대두와 인체생리(1)

대두 이소플라본이 발휘하는 정상적인 콜레스테롤치의 폐경전 일반 여성에서의 혈액 지질개선효과

김 성 란
일반작물이용팀

대두에 함유되어 있는 생리활성 성분에 대한 과학적 규명에 뒤이어 몇 년 전 부터 대두와 인체생리와 관련한 여러 임상 데이터들과 대사시험에 관한 연구가 최근 집중적으로 수행되고 있다. 대두의 이소플라본은 특히 여성의 유방암, 남성의 전립선 암 등 성호르몬 관련 질환에 탁월한 효과가 있고 폐경과 관련된 호르몬 치료요법의 대체 수단으로 활발한 연구가 진행되고 있다. 그중 본문에서는 식이요인이 질병예방에 매우 중요한 인자로 작용하는 분야인 체내 지질대사 개선 및 유방암 예방과 관련된 최근 연구내용을 소개한다.

1. 서 론

심혈관계 질환은 미국에서 주된 사망원인이며 1995년에 96만명 이상이 이로 인하여 사망한 것으로 집계되었다(1). 미국인 5명당 1명 꼴로 심혈관 질환을 앓고 있으며 1998년에는 심혈관질환으로 인한 직간접 비용으로 대략 2조740억의 비용을 사용하였다고 한다(1). 이에 따라 이 질환의 새로운 치료와 예방법을 개발하기 위해 많은 연구가 수행되고 있다.

과거 30년 동안, 많은 연구들이 대두 섭취가 동물과 사람의 혈장 지질을 개선시킨다고 보고해왔다. 식사에 대두를 첨가하거나 동물성 단백질을 대두단백질로 대체시키면 특히 콜레스테롤이 높은 남성과 여성, 또한 여러 종의 동물에서도 지질 조성이 개선된다고 한다(2-4). 정상 콜레스테롤치의 대상자에게는 극히 적은 효과가 있다고 일부 보고되기도 하였다(6, 11-13).

콜레스테롤 농도에 유익한 효과를 발휘하는 대두의 성분과 그 작용기작은 아직 불확실하다(10). 가장 주목받고 있는 것 중의 하나가 파이토에스트로겐인 이소플라본이다. 이소플라본이 풍부한 식이의 효과를 이소플라본이 없는 식이와 비교한 동물실험에서는 다음과 같이 나타났다. 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤은 감소되었으며(14,15), HDL-콜레스테롤은 증가되거나(3,14,16) 변화가 없었고

(3,15,17), 중성지방도 증가되거나(14) 변화가 없었으며(3,14,17), 지단백(a)는 감소되거나(14) 변화가 없었고(14,17), LDL 분자량은 감소되거나(14) 변화가 없었다고(14,17) 보고되었다. 이 결과들은 이소플라본이 풍부한 대두 단백질을 섭취한 고콜레스테롤의 남성과 폐경후 여성이 이소플라본이 없는 대두 단백질을 섭취한 경우보다 총 콜레스테롤과 LDL- 콜레스테롤은 감소하고 HDL-콜레스테롤, 중성지방, 지단백(a)의 농도는 변화되지 않았다는 최근의 연구결과와도 일치한다(18). 현재, 정상적인 콜레스테롤치의 사람에게서 이소플라본이 풍부한 대두 단백질과 이소플라본이 없는 대두 단백질을 비교한 연구는 보고되지 않았다. 정제한 이소플라본을 위약(placebo)과 함께 정상이거나 약간 높은 수치의 콜레스테롤 대상자에게 투여하고 효과를 보고한 2건의 보고가 있기는 하지만 이소플라본 보충이 혈장 지질(19,20)과 지단백(a) 농도에 효과가 없었다고 보고되었다.

본 연구의 주 목적은 대두단백추출물 형태로 3수준의 대두 이소플라본을 섭취시켜 건강하고 정상적인 콜레스테롤 수치를 가진 폐경전 여성에게서 혈장의 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방, 아포지단백 A-I, 지단백(a) 농도와 LDL 피크입자 크기에 미치는 영향을 조사하는 것이다. 두 번째 목적은 월경주기가 혈장의 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방 농도에 미치는 영향을 평가하는 것이다.

2. 실험방법

2.1. 실험계획

본 연구는 대두 이소플라본 섭취가 폐경전 여성에서 생식 호르몬에 미치는 영향에 관한 대형 과제의 일부이다(21). 본 안은 심의위원회의 승인을 받았다.

각 대상 여성이 평상시처럼 행동하는 실험계획을 사용하였다. 각 대상자는 3종류의 대두 단백추출물을 각각 3번의 월경주기에 9일을 더한 기간동안 섭취하였으며 각 식이의 사이에 2-3주 동안 자유식을 섭취하여 간격을 두었다. 전체 실험기간은 각자의 월경주기에 따라 달랐으나 식이간 조정기간을 빼고 평균 11.4±1.9 개월이었다.

2.2. 피험자

18세와 35세 사이의 건강하고 폐경전인 여성 피험자를 미네소타 대학과 주변지역에서 모집하였다. 전화와 면담 인터뷰를 실시하여 병력과 세부사항을 기록하였다. 모든 피험자가 정상의 월경주기를 가지고, 실험시작 전 6개월 동안 항생제나 피임약 복용이 없고, 정기적인 투약이 없었다. 또한 비교적 앉아서 하는 일에 종사하고, 정상 체중의 90-120% 범위에 들었으며, 지난해 동안 안정적인 체중을 유지하고 체질량계수(BMI, kg/m^2)가 18에서 25사이였다. 또한 채식주의자가 아니고 식이섬유와 대두 섭취 비율이 낮으며 식품알러지 병력이 없고 비흡연자이며 임신수유사실이 없었다. 피험자가 심장계통, 부인과 계통, 간, 신장, 내분비계 질환이 없다는 것을 확인하기 위하여 통상의 혈액검사와 뇨검사, 신체 검사를 수행하였다. 실험에 대한 2시간의 교육 후 필요한 조건을 만족하고 참여의사를 표시한 여성에게 동의서를 주었다.

