

이소플라본의 유방암 항암효능에 대한 메타분석

권소진 · 송방호*

경북대학교 사범대학 생물교육과

Received: July 1, 2011 / Revised: July 25, 2011 / Accepted: July 26, 2011

Meta-Analysis for Effect of Dietary Isoflavones on Breast Density and Hot Flush Suppression. Kwon, So-Jeen and Bang-Ho Song*. Department of Biology Education, Teachers College, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea – For establishing the efficacy against breast cancer occurrence, women's mammographic breast density and hot flush remission related to pre and post-menopausal symptoms were selected as biomarkers. Meta analysis applied the final selection of 40 papers from Medline to assess the efficacy of isoflavone-rich soy or supplements versus placebo under randomized controlled trials. Interestingly, the exposure to the purified isoflavones was more effective than the exposure to the crude extract of soy isoflavones for hot flush suppression. The length and the amount of dosage dependency is the most appropriately suggested to be one year long with 50~100 mg/day of isoflavone-rich soy or supplements. Funnel plots was used to interpret the results, overall effect of isoflavones on breast density in post-menopausal women was revealed to be less effect [effect size: 0.062, 95% confidence interval (CI): 0.005 to 0.12], than that of pre-menopausal women (effect size: 0.101, CI: -0.003 to 0.205). The reason why breast density was found higher among the pre-menopausal than the post-menopausal women is that the phytoestrogens of dietary isoflavones were antagonized against estrogen by the basis of estrogen receptor binding affinity. Overall, the Meta analysis reported that isoflavone had limited influence on breast density by suppressing the expansion by only 2%, while it was more effective to suppressing the hot flush, showing a dramatic decrease of 23%.

Key words: Breast cancer, isoflavone, genistein, breast density, hot flushes, meta-analysis

유방암의 발생률은 아시아 여성이 서구 여성에 비해 현저히 낮음이 역학조사에서 확인되었다. 이는 아시아인들이 수천년동안 대두의 발효식품을 사용하여 왔음에 기인된 것으로 추정되고 있다. 왜냐하면 대두가 미국이나 유럽에서는 18세기 이후 경작되었으며, 보다 명확한 것은 서구로 이민 간 일본인의 경우 몇 세대만 지나면 서구의 대조군과 동일 수준으로 유방암 발생률이 증가한다는 점에서 암의 발병요인을 식이성 변화와 연관지어 유추하였기 때문이다. 특히 아시아 여성들의 낮은 유방암 발생빈도를 유전성, 섬유성 식이, 저지방 식품의 섭취 등에 기인시켰으나, 가장 주된 요인은 대두 이소플라본의 다량 섭취로 인하여 항 에스트로겐 성분의 다량 노출 때문인 것으로 예상하였다[76].

식이성 대두 또는 적클로버의 이소플라본 성분이 에스트로겐 결핍 증세를 수식, 보완할 수 있는지의 여부는 아직도 명확하게 입증되지 않았다. 더욱이 이소플라본의 효능에 대한 최근의 총설[11, 18, 30]에서 유방밀도의 감소효과나 폐경성 안면홍조의[41] 억제능에 대해서는 아직도 많은 의문

점이 제시되기 때문이다. 특히 이소플라본의 항암작용은 에스트로겐 또는 항에스트로겐으로서의 활성 이외에도 티로신 키나아제의 저해, 항산화활성, 퍼옥시좀 증식자의 조절인자와의 결합과 활성화, 스테로이드 생합성효소의 저해, 내츄럴 킬러세포의 기능 강화에 의한 T세포군의 활성화, 암전이의 저해 등의 활성과도 연관시켜 동양여성에서 호르몬 의존성 유방암이 낮은 이유를 설명하고 있다[5].

그러나 이러한 활성에도 불구하고 대두 이소플라본에의 과다노출이 유방암을 억제할 수 있는가의 여부는 아직도 명확하지 않다. 이소플라본은 다양한 약학적 성질로서 그 함량에 따라 유방암에 대한 예방 저해 효과가 다양하게 나타나지만, 실제 역학 조사에서 피토에스트로겐의 유방암 저해 효과는 불명확하다. 특히 그 효능면에서 유방암과의 상관관계가 전혀 없다, 약간 있다, 또는 아주 높다 등의 다양한 결과가 제시되어 왔다[69]. 이와 같이 수많은 관련 연구에도 불구하고 이소플라본이 실제의 화학요법제로, 항에스트로겐으로, 또는 단순한 건강식품을 지칭하는 생화학적 마커로서 그 작용성을 나타내는 것인지도 불명확하다. 다만 복용시점에서의 실험동물 또는 타깃 장기, 세포주의 에스트로겐 수용체(Estrogen Receptor, ER) α 또는 β 의 차등적 발현여부

*Corresponding author

Tel: +82-53-950-5913, Fax: +82-53-950-6809

E-mail: bhsong@knu.ac.kr

나 조건[51], 복용기간, 총복용량 및 1회 복용량, 복용빈도, 연령 또는 폐경 전 후에 따른 내인성 에스트로겐의 수준 등에 따라 이소플라본의 효능이 현저하게 다르게 나타났다. 특히 투여량에서 실제 자연식품의 섭취 시 얻어지는 생리학적 농도가 아니고 과다복용량에 의존하는 약리학적 농도에서 실험을 수행하였기 때문에 생리학적 농도와는 동 떨어진 생체반응으로 간주될 수도 있었다[64].

난소 적출 누드마우스에서 에스트로겐 감수성 유방암 세포가 제니스타인에 의해 생장이 자극되었다든가, 폐경기 유방암 환자의 약 2/3가 에스트로겐 감수성임을 감안할 때 유방암 환자 또는 고위험군은 대두식품이나 제니스타인 첨가제를 피해야 할 수도 있다. 그러나 이는 동양여성이 서양에 비하여 유방암의 발생빈도가 현저히 낮다는 역학적 측면에서 볼 때 논리적으로 설득력이 약하다. 또 *in vitro*에서 제니스타인은 유방암의 증식을 고농도(>10 mmol/L)에서는 억제하지만 저농도(<10 mmol/L)에서는 자극한다든가, 다량 섭취 조건하에서도 유방암 발생률이 억제된다 또는 그 효과가 미미하다는 상반된 결과가 도출되기도 하여 혼란이 가중되어 왔다[28]. 예를 들면 일본 여성 24,226명에게 이소플라본을 10년 이상 식이 섭취 시키면서 유방암과의 연관성을 추적한 바, 새로운 암환자가 144건이나 발생하였다. 이들을 혈장의 제니스타인 수준에 따라 계층화하였던 바, 제니스타인 풍부 식이와 유방암의 위험도 간에는 역상관계가 확인되었다[33]. 그러나 이식 유방암에 대한 *in vitro* 실험에서는 제니스타인이 유방암에 대하여 특이한 억제효과를 나타내지 않아 ER α ⁺, ER α ⁻ 세포주에 따른 세포증식의 자극성이 상반되게 나타났던바[63], 제니스타인의 ER β 와의 강한 친화력 때문에 ER α /ER β ⁺ 유방암에 대한 탁월한 효능이 보고되기도 하였다. 이와 같이 에스트로겐에 유사 화합물로서 이소플라본의 구조적 차이[64], 계층성 및 비계층성 ER에 대한 친화도 및 이소플라본의 종류에 따른 ER α 와 ER β 에의 상대적 결합친화도와 전사활성능[51], 유방암 환자 또는 공시 세포주의 에스트로겐 감수성 및 ER⁺ 또는 ER⁻의 선택적 발현 여부[45], 이소플라본 성분의 ER 선택성과 *in vitro* 및 *in vivo*에서의 효능의 차이[47] 등의 요인들이 직·간접적으로 관여하였기 때문에 이소플라본의 생리활성 및 그 약효능이 다양하게 표출되었을 것이다. 이러한 상반된 결과에 부가적으로 이소플라본의 종류 및 함량에 따른 차이도 가미되어서, 식이 섭취에 의해 유방암의 위험성이 실제로 낮아지는가의 여부는 그 해답에 복잡한 양상을 띄게 되었다. 이러한 문제점을 해결하고자 미연방에서는 최근 ‘유방암 4기 여성의 치료’, ‘유방암 위험군 여성 및 폐경 후 여성의 유방암 예방’ 등의 제하에 제니스타인의 효능을 검증하는 대형 프로젝트들이 새롭게 진행 중에 있다(<http://www.clinicaltrials.gov>).

