에 대한 효과가 65세 이전에는 이득이 있고, 65세 이후에는 그렇지 못할 것이라는 “critical window” 가설이 있다. WISH trial의 secondary endpoint가 cognitive change였는데, isoflavone 25g/day, 2.5년 투여가 global cognition을 향상시키지 못했다. 2차 분석 결과, isoflavone 군에서 visual memory factor의 향상이 보였지만, 그 외 다른 cognitive factors, individual test scores의 유의한 차이가 없었으며, 보다 젊은 폐경 여성의 subgroup 간의 차이도 나타나지 않았다.



결론

Soy product가 여성 건강에 긍정적인 영향을 미칠 것이라는 이론적 배경과 기대 하에 지속적인 연구가 진행되었으나, 동물 실험과 임상 시험의 차이, 대규모 연구의 부족, 연구의 표준화가 어려운 한계점 등으로 인해 명확한 결론을 짓기는 무리가 있다. Isoflavone 치료시 대상 연령에 따른 “critical window”가 있는지, 환자의 인종에 따른 차이, isoflavone 종류, 투여 용량에 따른 차이, equol producer/nonproducer의 차이 등에 관한 연구가 필요하고 효과 뿐 아니라 부작용 측면에서 안전성을 입증하기 위한 장기간의 연구가 시행되어야 한다. 최근 보고된 WISH trial의 atherosclerosis, cognition에 대한 영향 이외에도 사후 분석을 통해 도출될 수 있는 여성 건강 측면에서의 추가적 결과를 기대해 본다.

References

1. Amato P, Young RL, Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, Cramer MA, Barnes S, Ellis KJ, Shypailo RJ, Fraley JK, Konzelmann KL, Fischer JG, LaSalle C, Smith EO, Wong WW. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause* 2013;20(4):443-7.
2. Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão da Silva MA, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013. [Epub ahead of print]
3. Mourouti N, Panagiotakos DB. Soy food consumption and breast cancer. *Maturitas* 2013;76(2):118-22.
4. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA, Mack WJ; WISH Research Group. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78(23):1841-8.
5. Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, Petitti D, Whitfield-Maxwell L, Yan M, Franke AA, Selzer RH; Women's Isoflavone Soy Health Research Group. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011;42(11):3168-75.
6. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18(7):732-53.
7. Taku K, Melby MK, Nishi N, Omori T, Kurzer MS. Soy isoflavones for osteoporosis: an evidence-based approach. *Maturitas* 2011;70(4):333-8.
8. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas* 2010;67(3):262-9.
9. Bolaños R, Del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2010;17(3):660-6.
10. 이진희, 허주미, 박용순, 박형무. 한국 폐경여성에서 식물성 에스트로겐 이소플라본의 섭취 현황. *J Korean Soc Menopause* 2012;18:163-173.