2.3. 대두 이소플라본 보충물

피험자들은 자신의 집에서 거주하면서 평상식을 섭취하였다. 피험자들은 알콜, 비타민, 무기질 제제, 식이섬유가 높은 식품, 식물성 에스트로겐이 풍부한 식품(두류, 콩나물류, 아마인 등)의 섭취를 금지하는 지침을 받았다. 여성들은 3종류의 대두단백추출물을 음료에 타먹는 형태로 섭취하였는데(대조군, 저 이소플라본, 고 이소플라본) 각각 일일 체중 kg 당 0.15±0.01, 1.01±0.04, 2.01±0.03mg의 이소플라본을 제공하였다(10.0±1.1, 64.7±9.4, 128±15.7 mg 이소플라본/일에 해당함, 모두 비배당체 형태로 표기된 이소플라본 함량임). 이소플라

본은 HPLC로 분석하였다(22). 3종류의 대두단백추출물(Supro Brand Isolate Soy Protein; Protein Technologies Inc.)은 비슷한 성분을 가지고 있으며 이소플라본 함량은 단백질추출물을 알콜 추출하여 조정하였다. 대조구로 사용될 대두단백추출물은 이소플라본이 전혀 없는 것을 의도하였으나 전량 알콜 추출이 어려워 극히 낮은 농도의 이소플라본을 함유하게 되었다. 3종류의 대두단백추출물의 영양성분과 이소플라본 조성은 전보(21)에 보고하였다. 하루 섭취하는 대두 분말의 양은 피험자의 체중에 따라 75-100g 이었으며 평균 12.1MJ (290kcal), 53g 단백질, 15g 탄수화물, 1.9g 지방을 제공하였고 콜레스테롤은 없었다. 피험자와 실험자 모두 제공되는 대두 단백질의 종류를 알지 못하도록 하였다.

2.4. 혈장 수거

각 식이기간에 3번의 월경주기 동안 2일마다 10시간 공복상태의 정맥 혈액을 채혈하였다. 혈액은 혈액 지질 조성의 일일변동을 최소화하도록 매 아침 같은 시간에(±30분) EDTA를 포함한 시험관에 수집하였다. 채혈 후 30분내에 혈액은 4℃에서 3000×g로 8-10분간 원심분리하여 혈장을 분리하였으며 sodium azide와 apritinin을 1g/L와 1mg/L농도로 첨가하였다. 모든 시료는 즉시 분취하여 냉동하였으며, -70℃에서 보관하였다.

2.5. 배란조사

배란일을 조사하기 위하여 소변 황체호르몬 테스트(OvuQUICK Self-Test; Quedel Co.)를 매 월경주기 9일째부터 시작하여 황체 호르몬 급격한 증가가 일어날 때 까지 실시하였다. 각 피험자는 또한 첫 번째 실험식 기간 동안 월경주기 첫날부터 황체 호르몬 급증이 확인될 때까지 매일의 기초체온을 기록하였다. 황체 호르몬 테스트 결과가 애매한 피험자는 두 번째와 세번째 실험식에서도 기초 체온을 측정하였다. 대부분의 경우 배란일은 황체 호르몬 급등 다음날로 나타났다. 황체 호르몬 테스트가 모호한 경우에 정확한 배란일을 알기위해 혈장의 호르몬, 소변의 황체 호르몬, 기초체온표를 보조자료로 사용하였다.

2.6. 기타 방법

식이 섭취량을 판정하기 위해 3일간 식이기록을 각 월경주기마다(여포기; 월경주기 7-9일째; 황체기; 황체호르몬 급등후 7-9일째) 2번씩 기록하였고 프로그램(NUTRITIONIST IV)으로 분석하였다.

체중과 체질량계수의 변화를 측정하기 위하여 병원 가운을 입은 상태의 공복시 체중을 매 7-10일마다 측정하였다. 체조성의 변화는 실험전과 각 실험식이기간 종료시점에 피하두께를 측정(삼두근, 이두근, 장골위, 견갑골 부위)하여 판정하였다. 오차를 최소화하기 위해 같은 피험자는 계속 동일한 측정자가 두께를 측정하였다. 체 밀도는 4부위의 피하 두께와 체 지방 비율로부터 계산식에 따라 계산하였다(23).

2.7. 분석방법

혈장의 총 콜레스테롤 농도와 중성지방 농도는 효소에 의한 비색법으로 측정하였다(Boehringer- Mannheim Cholesterol/HP)(24). HDL-콜레스테롤 함량은 phosphotungstic acid과 magnesium chloride로 침전시켜 분리해 내었고, 효소에 의한 비색법으로 측정하였다. LDL-콜레스테롤은 Friedewald식(25)에 따라 계산하였다. 매 시료는 2개의 혈장 분취액을 2번씩 표준액과 함께 반복 실험하였으며 60분동안 실온에서 방치한 후 490nm에서 측정하였다.