본 연구에서는 이소플라본이 유방암의 발생을 실질적으로 억제하는 거의 여부를 보다 더 명확히 판정하고자 생체검정 마커로서 맘모그래피 분석에 의한 유방밀도의 차이와 안면

홍조현상의 심화도를 바이오 마커로 설정하여 유방암의 발생빈도를 망라적으로 해석하고자 메타분석을 시도하였다. 이는 유방의 밀도가 정상보다 높을 경우 3~6배 더 높게 나타나는 유방암의 발생률[7]이 이소플라본에 의해 억제될 수 있는지, 또는 유방암 회복 후 후유증으로 나타나는 안면홍조현상의 억제효능이 가능한지 등을 탐색하였다. 최근 15년간 유방암 항암활성의 *in vivo* 실험, 또는 역학조사 논문들을 중재논문으로 선정하여 산재된 연구 결과들을 종합 추출하였다. 유방밀도나 안면홍조현상의 이소플라본에 의한 억제 효능은 메타분석으로 그 ‘효과크기’를 산출, 비교함으로써 암의 예방, 또는 억제효과를 판정하였다.

재료 및 방법

연구의 설계

유방암 발생의 생체마커인 유방밀도와 안면홍조 현상을 분석의 주된 인자로 설정하였다. 유방암의 위험도를 예시하는 유방밀도와 폐경기 증상으로 흔히 나타나는 안면홍조현상의 심각성이 이소플라본에의 노출 시 그 억제효과가 있는지를 해석하였다. 즉 유방밀도와 안면홍조 현상을 이소플라본과 공통 키워드로 선정한 중재논문을 색인 선별하여 메타분석에 의한 효과크기의 산출 결과 얻어진 통계적 수치로 이소플라본의 유방암 항암 효능을 판정하였다.

분석 논문의 선정 방법

이소플라본이 유방암의 발생이나 암 회복환자 또는 폐경 후의 여성에서 흔히 나타나는 안면홍조현상의 발현에 미치는 연관성을 분석하고자 관련 논문을 수집, 통계분석 하였다. 분석대상 논문은 1995년 4월부터 2010년 9월까지 Medline에서 색인된 논문들로 ‘이소플라본과 유방밀도 (isoflavone and breast density)’, ‘이소플라본과 안면홍조 (isoflavone and hot flushes)’ 등의 검색어로 수집, 선정하였다. 그 결과 1차 수집된 251편의 중재논문 중 유방암의 발생에 미치는 이소플라본의 영향이 69편, 안면홍조의 심각성에 대한 효과가 182편으로 그 가운데 87편이 메타분석에 적용되었다. 선별과정에서 분석대상의 기준에 부합되지 않는 경우, 즉 실험군과 대조군의 구분이 명확하지 않거나 메타분석의 요건에 통계적 수치가 부적합 판정이 된 경우는 제외하였다. 본 메타분석에서의 도입된 중재 논문의 적합요건은 i) 폐경 전, 후 여성을 구분하여 설정한 중재연구, ii) 효과크기의 확인을 통한 실험연구, iii) 위약군을 설정한 중재연구 등이었으며 최종 42편이 선별되었다(Fig. 1).

이소플라본 효능의 메타분석

메타분석은 무작위 이중맹검법[32]으로 조정된, 병행그룹 연구를 통하여 수행되었다. 즉, 대두, 적 콜로버, 승마를 원료로 하여 정제된 이소플라본과 대두의 여러 가지 성분이 혼

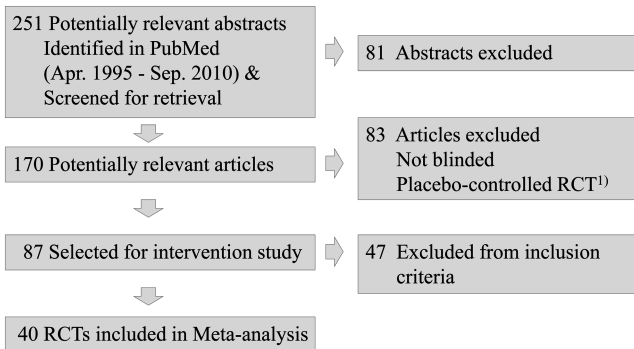


Fig. 1. Flowchart illustrating extraction processes of papers from search to inclusion. ¹⁾RCT: Randomized Control Trial.

제된 대두추출물을 중재 유형으로 설정하였다. 이들 중재 성분을 투여한 실험군에 대하여 위약군으로서는 비-이소플라본을 투여하였다. 유방밀도의 억제성은 유방영역, 밀집영역, 비밀집영역, 음영백분율 등을, 안면홍조 현상의 증감여부는 홍조의 심화도, 홍조의 발생빈도, 혈관질환 등을 종속변수로 설정하여 이소플라본의 효능을 판정하였다. 이소플라본의 복용량이나 복용기간, 폐경기 전과 후의 복용 시기 등의 요인에 대한 비교 효능도 검정하였다.

자료분석에서 효과크기의 측정 및 유의성 검정

실험군과 대조군 각각의 평균치의 차이를 대조군의 표준편차로 나눈 값을 '효과크기'로 산출하였으며 이것을 표준점수척도의 측면에서 실험군과 대조군의 평균치로 나타내었다 [25]. 선정된 논문에서 실험군과 대조군의 평균, 표준편차 및 그 대상자 수를 적용하여 통계치를 산출하였다. 산출된 효과크기는 대조군이 실험군보다 결과변수의 값이 큰 경우는 양의 값이었으며, 작은 경우는 음의 값으로 표출되었다. 산출된 효과크기의 유의성을 판정하기 위하여는 연구별 효과크기가 동일하다는 가설을 검정하는 U통계량 값을 산출하여 확인하였다. U계량 값은 자유도 1의 카이제곱 분포를 따랐다. 이를 뒷받침하기 위하여 효과 크기의 95% 신뢰구간을 설정하여 영(0)의 값의 포함 여부를 그림으로 도시하였다. 이 때 영향력이 클수록 신뢰구간이 영(0)의 값에서 멀리 떨어진 수치로 나타났으며, 평균효과가 유효하지 않을 경우는 영의 값이 포함되었다. 효과크기가 0.8 이상이면 큰 효과, 0.5 이상이면 중간 효과, 0.2 이상이면 작은 효과로 해석되었다[13].