혈장의 아포 단백질 A-I과 아포 B의 농도는 정량용 시약(Bacon Assay System)으로 측정하였다(26,27). 지단백 (a)의 농도는 아포(a)에 특이적인 항체와 전체 지단백(a) 분자를 인식하는 peroxidase-conjugated 항체를 이용하여(Donner Lab.) ELISA로 분석하였다(28). LDL 피크입자 직경은 비변성 폴리아

크릴 아마이드겔 전기영동법으로 전체 혈장을 대상으로 측정하였다(29).

2.8. 결과처리

결과를 처리하기 전에 각 월경주기를 혈장 호르몬 농도에 따라 4개의 기간으로 구분하였다; 초기 여포기(월경주기 2일과 4일), 중기 여포기(7일과 9일), 배란기(배란 3일전, 1일전, 1일 후), 중기 황체기(배란 5일후, 7일 후, 9일 후). 만일 혈액수집이 해당 일에 행해지지 않은 경우에는 주변 일수로부터 외삽하여 분석하였다.

통계분석은 SAS 6.12로 실시하였다(30). 식이가 신체 계측과 영양성분 섭취량에 미치는 효과를 분산분석(ANOVA)으로 분석하였다. 월경주기별 기간과 식이종류에 따른 교호작용이 유의차가 없었으므로 3종의 실험식이를 통합하여 월경주기가 혈장 지질 조성에 미치는 영향을 평가하였다. 실험식이가 혈장 지질 농도에 미치는 영향은 각 월경주기 기간별로 분산이 동일하지 않았기 때문에 각 월경주기 단계별로 구분하여 조사하였다. 실험식이가 혈장의 아포지단백 A-I, 지단백(a) 농도와 LDL 피크입자 크기에 미치는 영향은 중기황체기에서 분석하였다. 분산분석 후 다중비교는 Tuckey 법을 이용하였다. 결과는 평균±SD, 혹은 ±SE로 표현하였다. 빠진 계측치가 있을 경우는 Least-square mean으로 표현하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의적인 것으로 판단하였다.

3. 결 과

20명의 여성을 대상으로 실험을 시작하였으나 필요한 과정을 따르기 어려운 6명이 그만두고 14명이 전체 실험을 완료하였다. 14명 중 한명은 고 콜레스테롤(총 콜레스테롤 6.29mmol/L, 243mg/dL)이었으므로 지질 분석 전에 제외시켰다. 최종적으로 남게 된 13명의 피험자들의 실험 전 임상수치는 표 1과 같다.

생식 호르몬 결과를 검토한 결과, 한 명의 피험자가 저 이소플라본 식이와 고 이소플라본 식이에서 3

표 1. 실험에 참여한 대상자의 사전 임상수치[1]

연령(세)	26.3±4.8
몸무게(kg)	64.0±7.2
체질량계수(BMI, kg/m^2)	22.8±1.8
체지방 비율(%)[2]	28.8±5.0
생리주기(일)[3]	30.1±2.7
혈장 지질(mmol/L)	
총 콜레스테롤	3.87±0.67(149.5±25.9)[4]
HDL-콜레스테롤	1.20±0.28(46.2±10.9)
LDL-콜레스테롤	2.32±0.56(89.7±21.6)
중성지방	0.77±0.41(67.9±35.9)
총 콜레스테롤 : HDL-콜레스테롤	3.4±0.9
LDL- 콜레스테롤 : HDL- 콜레스테롤	2.1±0.8

[1] 평균±SD; n=13

[2] 피하두께 측정법으로 측정

[3] 실험 시작직전의 6개월간 평균 생리주기

[4] 괄호안 수치는 mg/dL

번의 월경주기 동안 배란이 일어나지 않는 것으로 나타났다. 따라서 배란이 일어나지 않은 2번의 기간 동안 배란기와 중기 황체기의 결과를 결과분석에서 제외시켰다.

실험식이 제공 순서에 따른 영향이 없었기 때문에 실험 식이만 구분하여 결과를 표기하였다. 지질 농도를 측정하기 전에 피험자가 대두 분말을 섭취하는 일수는 대조군 60.2±12.0일, 저 이소플라본 식이 58.0±7.2일, 고 이소플라본 식이 60.1±8.7일인 것으로 측정되었다.

3.1. 신체계측 및 식이

실험식이가 체중, 체질량계수, 체지방 퍼센트에 미치는 영향은 유의적인 차이가 없었다. 실험식이가 일일 열량, 영양성분, 식이섬유 섭취량에 미치는 효과도 유의성이 없었다(표 2). 그러나 피험자들은 실험 전 기록한 식이와 비교해 볼 때 실험기간 동안 유의적으로 더 많은 단백질을($P<0.001$) 섭취하였으며, 식이섬유 섭취량이 실험 전보다 유의적으로 적었다($P<0.001$).

3.2. 월경주기가 혈장의 지질 조성에 미치는 영향

표 3에 나타낸 바와 같이 총 콜레스테롤($P<0.001$), HDL-콜레스테롤($P<0.005$), LDL-콜레스테롤($P<0.0005$), HDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤의 비율($P<0.001$), HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비율($P<0.001$)이 월경주기에 따라 유의적으로 영향받았다. 특히 HDL-콜레스테롤은 배란기 동안 최고치였으며 반면, 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤은 배란기와 중기황체기 동안 감소되었다. 이에 따라 HDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비율이 배란기와 중기 황체기 동안에 매우 유익한 비율로 존재하였다. 중성지방의 경우 유의적인 변화가 발견되지 않았다.