동질성 효과크기의 판정법

메타분석 결과에서 얻어진 각각의 분석치에서 유도된 효과크기가 과연 동일한 모집단으로부터 추출된 것인가를 우선 판정 하였다. 동질성 검정을 위해서 Q통계량 값을 계산하였으며[27], 이 때 자유도는 k-1의 카이제곱 분포를 따랐다(k는 사례수). 만약 모집단이 동질인가에 대한 가설이 기

각되지 않았다면 모집단이 동질이다라는 결론을 내릴 수 있으며 모수효과모형(fixed effects model)을 적용시켰다. 이와 반대로 만약 동질성 검정에서 모집단이 동질인가에 대한 가설이 기각되었다면 모집단이 동질이지 않고 이질이었다라는 결론을 내리게 되었고 이때는 모수효과모형이 아닌 랜덤효과모형(random effects model)을 적용시켰다. 랜덤효과 모형은 효과크기의 산출 시 교정된 역변량 가중치를 사용하였으며, 이때 교정된 역변량 가중치의 값이 음수(-)일 경우에는 이 값을 0의 값으로 설정하고 환산하였다.

산출된 효과크기에 대한 신뢰성 검정

연구결과의 신뢰성을 확인하기 위해서 Fail-safe N(N_{fs})을 구하였다[62]. 연구결과를 종합하여 효과크기를 산출할 때 출판되지 않은 결과들에 기인된 편향(bias)은 배제하였다. 현재까지의 연구결과들로 산출된 효과크기가 출판되지 않은 결과들에 의해 연구의 효과가 유의하지 않을 경우에는 결론이 다르게 나타날 수도 있다. 즉, 메타분석의 결과로 종합된 효과가 일반적으로 유의한데, 이 결과에 대하여 그저 몇 편의 논문이 추가됨으로써 유의하지 않은 것으로 나타나거나 정반대의 결론이 나타날 수 있는지도 확인하였다. 이때 추가되는 논문수는 Fail-safe N으로 표시하였다.

추가되는 논문 수 N_{fs} 가 큰 경우에는 숨겨진 논문수가 많지 않으므로 메타분석에 의해 산출된 효과가 신뢰성을 가진 것으로 판정하였다. 그러나 만약 추가되는 논문수가 많거나 효과크기가 0.2보다 작아서 산출되지 않는 경우에는 작은 수의 논문을 추가함으로써 쉽게 다른 결과가 나타날 수도 있으므로 메타분석으로 산출된 효과크기는 신뢰성이 낮은 것으로 판정하였다. 따라서 N_{fs} 의 값이 클수록 산출된 효과크기의 신뢰도가 높은 것으로 메타분석 결과를 판정하였다.

결 과

분석대상 중재논문의 색인 및 선정

1995년 이후 Medline(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 색인된 유방밀도, 안면홍조현상과 이소플라본의 상관관계에 대한 논문은 251편이었으며, 유방밀도 69편, 안면홍조현상 182편이었다. 연구대상의 연도별 분포를 살펴보면, 1995~1999년에 40편, 2000~2004년에 113편, 2005~2010년에 98편으로 대다수의 연구가 2000년 이후에 급격히 증가하였다. 중재연구 87편, *in vitro* 및 *in vivo* 실험결과 18편, 총설 80편, 주제와 부합되지 않거나 역학적 연구 등을 포함한 기타 연구가 76편이었다. 87편의 중재연구 중에서 메타분석의 기준에 부합되는 논문은 40편으로서 유방밀도 10편, 안면홍조현상 30편이 최종적으로 선정되었다.

유방밀도에 관한 중재논문은 총 10건 가운데 중재유형으로서 정제 이소플라본을 투여한 경우가 8건, 대두 추출물이 2건이었다. 이소플라본 투여 시기가 폐경 후는 7건, 폐경 전

은 2건, 혼합된 경우가 1건이었다. 이소플라본 투여 기간이 6개월간은 1건, 1년간은 4건, 2년 이상은 5건이었다. 이소플라본에 노출시킨 결과 그 효능이 양성 2건, 음성 8건으로 거의 대부분이 음성으로 판정되었다. 양성으로 판정된 2편은 중재유형에서 정제 이소플라본과 대두 추출물이 각각 한편씩이었다(Table 1).

안면홍조의 증재논문 30편 가운데는 중재 유형으로서 정제 이소플라본이 11건, 대두 추출물이 19건이었으며 대부분 폐경 후 이소플라본을 투여하였다. 이소플라본 투여기간은 유방밀도 분석에 비해 훨씬 짧아서 3~4개월간이 20건이었으며, 6개월간 4건, 1년간 5건, 2년 이상 1건이었다. 그 결과 홍조의 감소효과에서 양성이 19건, 음성이 10건, 모호한

Table 1. Studies examining association between soy isoflavones intake and breast density repression.

Intervention types ¹⁾	Number age	Dosage (mg/day)	Duration (month)	Participants ²⁾	Breast density	Effi-cacy ⁵⁾	References
purified red clover	205 49~65 years	43.5 26 mg B ³⁾ 15 mg F 1 mg G 0.5 mg D	12	post ⁴⁾	not increased no menopausal symptoms	-	Atkinson (2004) [2]
purified black cohosh	74 50~70 years	40 Remifemin	6	post	not increased no adverse effects	-	Hirschberg <i>et al.</i> (2007) [29]
purified red clover	177 49~65	43.5 26 mg B 15 mg F 1 mg G 0.5 mg D	12	post	percent density reduced but slightly different from assess breast density	+	Kataoka <i>et al.</i> (2008) [37]
purified	389 (osteopenic)	54 G	24~36	post	not significantly changed bone mineral density increase no adverse effects	-	Marini <i>et al.</i> (2008) [46]
purified	34 35~46	100 (76 mg aglycones)	12	pre	not increased	-	Maskarinec <i>et al.</i> (2003) [48]
bean extract	220 40~46	25 180g soymilk 126g tofu 58g soy protein bar 31g " powder 23g roasted soy nuts	24 d	pre	not significantly changed no adverse effects	+	Maskarinec <i>et al.</i> (2004) [49]
purified	406 40~60	80~120	24	post	not modified	-	Maskarinec (2009) [50]
purified	395 45~65	70 50% D 30% G 20% G Phytosoya	36	post	not increased	-	Palacios <i>et al.</i> (2010) [37]
purified red clover	401 35~70	40 Promensil	36	Pre & post	not affected	-	Powles <i>et al.</i> (2008) [60]
bean extract	202 65~70	99 52 mg G 41 mg D 6 mg G Solae	12	post	not increased	-	Verheus (2008) [74]

¹⁾purified represents purified isoflavones from soy bean, alfalfa, black cohosh, etc., and bean extract represents crude extract of soy bean isoflavones.

²⁾isoflavone exposure to pre- and post-menopausal women.

³⁾mixed supplements with B(Biochanin A), G(Genistein), F(Formononetin), and D(daidzein).

⁴⁾not defined pre- and post-menopausal women when they were exposed to the isoflavones, but they were supposed to be post-menopausal.

⁵⁾represents '+' positive, and '-' negative.

Table 2. Studies examining association between soy isoflavones intake and risk of hot flushes severity.

Intervention types ¹⁾	Number age	Dosage (mg/day)	Duration (month)	Participants ²⁾	Hot flushes	Efficacy ³⁾	References
bean extract	104 45-62	76	3	post	reduced the frequency	++	Albertazzi <i>et al.</i> (1998) [1]
purified	51 45-65	40 Promensil	3	post	no significant difference	+	Baber <i>et al.</i> (1999) [3]
bean extract	27 40<	100	6	post	not effective	-	Balk <i>et al.</i> (2002) [4]
bean extract	114 omnivorous	-	12	post	alleviate symptoms	+	Brzezinski <i>et al.</i> (1997) [8]
bean extract	241 45-55	42-58	24	peri- post	no more effective	-	Burke <i>et al.</i> (2003) [10]
bean extract	60 40-60	90 Previna	4	post	effective therapy	+	Carmignani <i>et al.</i> (2010) [11]
bean extract	60 49-69	60	3	post	not relieve acute symptoms	+	Cheng <i>et al.</i> (2007) [12]
bean extract	75 -	6-12 50-75	3	post	decreased significantly dose-related effect	++	Colacurci <i>et al.</i> (2004) [14]
purified	90 47-57	54	12	post	positive effects	+	Crisafulli <i>et al.</i> (2004) [16]
purified	389 50-70	54	12	post	effective	+	D'Anna <i>et al.</i> (2007) [17]
bean extract	75 -	70	4	post	reduce frequency and relief	++	Faure <i>et al.</i> (2002) [21]
purified	180 40-65	80	6	post	superior efficacy	++	Ferrari (2009) [22]
purified	1,452 -	120	12	post	not reduce	-	Geller <i>et al.</i> (2009) [24]
bean extract	80 45-55	33.3	4	post	decreased	+	Han <i>et al.</i> (2002) [26]
purified	30 50-60	40	4	post	reduced	+	Jeri (2002) [35]
purified	147 38-60	40-60	3	post	potentially effective	+	Khaodliar (2008) [38]
purified	37 40-65	40-160 Promensil	3	post	no significant difference	-	Knight <i>et al.</i> (1999) [39]
bean extract	24 -	134.4	12	post	no significant difference	-	Knight <i>et al.</i> (2001) [40]
bean extract	94 50-75	118	3	post	no symptomatic relief	-	Kotsopoulos <i>et al.</i> (2000) [42]
bean extract	99 45-60	42 G & D	4	post	not significantly affected	+	Lewis <i>et al.</i> (2006) [44]
bean extract	58 30-70	-	3	post	decreased	+	Murkies <i>et al.</i> (1995) [52]
bean extract	50 -(Brazilian)	60	6	post	significantly superior	++	Nahas <i>et al.</i> (2004) [54]
purified	62 -	114	3	post	not alleviated (breast cancer patients)	-	Nikander <i>et al.</i> (2003) [56]
bean extract	62 45-60	72	6	post	no more effective	+	Penotti <i>et al.</i> (2003) [59]
bean extract	177 18-49	50	1	-	not alleviates (breast cancer survivors)	-	Quella <i>et al.</i> (2000) [61]
purified	252 45-60	57-82 Romostil, Promensil	3	post	not clinically effected	-	Tice <i>et al.</i> (2003) [68]
bean extract	177 (mean=55)	50 G & D	3	post	effective in reducing frequency & severity	+	Upmalis <i>et al.</i> (2000) [70]
purified	30 49-65	80 Promensil (red clover)	3	post	significant reduction	++	van de Weijer <i>et al.</i> (2002) [71]
bean extract	123 49-61	90	3	post	not alleviated	-	van Patten <i>et al.</i> (2002) [72]
bean extract	124 48-59	50	3	post	no significant effect	+	Verhoeven <i>et al.</i> (2005) [75]

¹⁾ purified represents purified isoflavones from soy bean, alfalfa, black cohosh, etc., and bean extract represents crude extract of soy bean isoflavones.

²⁾ isoflavone exposure to pre- and post-menopausal women.

³⁾ '++' excellent, '+' good, and '-' negative.

경우가 1건으로 양성 판정 정제 이소플라본을 투여한 경우가 많았다. 이들 각 중재논문에 대한 중재 유형, 대상 연령, 이소플라본의 복용량 및 복용기간, 폐경 전 후에서의 투여 시기, 효능 등에 대하여 Table 2로 정리하였다.

이소플라본의 포괄적 효능에 대한 효과크기 산출

분석대상에서 중재유형에 따른 논문 수는 정제 이소플라본 19편, 대두 추출물 21편이었으며 유방밀도의 억제성 분석이 안면홍조 완화성의 실험에 비해 그 효능이 더 약하게 나타났다. 이 때 그 효능은 대두 추출물보다 정제된 이소플라본에서 보다 더 강한 활성이 있음이 확인되었다.

이소플라본의 유방밀도 증감에 대한 효능 분석에서 모든 변인들이 가산된 포괄적인 효과크기를 산출하였다. 우선 그 효과크기에 대한 유의성을 검정하기 위해 교정된 역변량 가중치를 적용하여 U 통계량을 계산한 결과 p 값이 0.023이었다. 또 Q 통계량에서 p 값이 0.000이므로 실험군과 대조군을 추출하기 위한 모집단이 역시 동질이라는 귀무가설이 적용되지 않고 이질적임을 알 수 있었다. 따라서 모수효과모형이 아닌 랜덤효과모형이 적용되어 역변량 가중치를 교정 후 효과크기를 산출한 바 0.058로 나타났다. 즉 이소플라본이 유방밀도의 변화에 미치는 효능은 약하지만 분명히 있는 것으로 판정되었으나 그 효과크기가 0.2보다 작아서 N_{β} 의 값은 산출되지 않았기 때문에 유방밀도에 대한 전체의 효과크기에 대한 신뢰성은 추가되는 중재 논문 수에 의해 다소 영향을 받을 수 있는 것으로 해석되었다.

또 이소플라본이 안면홍조현상에 미치는 영향을 포괄적으로 분석한 바, Q 통계량에서 p 값이 0.000으로 모집단이 동질이다라는 귀무가설이 기각되었다. 따라서 모수효과모형이 아닌 랜덤효과모형이 적용되었다. 결과적으로 교정된 역변량 가중치를 사용하여 계산한 포괄적인 효과크기는 0.619이었다(Table 3).