표 2. 실험식이의 일일 열량, 영양성분 및 식이섬유량[1]

	실험전	대조군	저 이소플라본 식이	고 이소플라본 식이
열량				
(MJ)	8.46±0.51	9.53±0.31	9.25±0.31	9.27±0.30
(kcal)	2021±122	2277±75	2275±74	2216±72
단백질(g)	69.5±5.9[2]	115.0±4.0	114.0±4.0	117.7±3.8
탄수화물(g)	278.8±16.4	294.2±9.1	296.9±8.9	291.3±8.7
총 지질(g)	73.8±5.6	75.8±3.1	73.7±3.0	67.4±2.9
SFA(g)	26.0±2.3	23.7±1.2	23.7±1.2	21.2±1.1
PUFA(g)	12.0±2.2	12.4±0.9	13.0±0.9	11.0±0.9
MUFA(g)	21.2±2.2	20.0±1.3	17.4±1.3	15.8±1.2
콜레스테롤(mg)	200.2±31.5	194.3±19.7	238.5±19.4	181.8±18.9
식이섬유(g)	11.06±0.9[2]	8.8±0.4	8.9±0.4	8.1±0.4

[1] LSM±SE, SFA, 포화지방산; PUFA, 다가불포화지방산; MUFA, 단일불포화지방산

[2] 실험 식이 공급기간과 유의적으로 차이남, $P<0.001$

표 3. 생리주기가 혈장의 지질농도에 미치는 영향[1]

	초기 여포기	중기 여포기	배란기	중기 황체기
총 콜레스테롤(mmol/L)	3.72±0.03[2,a]	3.83±0.03[b]	3.71±0.03[b]	3.64±0.03[a]
	(143.8±1.1)	(147.9±1.1)	(143.6±1.2)	(140.9±1.2)
HDL-콜레스테롤(mmol/L)	1.17±0.01[a]	1.21±0.01[a b]	1.24±0.01[b]	1.18±0.01[a]
	(45.2±0.5)	(46.6±0.5)	(47.8±0.5)	(45.8±0.5)
LDL-콜레스테롤(mmol/L)	2.26±0.03[a b]	2.30±0.03[a]	2.18±0.03[b c]	2.15±0.03[c]
	(87.2±1.0)	(88.9±1.0)	(84.4±1.0)	(83.2±1.0)
중성지방(mmol/L)	0.64±0.02	0.70±0.02	0.64±0.2	0.67±0.02
	(56.9±1.6)	(61.9±1.6)	(56.3±1.6)	(59.6±1.6)
총 콜레스테롤 : HDL-콜레스테롤	3.25±0.03[a]	3.25±0.03[a]	3.08±0.03[b]	3.17±0.03[a b]
LDL-콜레스테롤 : HDL-콜레스테롤	1.99±0.03[a]	1.68±0.03[a]	1.83±0.03[b]	1.89±0.03[a b]

[1] LSM±SE ; 같은 행에서 위 첨자가 다른 수치는 유의적으로 차이가 남. P<0.05

[2] 괄호안 수치는 mg/dL

3.3. 대두 이소플라본 섭취가 혈장의 지질 농도에 미치는 영향

월경주기의 기간별 효과 때문에 대두 이소플라본이 지질농도에 미치는 영향은 기간별로 동일 기간 안에서만 비교하였다(표 4). 대조군과 비교했을 때 고 이소플라본 식이는 LDL-콜레스테롤을 유의적으로 감소시켰는데, 중기여포기에 7.6%, 배란기에 10.0%가 각각 감소되었다(P<0.02). 다른 기간에서도 이소플라본 섭취가 증가될수록 LDL-콜레스테롤 함량이 감소되는 경향을 나타내었다. 이소플라본 섭취가 총 콜레스테롤이나 HDL-콜레스테롤에는 유의적인 영향이 없었지만, 주기 4 기간 모두에서 이소플라본 섭취가 증가할수록 총 콜레스테롤 함량이 감소되는 경향을 나타내었으며 중기 황체기와 배란기에서 이소플라본 섭취가 증가할수록 HDL-콜레스테롤 함량이 증가하는 경향이었다. 이소플라본 섭취는 중성지방 농도에 유의적인 영향을 나타내지 못하였다.

대조군과 비교했을 때, 고 이소플라본 식이는 HDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤의 비율을 배란기에서 10.2% 까지 낮추었으며(P<0.002) LDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤의 비율을 13.8% 까지 낮추었다(P<0.002). 또한 다른 3 기간에서도 비율이 낮아지는 경향을 나타냈다. 이소플라본 섭취는 중기황체기에 측정한 아포지단백 A-I, 지단백(a) 농도와 LDL 피크입자 크기에 유의적인 효과를 나타내지 못하였다(표 5).

4. 고 찰

본 연구의 목적은 대두 이소플라본이 폐경전 여성의 혈장의 지질 농도에 미치는 영향을 연구하는 것이다. 이 연구는 몇가지 중요한 점에서 기존의 연구들과 다르다. 본 실험의 대상자는 건강하고 자유롭게 생활하는, 정상적인 콜레스테롤 수치를 가진 폐경전 여성들이다. 실험식이는 개인의 체중에 따라 3수준의 이소플라본을 공급하도록 제공되었으며, 대두 단백추출물이 평상식이의 단백질 전체를 대체한 것이

표 4. 대두 이소플라본의 섭취가 혈장의 지질 농도에 미치는 영향[1]