이소플라본이 유방밀도의 억제력에 대한 효과를 표준정규분포 곡선 하에 나타내면, $z_{0.058}=0.52$ 이므로 실험군의 전체 평균치가 대조군에 비해 2% 정도 낮아졌음을 의미하였다(Fig. 2a). 즉 이소플라본 처리에 의해서 유방밀도가 2% 정도 감소되는 효과가 있었다. 그러나 안면홍조현상의 효능에 대한 효과크기는 0.619로서 $z_{0.619}=0.73$ 이므로 모든 중재에 대하여 실험군은 대조군에 비해 23% 정도 낮은 평균치를 나타내는 것으로 확인되었다(Fig. 2b). 즉 이소플라본의 처리구에서 안면홍조현상은 그 효과크기로 볼 때 23% 정도 억제된 것으로 판정되었다. 또한 $N_{\beta}=156$ 이므로 포괄적인 효과크기가 신뢰성이 인정되는 것으로 판정되었다. 이하 여러 가지 중재유형 및 종속변수에 대하여 동일 방법으로 메타분석을 시도하여 해석하였으나 효과크기를 표시한 그림의 제시를 생략하였다.

이 때 효과크기는 실험군의 평균치에서 대조군의 평균치를 제한 값을 대조군의 표준편차로 나눈 수치로 산출하였

다. Q 통계량 p 값이 0.05보다 적을 경우는 랜덤효과모형, 클 경우는 모수효과모형이 적용되었다. U 통계량 p 값이 0.05보다 적을 경우는 이소플라본의 효능이 실험군과 대조군에서 효과의 차이가 있는 것으로, 클 경우는 효과차이가 없는 것으로 판정되었다.

각 종속변수를 통합 시 중재유형별 이소플라본의 차등적 효능

중재유형으로 정제 이소플라본과 대두 추출물을 설정하여 이소플라본에의 노출 시 유방밀도 및 안면홍조 현상의 억제 효과를 검정하였다. 본 실험은 각 종속변수를 구분하지 않고 통합적으로 중재유형 각각에 대한 효과크기를 산출한 경우와 각 종속변수별로 두 가지 중재유형에 대한 차등적 효능을 비교한 경우를 대별하였다.

우선 각 종속변수를 구분하지 않고 통합적으로 중재유형 각각에 대한 효과크기를 산출한 경우이다. 유방밀도에 대한 효과크기를 산출하고자 정제 이소플라본과 대두 추출물을 중재유형으로 설정하여 Q 통계량의 p 값을 산출한 바, 각각 0.001, 0.000이므로 양자 모두 랜덤효과모형이 적용되었다. U 통계량 p 값이 정제 이소플라본은 0.711, 대두 추출물은 0.026이므로 전자는 복용효과가 없으나 후자는 있다고 판정되었다. 이 때 효과크기는 각각 0.018, 0.058이며, $z_{0.018}=0.51$, $z_{0.058}=0.52$ 이므로 실험군은 대조군에 비해 유방밀도가 각각 1%, 2% 정도 낮아졌음을 의미하였다.

또 안면홍조의 경우는 상기 각 중재 유형 모두에서 랜덤효과모형이 적용($Q(p)=0.000$)되었다. 결국 안면홍조현상 억제효과($U(p)=0.000$, 0.061)에서 전자는 효과의 차이가 인정되었으나, 후자는 효과에서 차이가 없는 것으로 판정되었다. 이 때 각각의 효과크기는 1.588, 0.062이었으며, $z_{1.588}=0.94$, $z_{0.062}=0.52$ 이었기 때문에 상기 중재 유형에 따라 안면홍조현상이 각각 44%, 2% 정도 억제된 것으로 판정되었다(Table 3).

각 종속변수별 및 중재유형별 이소플라본의 차등적 효능

중재유형 즉 정제 이소플라본과 대두 추출물 각각에 대한 단일 효과크기를 산출한 경우는 다음과 같다. 유방밀도의 억제를 위하여 정제 이소플라본을 복용 시 유방영역, 밀집영역, 음영백분율 등의 종속 변수들에 대한 효과크기는 각각 모수, 랜덤, 랜덤 등의 효과모형이 적용(Q 통계량 p 값이 각각 0.727, 0.003, 0.026)되어 각각 -0.184, -0.043, 0.114로 산출된 바, 유방영역과 밀집영역은 억제효과가 낮았지만 음영백분율은 강한 억제 효과가 나타났다. 그러나 $U(p)$ 가 각각 0.082, 0.684, 0.074이므로 이소플라본의 효능에는 어느 변수에서든 큰 차이가 없는 것으로 판정되었다. 그러나 대두 추출물 복용 시에는 유방영역, 밀집영역, 비밀집영역에 [$Q(p)$ 가 각각 0.998, 0.578, 0.398] 모두 모수효과모형이 적용된 바, 효과크기는 각각 -0.002, 0.089, -0.102로 나타나 유방영역이나 비밀집영역에서는 실험군의 유방밀도가 대조군보다

Table 3. Meta-analysis for isoflavone efficacy to breast density and hot flushes according to intervention criteria.

Factors	Subgroups	N	ES \bar{d}^1 (SD)	Q^2 (p)	U^{β} (p)	N_{fs}^4	Heterogeneity ⁵⁾	
overall	breast density	72	0.058	random	0.023	-	0.52, -2	
	hot flushes	74	0.619	random	0.000	156	0.73, -23	
intervention	breast density	purified	16	0.018	random	0.711	-	0.51, -1
		bean extract	56	0.058	random	0.026	-	0.52, -2
	hot flushes	purified	25	1.588	random	0.000	174	0.94, -44
		bean extract	49	0.062	random	0.061	-	0.52, -2
dependent variables	breast density	breast area	14	-0.027	fixed	0.491	-	0.49, +1
		dense area	20	0.085	fixed	0.048	-	0.53, -3
		non-dense area	14	-0.102	fixed	0.011	-	0.46, +4
		percent density	24	0.207	random	0.000	1	0.58, -8
	hot flushes	severity/intensity	9	0.069	random	0.352	-	0.53, -3
		occurrence frequency	56	0.528	random	0.000	92	0.70, -10
	vasomoter	9	-0.335	random	0.628	7	0.37, +23	
dosage	breast density	less than 50 mg	10	-0.045	fixed	0.38	-	-0.045, +2
		50~100 mg	40	0.092	random	0.013	-	0.092, -4
		100~150 mg	22	0.019	fixed	0.543	-	0.019, -1
	hot flushes	less than 50 mg	19	-0.103	random	0.132	-	-0.103, +4
		50~100 mg	40	1.003	random	0.000	161	1.003, -34
		100~150 mg	9	0.455	random	0.001	12	0.455, -18
	more than 150 mg	2	-0.052	fixed	0.855	-	-0.052, +2	
duration	breast density	1 year	50	0.076	random	0.049	-	0.076, -3
		2 years	22	0.041	fixed	0.139	-	0.041, -2
	hot flushes	below 1 year	56	0.213	random	0.032	4	0.213, -8
		1 year	12	3.144	random	0.001	177	3.144, -50
	2 years	6	-0.575	random	0.434	12	-0.575, +22	
intake	breast density	pre-menopausal	12	0.101	random	0.057	-	0.52, -2
		post-menopausal	50	0.062	fixed	0.034	-	0.54, -4
	hot flus.	post-menopausal	73	0.627	random	0.000	156	0.73, -23

¹⁾ \bar{d} =(average value of experimental group-average value of control group)/standard deviation of control group; calculation for effect size
²⁾ Q value; p<0.05: random effect type, p>0.05: fixed effect type.
³⁾ U value; p<0.05: effect differentiation positive. p>0.05: effect differentiation negative.
⁴⁾ N_{fs} (Fail-safe N); safety values
⁵⁾represents $Z_{0.058}=0.52, -2\%$.

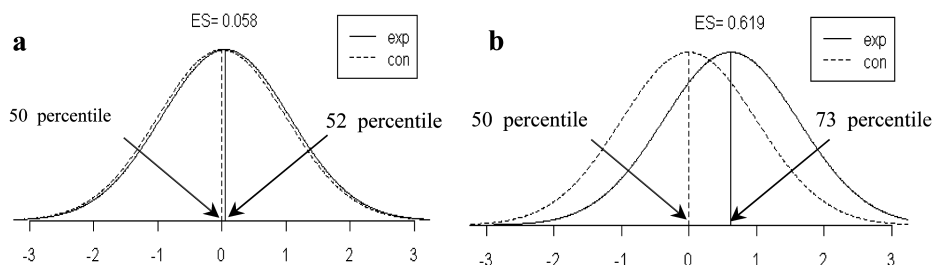


Fig. 2. Plot analysis of overall efficacy between isoflavone consumption and breast density (a) or hot flushes (b). Each graph represents effect size of isoflavone consumption (right) and control group (left). The value of Effect Size (ES) represents isoflavone efficacy of suppression to breast density and hot flushes. Isoflavone efficacy revealed more effectively to hot flushes than breast density.

높았으나 밀집영역은 낮았다. 말하자면 U 통계량 p 값으로 유추하건데 유방영역은(0.953) 억제효과가 없었으나, 밀집영역

과 비밀집영역은(0.014, 0.011) 있는 것으로 판정되었다. 반면, 음영백분율은 랜덤효과모형 [$Q(p)=0.000$]이 적용되어 0.23

으로 효과크기가 산출된 바, 실험군이 대조군보다 낮았지만 효과의 차이는 있는 것으로 판정되었다[U(p)=0.000].

동일한 방법으로 랜덤효과모형이 적용된 홍조 심화도, 발생빈도에 등에 대한 효과 크기는 각각 0.121, 0.916으로서 정제 이소플라본 투여에 의해 안면홍조현상이 억제되었다. U통계량 p값으로 유추하건데 전자(0.383)는 효과가 없었으나, 후자(0.009)는 있었다. 안면홍조 심화도에서는 모수효과모형을 적용, 그 효과크기(0.048)를 감안할 때 미미하게 억제되었지만 또한 U통계량 p값이 0.582이므로 효과가 극히 약하였다. 반면, 대두 이소플라본 복용 시에는 홍조의 발생빈도, 혈관질환에 대해서(Q통계량 p값이 각각 0.000) 랜덤효과모형을 적용한 바, 효과크기 분석에서(전자의 경우 0.289, 후자의 경우 -0.335) 홍조의 발생빈도는 억제되었지만 혈관질환은 높게 나타났다. U통계량 p값(각각 0.005, 0.628)이 전자는 억제되었으나, 후자는 억제되지 않았다(Table 4).

유방밀도 및 안면홍조의 종속변수별 이소플라본 비교 효능

각 종속변수별로 이소플라본의 효능을 중재 유형의 구분 없이 포괄적으로 분석한 경우는 다음과 같다. 유방밀도에 대한 효능을 산출시 유방영역, 비밀집영역, 밀집영역, 음영백분율 등으로 세분화하여 각 종속 변수별로 그 효과크기를 산출하였던 바 각각 -0.027, -0.102, 0.085, 0.207이었다. 따라서 전자부터 $z_{-0.027}=0.49$, $z_{-0.102}=0.46$, $z_{0.085}=0.53$, $z_{0.207}=0.58$ 이므로 유방영역, 비밀집영역은 실험군이 대조군에 비해 각각 1%, 4% 정도 평균값이 높아졌으나 밀집영역, 음영백분율은 각각 3%, 8% 정도 낮아졌음을 의미하였다. 결과적으로 이소플라본의 섭취 시 유방영역이나 비밀집영역은 실험군에서 대조군에 비해 억제되지 않았지만, 밀집영역이나

음영백분율은 억제되었던 것으로 판정되었다.

또 안면홍조의 경우는 이소플라본 복용 시 안면홍조의 심화도, 발생빈도, 혈관질환 등의 효과크기는 각각 0.069, 0.528, -0.335이므로 $z_{0.069}=0.53$, $z_{0.528}=0.70$, $z_{-0.335}=0.37$ 이었다. 따라서 전자부터 각각 3% 감소, 10% 감소, 23% 상승 등의 이소플라본 효과가 복용 시 대조군에 비해 실험군에서 나타남이 인정되었다. 특히 유방밀도 증감에서는 음영백분율에서, 안면홍조의 증감에서는 홍조의 발생빈도에서 가장 많이 억제되어 효과크기 0.270과 0.528을 나타내었다. 이 때 Q통계량 p값, 적용모형, U통계량 p값 등은 Table 3에 제시된 바와 같다.

복용량, 복용기간에 따른 이소플라본의 효능 분석

이소플라본의 복용량이나, 복용기간에 따른 유방밀도의 억제 효과 검정에서 복용량을 각각 50 mg 미만/일, 100 mg 이상 150 mg 미만/일, 50 mg 이상 100 mg 미만/일 등으로 구분하였다. 이 때 효과크기는 각각 -0.045, 0.019, 0.092이며, $z_{-0.045}=0.48$, $z_{0.019}=0.51$, $z_{0.092}=0.54$ 이므로 실험군은 대조군에 비해 유방밀도가 각각 2% 상승, 1% 감소, 4% 감소 등으로 나타나 50 mg 이상 100 mg 미만/일 때 가장 강한 억제효과가 인정되었다.

안면홍조의 경우는 이소플라본 복용량이 50 mg 미만, 50 mg 이상 100 mg 미만, 100 mg 이상 150 mg 미만, 150 mg 이상으로 구분한 바, 각각 -0.013, 1.003, 0.455, -0.052이며, $z_{-0.013}=0.46$, $z_{1.003}=0.84$, $z_{0.455}=0.68$, $z_{-0.052}=0.48$ 등으로 산출되었기에 전자의 경우 실험군은 대조군에 비해 4% 상승, 34% 감소, 18% 감소, 2% 증가 등으로 나타났다. 이와 같이 유방밀도 및 안면홍조현상의 억제력이 50 mg 이상

Table 4. Effect size differences of dependent variables according to the intervention types.