	대조군	저 이소플라본 식이	고 이소플라본 식이
총 콜레스테롤(mmol/L)			
초기 여포기	3.76±0.05(145.1±3.0)[2]	3.75±0.08(144.3±2.9)	3.64±0.08(140.6±2.9)
중기여포기	3.91±0.06(151.0±2.2)	3.84±0.06(148.2±2.2)	3.74±0.06(144.5±2.2)
배란기	3.85±0.07(148.7±2.7)	3.79±0.08(146.3±2.9)	3.60±0.08(139.1±2.9)
중기 황체기	3.76±0.05(145.1±2.0)	3.63±0.06(140.2±2.2)	3.63±0.06(140.3±2.2)
HDL-콜레스테롤(mmol/L)			
초기 여포기	1.16±0.04(44.8±1.6)	1.18±0.04(45.5±1.5)	1.16±0.04(44.9±1.5)
중기여포기	1.19±0.03(46.1±1.3)	1.21±0.03(46.6±1.3)	1.23±0.04(47.3±1.3)
배란기	1.23±0.03(47.3±1.0)	1.26±0.03(45.9±1.1)	1.26±0.03(46.3±1.1)
중기 황체기	1.20±0.03(46.4±1.0)	1.19±0.03(45.9±1.1)	1.20±0.03(46.3±1.1)
LDL-콜레스테롤(mmol/L)			
초기 여포기	2.31±0.06(89.2±2.4)	2.26±0.06(87.4±2.2)	2.18±0.06(84.0±2.2)
중기여포기	2.38±0.04(91.7±1.5)[a]	2.34±0.04(90.2±1.5)[a]	2.20±0.04(84.9±1.5)[b]
배란기	2.30±0.05(88.7±1.9)[a]	2.25±0.05(86.8±2.0)[a]	2.07±0.05(79.8±2.0)[b]
중기 황체기	2.26±0.04(87.3±1.7)	2.13±0.05(82.1±1.8)	2.12±0.05(81.8±1.8)
중성지방(mmol/L)			
초기 여포기	0.63±0.04(55.7±3.9)	0.64±0.04(56.9±3.7)	0.66±0.04(58.1±3.7)
중기여포기	0.75±0.04(66.4±3.3)	0.65±0.04(57.6±3.3)	0.70±0.04(61.9±3.3)
배란기	0.71±0.04(62.9±3.5)	0.61±0.04(54.3±3.8)	0.59±0.04(52.4±3.8)
중기 황체기	0.65±0.03(57.1±2.8)	0.69±0.04(61.2±3.1)	0.69±0.04(60.9±3.1)
총 콜레스테롤 : HDL-콜레스테롤			
초기 여포기	3.27±0.08	3.26±0.08	3.23±0.08
중기여포기	3.36±0.07	3.25±0.07	3.15±0.07
배란기	3.24±0.05[a]	3.07±0.06[a,b]	2.91±0.06[b]
중기 황체기	3.24±0.07	3.14±0.08	3.11±0.08
LDL-콜레스테롤 : HDL-콜레스테롤			
초기 여포기	2.01±0.08	2.00±0.07	1.96±0.07
중기여포기	2.05±0.06	2.00±0.06	1.87±0.06
배란기	1.96±0.04[a]	1.84±0.05[a,b]	1.69±0.05[b]
중기 황체기	1.98±0.06	1.85±0.07	1.83±0.07

[1] LSM±SE ; 같은 행에서 위 첨자가 다른 수치는 유의적으로 차이가 남. $P<0.05$

[2] 괄호안 수치는 mg/dL

표 5. 대두 이소플라본 섭취가 혈장의 LDL 피크입자 크기와 지단백(a), 아포지단백 A-I, 아포지단백 B 농도에 미치는 영향[1]

	대조군	저 이소플라본 식이	고 이소플라본 식이
LDL 피크입자 크기(nm)	27.48±0.07	27.71±0.07	27.51±0.07
지단백(a)(μmol/L)	0.52±0.02	0.54±0.02	0.51±0.02
	(14.64±0.58)[2]	(15.16±0.63)	(14.59±0.63)
아포지단백 A-I(g/L)	1.02±0.02	1.02±0.02	1.02±0.02
아포지단백 B(g/L)	0.63±0.01	0.63±0.01	0.62±0.01

[1] LSM±SE

[2] 괄호안 수치는 mg/dL

아니었다. 피험자들은 지질 측정을 하기 전에 2번의 생리주기 동안 실험식이를 섭취하였다. 혈액은 3번째 월경주기 전체동안 매 2일마다 채혈되었으며, 월경주기는 생식호르몬 농도를 분석하여 관리되었고, 비배란주기는 배제시켰다.

예상했던 대로 지질조성은 월경주기에 따라 변화되었다. 이러한 주기별 변화를 보고한 많은 연구들은 서로 혼동되는 결과를 보고하고 있는데 이는 부분적으로는 실험계획과 주기의 단계 판정이 다르기 때문이다(31-37). 그럼에도 불구하고, 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 배란 전에 증가하고 배란시 HDL-콜레스테롤이 증가하며, HDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비율이 배란기와 중기황체기 동안에 매우 유익한 비율로 존재한다는 본 연구의 결과는 배란 일을 정확히 판단하여 수행한 다른 연구들과 일치한다(34-37). 이와 같은 월경주기에 따른 변화는 성 스테로이드 호르몬에서의 변화와 직접적으로 관련이 있는 것 같다. 성 스테로이드 호르몬은 많은 기작을 통해 지질 대사에 직접적인 변화를 일으킬 수 있다. 그 기작에는 간의 리파아제 활성과 아포단백질 유전자의 발현에 영향을 미치거나(38), 담즙 콜레스테롤 분비(39)를 월경주기별로 변화시키거나 혈장의 양 변화(40), 프로게스트론 등 스테로이드 합성에 필요한 콜레스테롤 요구량을 변화시키는 것(41)을 들 수 있다. 원인에 관계없이 이 결과들은 폐경전 여성을 대상으로 지질 농도의 작은 변화(<5%)를 밝히는 연구에서는 월경주기에 대한 고려가 중요하다는 것을 나타낸다.