Cases	Dependent variables	Intervention types											
		Purified isoflavone						Soy extract					
		N (%)	ES \bar{d} (SD)	Q (p)	U (p)	95% CI	N_{FS}	N (%)	ES \bar{d} (SD)	Q (p)	U (p)	95% CI	N_{FS}
breast density	breast area	4	-0.184	0.727 fixed	0.082	-0.39, 0.023	-	10	-0.002	0.998 fixed	0.953	-0.083, 0.079	-
	dense area	4	-0.043	0.003 random	0.684	-0.25, 0.164	-	16	0.089	0.578 fixed	0.014	0.018, 0.16	-
	non-dense area	0	-	-	-	-	-	14	-0.102	0.398 fixed	0.011	-0.181, -0.024	-
	percent density	8	0.114	0.026 random	0.074	-0.011, 0.239	-	16	0.23	0.000 random	0.000	0.109, 0.351	3
hot flushes	severity/intensity	3	0.121	0.000 random	0.383	-0.151, 0.394	-	6	0.048	0.915 fixed	0.582	-0.123, 0.219	-
	occurrence frequency	22	0.916	0.000 random	0.009	0.234, 1.599	79	34	0.289	0.000 random	0.005	0.088, 0.49	16
	vasomotor symptoms	0	-	-	-	-	-	9	-0.335	0.000 random	0.628	-1.69, 1.019	7

100 mg 미만에서 가장 강하게(효과크기가 0.092 및 1.003) 나타났다.

이소플라본 복용기간이 1년 혹은 2년간일 경우에는 유방 밀도에 대한 효과크기는 각각 0.076, 0.041으로써, $z_{0.076}=0.53$, $z_{0.041}=0.52$ 이므로 실험군은 대조군에 비해 각각 3%, 2% 감소되었다. 그러나 1년 미만 또는 2년 이상 복용 시에는 감소 효과가 거의 없었다. 안면홍조 현상에서는 복용기간이 1년 미만, 1년, 2년 등에서(효과크기는 각각 0.213, 3.144, -0.575)이며, $z_{0.213}=0.58$, $z_{3.144}=1$, $z_{-0.575}=0.28$ 실험군은 대조군에 비해 홍조현상이 각각 8% 감소, 50% 감소, 22% 증가되었다. 말하자면 1년간 복용한 경우가 안면홍조의 억제력이 가장 크게 나타났다. 이 때의 Q 통계량 p 값, 적용모형, U 통계량 p 값 등은 Table 3에 제시된 바와 같다.

폐경 전 후에서의 투여시기에 따른 이소플라본의 효능 분석

이소플라본을 폐경 전과 후에 복용 시 어느 쪽이 더 유방 밀도의 억제효과가 큰 가를 검토하였다. 유방밀도에 대한 효과크기는 폐경 전 후 각각 0.101, 0.062이며, $z_{0.062}=0.52$, $z_{0.101}=0.54$ 이므로 유방밀도가 각각 2% 감소, 4% 감소되어 폐경 후 복용시가 더 강한 억제효능이 있었다. 안면홍조 현상은 폐경 후 복용시(효과크기는 0.627, $z_{0.627}=0.73$) 23% 억제되었다. 이와 같이 유방밀도와 안면홍조는 폐경 후에 더 억제력이 높았다. 관련 Q 통계량 p 값, 적용모형, U 통계량 p 값 등은 Table 3에 제시되어 있다.

효과크기의 유의성 검정

이소플라본의 효능을 분석하는 키워드로서 ‘효과크기’의 산출에 대한 차이를 분석하고 그 유의성을 검정하였다. 이

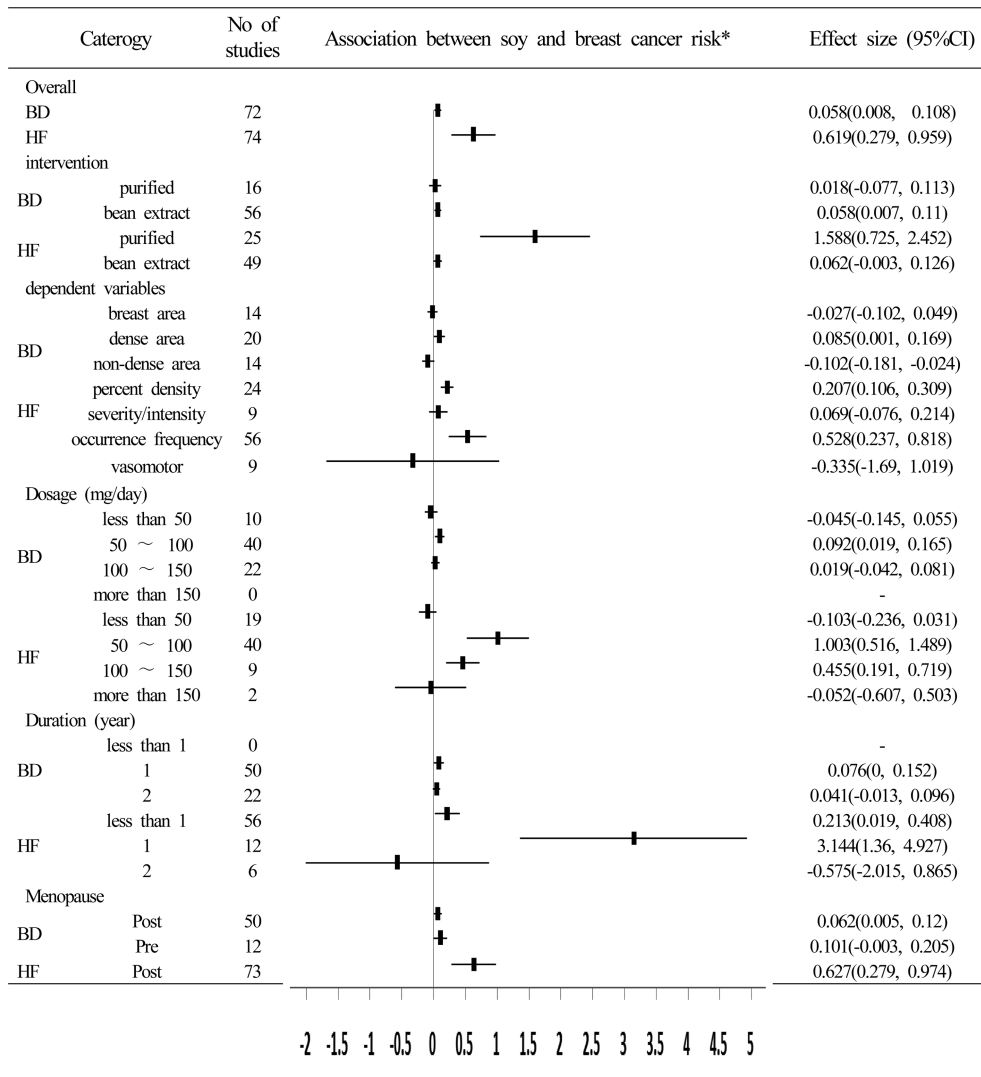


Fig. 3. Effect size with confidence interval 95% in meta-analysis between isoflavone consumption and breast density or hot flushes. *Horizontal lines represents 95% confidence intervals for the odd ratio. Scales represent odd ratio or relative risk for high vs. low soy or isoflavone levels.