본 연구는 체계적으로 판정한 월경주기 동안 혈장 지질의 농도에 이소플라본 섭취가 미치는 영향을 다룬 최초의 연구이다. 본 연구는 일일 129mg의 이소플라본을 포함한 대두단백추출물의 섭취로 중기 여포기와 배란기 동안에 LDL-콜레스테롤이 8-10% 유의적으로 감소하였다는 것을 밝혔다. 4단계의 모든 월경주기에 총 콜레스테롤이 낮아지고 초기여포기와 중기황체기에 LDL-콜레스테롤이 감소하는 경향도 나타났다. HDL-콜레스테롤에 대한 총 콜레스테롤 및 HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비율의 변화가 총 콜레스테롤이나 LDL-콜레스테롤 경우와 동일하게 나타났다. 이소플라본 섭취는 주기의 모든 단계에서 위의 비율들을 낮추었으며 배란기에서는 통계적인 유의성도 나타났다. 통계적으로 유의적인 결과가 129mg이소플라본/일의 고농도에서만 나타났지만 대조군과 고농도군의 사이인 65mg/일의 결과도 섭취에 인한 효과가 있다고 할 수 있다. HDL-콜레스테롤은 농도가 증가되는 경향이었으나 유의성은 없었다.

이들 결과는 원숭이 등 동물에게 이소플라본 섭취 효과를 실험하여 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤

이 감소되고, HDL-콜레스테롤이 증가하였다고 보고한 Anthony등(3,14,16)과 Honore 등(17)의 결과와도 일치한다. 본 연구결과는 또한 이소플라본이 없는 대두단백추출물과 비교하여 이소플라본을 포함한 대두단백추출물을 섭취한 남성과 여성의 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤이 감소되었다는 최근의 보고와도 일치한다(18), 그러나 이 연구는 고콜레스테롤 피험자를 대상으로 하였으며 월경주기에 대한 조정이 없었고, 폐경전 여성을 별도로 구분하여 분석한 데이터에서는 대두의 효과가 나타나지 않았다. 남성과 폐경후의 여성을 대상으로 하여 이소플라본 정제를 공급한 연구에서는 지질에 유의적인 효과가 나타나지 않았다(19,20).

3종류의 실험식이 기간 중에 영양섭취량에 유의적인 차이가 없었지만 지방과 콜레스테롤 섭취량에도 유의차가 없다는 사실에 주목해야 한다. Key 등은(42) 이소플라본 섭취로 총 콜레스테롤 농도가 20% 차이가 난다고 예측하였다. 그러나 Key 등의 예측 공식은 남성들로부터 수집한 자료로 계산된 것이며 여성에게서 나타나는 변화 특히 월경주기에 걸쳐서의 변화(42,43)를 반영한 것이 아니라는 것을 감안해야 한다.

관상 동맥 질환의 위험률을 낮추는 데는 혈장 지질 외에도 아포 단백질 A-I 농도가 증가하고, 아포 B와 지단백(a)의 농도가 감소되고, LDL 피크입자의 직경이 증가되는 것이 관련이 있다(44-46). 본 실험에서 이소플라본이 이들의 수치에 유의적인 효과를 나타내지 못했다는 것은 다른 연구들과도 일치한다(17, 20, 47), 다른 한 연구에서만 매우 고농도의 이소플라본을 원숭이 암컷에 투여했을 때 아포 A-I농도가 증가하고 아포B와 지단백 (a)는 감소하였으며 LDL-분자량이 감소되었다고 보고한 바 있다(14).

실험계획과 관련된 몇 가지 사실에서 본 연구는 기존에 발표된 결과들과 차이가 있다. 첫 번째는 피험여성이 원래의 평상시대로 생활하는 crossover design을 사용하였다는 것이다. 지질 농도가 유의적인 차이가 없었다고 보고한 일부 연구들은(20,48) 이러한 실험계획을 사용하지 않았다. 이소플라본 대사에서의 차이와(48-50) 식이에 따른 지질반응에서(51,52) 피험자마다의 편차가 매우 큰 것이 실험에서 식이의 실제 효과를 상쇄시켰다고 할 수 있다.

두 번째는 이소플라본 형태와 투여량이 결과에 영향을 준다는 것이다. 피험자들은 대두단백추출물 중의 한 성분으로서 이소플라본을 섭취하였으며, 단백질 추출물을 알콜 추출하여 이소플라본 이외에 지질대사에 영향을 줄 수 있는 성분들을 제거시키는 것이 가능하였다(2). 이 실험에 사용된 이소플라본 투여량은 아시아인의 평상식이에서 섭취하는 량으로 보고된 함량 범위(53)에 들어가도록 선정하였으나, 최근의 보고에 의하면 전에 보고된 양보다 더 적은 20-50mg 이소플라본/일이 평상시 이소플라본 섭취량이라고 한다(54). 그러므로 본 실험의 저 이소플라본 식이가 현재 아시아인의 섭취량 상한선이고 고이소플라본 식이는 매우 높은 수준이라고 하겠다.

세 번째는 기본식이가 매우 중요한 요인이라는 것이다. 원숭이를 대상으로 한 연구에서(14,16,17) 약하거나 중간의 동맥아테롬 발생성 식이를 사용하면 지질이 크게 변화된다고 보고하고 있다. 본 연구에서 피험자는 지방으로부터 약 30%의 열량을 섭취하고 240mg/일 이하의 콜레스테롤을 섭취하였는데 이는 국립콜레스테롤 프로그램에서 추천하는 것과 유사한 것이었다(55).

네 번째는 배란을 판정하고 생식 호르몬 농도에 따라 각 개인별 월경주기를 4기간으로 구분함으로서 월경주기 단계를 잘 고려했다는 점이다. 마지막으로는 대부분의 실험이 고콜레스테롤 피험자를 대상으로 대두의 섭취에 따른 지질 저하효과를 규명한 것(6,8)과 달리 본 실험은 정상 콜레스테롤치의 대상자였다는 점이다. 총 콜레스테롤 농도가 3.87±0.67mmol/L (150±26 mg/dL)인 그룹에서 적은 변화량이지만 유의적인 변화를 발견했다는 사실이 흥미롭다.

대두 이소플라본이 정상 콜레스테롤 치의 폐경전 여성에게서 LDL-콜레스테롤을 저하시킨다는 것을 밝힌 것은 이 연구가 처음이다. 고농도의 이소플라

본을 섭취하였지만 지질 농도의 변화량은 적었으며 이 적은 변화가 정상콜레스테롤치를 가지는 건강하고 젊은 여성에게 생리적 이익을 제공할 수 있을지는 불확실하다. 그러나, 일생동안 본 연구에서 관찰된 작은 효과가, 지질이외의 다른 면에서의 효과와 함께 작용하여(3,19,56), 정상 콜레스테롤치의 여성이라 할지라도 동맥경화의 진행을 늦추고, 심혈관 질환 위험률을 낮추는 것은 가능할 것이다.

■ 요 약

출처: ***Am J Clin Nutri*** 2000; 71 (1462-1469)에 게재된 내용을 번역한 것입니다.

배경 : 대두의 섭취가 고 콜레스테롤 혈증인 피험자의 혈장 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 감소시킨다는 것은 잘 알려져 있다. 그러나 이 역할을 발휘하는 대두의 성분과 정상적인 콜레스테롤 대상자에게 미치는 효과는 불확실하게 남아있다.

목적: 대두 이소플라본의 섭취가 혈장 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, , 중성지방, apo-지단백 A-I, apo-지단백 B 및 지단백(a) 농도에 미치는 효과와 LDL 피크 입자 직경에 미치는 영향을 정상 콜레스테롤 치의 폐경전 일반 여성을 대상으로 실험하였다.

실험계획 : 30명의 건강하고, 정상콜레스테롤 치이며, 정상 생활을 하는, 폐경전 여성 지원자를 실험에 참여시켰다. 각 대상자는 평상시대로 행동하였다. 대두단백추출물로 제공된 세그룹의 이소플라본 식이(대조 : 10.0±1.1: 저농도 64.7±9.4: 고농도 : 128.7±15.7 mg/일)를 3번의 월경주기 동안 섭취시켰다. 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방은 월경주기 전체 동안 측정하였다. apo-지단백 A-I, apo-지단백 B, 지단백(a), LDL 피크 입자 직경은 중기황체기 단계에 측정하였다.

결과 : 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 농도는 월경주기 단계에 따라 유의적으로 변화되었다(P<0.005). 주기의 특정 단계에서 고이소플라본 식이는 LDL-콜레스테롤을 7.6 10.0% 감소시켰고(P<0.05), HDL-콜레스테롤에 대한 총-콜레스테롤의 비율을 10.2% 감소시켰으며(P<0.005), HDL-콜레스테롤에 대한 LDL-콜레스테롤의 비율을 13.8% 감소시켰다(P<0.002).

결론: 이소플라본은 정상 콜레스테롤치의 폐경전 여성의 월경주기에서 지질 조성을 개선시켰다. 적은 량의 효과이지만, 이 효과는 다년간 대두를 섭취해 온 건강한 사람에게서 관상 심장질환 발병의 위험을 낮추는데 기여할 수 있을 것이다.

5. 참고문헌

1. American Heart Association. 1998 Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 1997.
2. Balmir F, Stack R, Feffrey E, et al. An extract of soy flour influences serum cholesterol and thyroid hormomes in rats and gamsters. F Nutr 1996;126: 3046-53.
3. Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD. Soy proteinversus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2524-31.
4. Tovar-Palacio C, Potter SM, Hafermann JC, Shay NF. Intake of soy protein and soy protein extracts influences lipid metabolism and hepatic gene expression in gerbils. J.

Nutr 1998;128:839-42.

5. Sirtori CR, Zucchi-Dentone C, Sirtori M, et al. Cholesterol-lowering and HDL-raising properties of lecithinated soy proteins in type Il hyperlipidemic patients. Ann Nutr Metab 1985;29: 348-57.
6. Carroll KK. Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. J Am Diet Assoc 1991;91:820-7.
7. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Am J Clin Nutr 1994;60:333-40.
8. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995;333:276-82.
9. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW JR. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998;68(suppl):1375S-9S.
10. Potter SM. Soy protein and serum lipids. Curr Opin Lipidol 1996;7:260-4.
11. Wong WW, Smith EO, Stuff JE, Hachey DL, Heird WC, Pownell HJ. Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholes-terolemic and hypercholes-terolemic men. Am J Clin Nutr 1998;68(suppl):1385S-9S.
12. Giovannetti PM, Carroll KK, Wolfe BM. Constancy of fasting serum cholesterol of healthy young women upon substitution of soy protein isolate for meat and dairy protein in medium and low fat diets. Nutr Res 1986;6:609-18.
13. Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soy-abean products. Br Med J 1995;74:587-601.
14. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. J Nutr 1996;126:43-50.
15. Kirk EA, Sugherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. J Nutr 1998;128:954-9.
16. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL. Plant and mammalian estrogen effects on plasma lipids of female monkeys. Circulation 1994;90: I-235(abstr).
17. Honore EK, Winniams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosc-lerotic female macaques. Fertil Steril 1997;67:148-54.
18. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. 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 1999;159:2070-6.
19. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:

3392-8.

20. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supple-mentation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid conentrations: a randomized controlled trial in humans. J Nutr 1998;128:728-32.
21. Duncan AM, Merz Be, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer Ms. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:192-7.
22. Wang HJ, Murphy PA. Isoflavone content in commercial soybean foods. J Agric Food Chem 1994;42:1666-73.
23. Durnin JVGA, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16 to 72 years. Br J Nutr 1974;32:77-97.
24. Carr TP, Andresen CJ, Rudel LL. Enzymatic detemination of triglyceride, free cholesterol, and total cholesterol in tissue lipid extracts. Clin Biochem 1993;26:39-42.
25. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-505.
26. Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of apolipoproteins A, AI, AII, and B in serum. Clin Chem 1986;32:957-61.
27. Smith SJ, Cooper GR, Henderson LO, et al. An international collaborative study on standardization of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1987;33-2240-9.
28. Tijssen P. Practice and theory of enzyme immunoassays. In:Burdon RH, van Knippenberg PH, ed. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology. Vol 15. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1985:345-7.
29. Krauss RM, Burke DJ. Identifocation of multiple subclasses of plasma low densigy lipoproteins in normal humans. J Lipid Res 1982;23:97-104.
30. SAS Institute, Inc. Statistical Analysis System, version 6.12.Cary, NC:SAS Institute, Inc, 1993.
31. Kim HJ, Kalkhoff RK. Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle. Metabolism 1979;28: 663-8.
32. Woods M, Schaefer EJ, Morrill A, et al. Effect of menstrual cycle phase on plasma lipids. J Clin Endocrinol Metab 1987;65:321-3.
33. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Desmarais JL, Davignon J, Kafrissen ME, Chapdelaine A. Cyclic fluctuations in human serum lipid and apolipoprotein levels during the normal menstrual cycle: comparison with changes occurring during oral contraceptive therapy. Metabolism 1991;40:849-54.
34. Schijf CP, van der Mooren MF, Doesburg WH, Thomas CM, Rolland R. Differences in serum lipids, lipoproteins, sex hormone binding globulin and testosterone between the follicular and the lutcal phase of the menstrual cycle. Acta

Endocrinol (Copenh) 1993;129: 30-3.

35. Lyons Wall PM, Choudhury N, Gerbrandy EA, Truswell AS. Increase of high-density lipoprotein cholesterol at ovulation in hcalthy women. Atherosclerosis 1994;105:171-8.
36. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, et al. Cyclical vaariation of plasma lipoprotein(a) during the menstrual cycle of normal women. Am J Physiol 1995;269-130-3.
37. Muesing RA, Forman MR, Graubard BI, et al. Cyclic changes in lipoprotein and apolipoprptein levels during the menstrual cycle in healthy premenopausal women on a controlled dict. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3599-603.
38. Tikkanen MJ. Sex hormones. In: Betteridge DJ. Illingworth DR, Shepherd J, eds. Lipoprpteins in health and disease. New-York: Oxford University Press, Inc, 1999:967-84.
39. Low-Beer TS. Nutrition and cholesterol gallstones. Proc Nutr Soc 1985;44: 27-34.
40. Cullinane EM, Yurgalevitch SM, Saritelli AL, Herbert PN, Thompson PD. Variations in plasma volume affect total and low -density lipoprotein cholesterol concentration during the menstrual cycle. Metabolism 1995;44:965-71.
41. Carr BR, MacDonald PC, Simpon ER. The role of lipoproteins in the regulation of progesterone secretion by the human corpus luteum. Fertil Steril 1982;38:303-11.
42. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the IV. Particular saturated fatty acids in the diet. Metabolism 1965;14:776-86.
43. Boyd NF, Cousins M, Beaton M, Kriukov V, Lockwood G, Tritchler D. Quantitative changes in dietary fat intake and serum cholesterol in women: results from arandomized, controlled trial. Am J Clin Nutr 1990;52:470-6.
44. Rader DJ, Hoeg JM, Brewer HB. Quantitation of plasma apolipoproteins in the primary and secondary prevention of coronary artery disease. Ann Intern Med 1994;120:1012-25.
45. Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-ustafasson K, et al. Lipoprotein (a) as a determinant of coronary heart disease in young women. Circulation 1997;95:29-34.
46. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein paticles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996;276:875-81.
47. Baum JA, Teng H. Erdman JW, et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density- lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998;68:45-51.
48. Gooderham MH, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ, A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects in plasma isoflavone concentraations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. J Nutr 1996;126:2000-6.
49. Axelson M, Sjovall J, Gustafsson BE,

Setchell KDR. Soya-a dietary source of the non-steroidal oestrogen equol in man and animals. J Endocrinol 1984;102:49-56.

50. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends on gut microflora in women. J Nutr 1995;125:2307-15.
51. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's report on nutrition and health. Washington, DC:US Government Printing Office, 1998.[DHHS(PHS)publication 88 50210.]
52. Katan MB Beynen AC. Characteristics of human hypo- and hyper-responders to dietary cholesterol. Am J eEpidemiol 1987;125:387-99.
53. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR, Barnes S. Genistin, daidzein, and their β-glycoside conjugates : antitumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. J Agric Food Chem 1993;41:1961-7.
54. Nagata C, Takatsuka 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;128:209-13.
55. Expent Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). Circulation 1994; 89:1329-45.
56. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis : potential mechanisms. Am J Clin Nutr 1998;68(suppl):1390S-3S.