소플라본의 유방암 억제효능 판정의 두 가지 중재유형으로 유방밀도와 안면홍조현상을 설정하여 포괄적으로 그 영향을 판정하고 아울러 이소플라본의 투여 시 각 요소별로 영향요인을 종속인자로 선정하여 그 효능을 산출하였다. 포괄적 효능 분석에서 유방밀도의 경우, 효과크기 분석사례 72건 중 정제 이소플라본 투여 16건, 대두 추출물 투여 56건이었으며, 안면홍조현상의 경우 총 74건 중 전자가 25건, 후자가 49건으로 검색되었다. 효과크기의 95% 신뢰구간에서 0을 포함하는 경우 효과의 차이가 있다고 판정된다. 따라서 중재 유형 가운데 15건은 0이 포함되지 않아 평균효과가 유효로 인정되었다. 특히, 안면홍조현상에서는 이소플라본 중재에 대한 신뢰구간(CI=0.725~2.452)과 복용기간 1년에 해당하는 신뢰구간(CI=1.36~4.927)의 범위가 과잉으로 넓어 신뢰구간이 지니는 정보의 가치는 상대적으로 줄어들을 수 있었다(Fig. 3).

고 찰

항 호르몬성 피토에스트로겐인 이소플라본의 유방암 항암 효과나 다양한 폐경기 증상 완화에는 연구재료나 방법, 대상, 실험 과정 등의 다양성으로 인하여 판정이 모호하고 불명확하였다. 그러나 항암효과에 대한 실질적인 상관관계는 대두식품을 다량 섭취하는 동양여성에서 서양에 비해 암의 발생률이 현저히 낮다는 역학조사의 결과로 큰 의미가 부여되어 왔지만 최근 대두 성분의 실제 효능에 대한 많은 의문을 자아내게 되었다[51].

본 연구는 이러한 이소플라본의 항암성 효능을 보다 명확히 규명하고자 메타분석을 시도하였다. 이중 맹검법으로 수행된 실험결과에서 조정제 상태의 대두 추출물과 정제된 순수 이소플라본을 투여한 경우를 구분하여 중재 유형으로 설정하였다. 항암효과의 생체 마커로 선정된 유방밀도 및 안면홍조 억제능의 경우 전자는 유방영역, 밀집영역, 비밀집영역, 음영백분율 등을, 후자는 발증심화도, 발생빈도, 혈관질환 등을 종속변수로 설정하였다. 추가로 복용량, 복용기간, 폐경전후에서의 투여 시기 등을 공히 양쪽 마커의 종속변수로 설정, 이들 요인들에 따른 다양한 효능을 메타분석으로 판정하였다.

콩과식물에서 주로 발견되는 이소플라본은 비페놀성, 비스테로이드이며 구조적으로 에스트로겐과 유사하여 에스트로겐 수용체에 경쟁적으로 결합하기 때문에 선택적 에스트로겐 수용체수식자(SERM)로서의 기능이 확인되면서 항증식성, 항암성, 항신생혈관형성능, 항산화성, 항염증작용 등의 생리활성이 확인되었다[64]. 더욱이 안드로겐을 에스트로겐으로 전환시키는 아로마타제의 저해활성에 의해[73], 체내 에스트로겐의 양을 감소시키기도 하였다.

유방밀도와 이소플라본의 상관관계에 대한 역학적인 연구는 상반된 결과를 나타내었다[64]. 식이 요인과 유방밀도와

의 연관성에서 일본 여성의 경우 폐경 전 후 어느 경우에 대두를 섭취하더라도 유방밀도에는 영향을 미치지 않았다[53]. 또 최근 197명의 폐경기 여성에서 대두 이소플라본 추출물을 3년간 복용시킨 결과 유방밀도에 변화가 없었다[57]. 그러나 싱가포르 여성에서는 폐경상태에 무관하게 대두의 섭취와 유방밀도 간에 역상관 관계가 확인되었다[34]. 이와 같이 대두 이소플라본이 유방밀도에 미치는 영향에는 대립적인 보고가 있어 결론을 얻기가 모호하였다.

이러한 관점에서 본 연구에서는 중재연구에 기초한 메타분석으로 유방밀도에 미치는 이소플라본의 효과를 명확히 해석하고자 하였다. 그 결과 유방밀도에 대한 포괄적 효과크기는 0.058로 이소플라본이 유방밀도에 직접적인 억제력을 미치지 못하고 미미한 효과를 나타내었다. 즉 이소플라본의 복용량이 50 mg 이상 100 mg 미만, 복용기간이 1년 일 경우에 유방밀도를 감소시키는 효과가 가장 강하였으며, 폐경 전 여성에서는 폐경 후 여성에 비해 발암률의 억제효과가 더 높게 나타났다. 그러나 이 결과는 이소플라본과 유방밀도에 관한 포괄적인 해석에서 제시된 평균차(mean difference)가 0.69%로서 효과가 없다는 보고라든가[30], 폐경 전 여성에서 폐경 후 여성보다 더 강하다는 보고[69]와는 대조적이었다. 특히 폐경 전 여성에서 복용량이 100 mg/일 이상, 복용기간이 30개월일 경우, 평균치가 비교적 크게 나타났다. 또 이소플라본의 폐경 전, 후에 미치는 유방밀도의 감소 효과는 미미하였지만, 폐경 후에 비하여 폐경 전의 경우가 유방밀도가 다소 증가하였다는 보고와는 차이가 있었다[30]. 이러한 차이는 폐경 전 유방암 고위험군의 여성을 대상으로 한 중재연구가 포함되었기 때문일 것이다. 최근 유방암 위험 요소로서 유방밀도를 측정 시, 음영백분율에 비하여 밀집영역의 측정이 더욱 효과적이었다[66]. 특히 Hooper 등(2010)은 음영백분율만을 종속변수로 선정할 반면[30], 본 연구에서는 유방영역, 밀집영역, 비밀집영역, 음영백분율로 세분화된 변수로 분석하였음이 더욱 효과적이었음을 알게 되었다. 또 평균치가 아닌 정확한 효과크기를 산출함으로써 효능을 명확히 판정한 점이 타당성을 보다 높였을 것으로 생각되었다.

유방암 환자 가운데 65-80%가 회복 도중 경험하게 되는 안면홍조현상은 폐경 후 다빈도로 발생하는 전형적인 폐경기 증상으로[23], 식은땀을 동반하거나 안면, 목, 흉부 등에서 갑작스러운 열 발생이 수반되는 혈관운동증상이다. 난소가 제거된 마우스의 *in vivo* 실험에서, 17 β -에스트라디올 섭취 시에는 1.4°C, 대두 이소플라본 섭취 시에는 0.8°C 피부 온도가 대조군에 비교하여 감소하였다[58]. 이러한 홍조현상은 대두 식이를 주로 하는 아시아 여성들에서 서구에 비하여 그 빈도가 낮았다[67]. 대두 이소플라본에의 노출에 의해 안면홍조가 억제되지 않았다는 보고와[43], 억제되었다는 보고들이 있었는데[9, 36]. 특히 폐경기 전후에서는 효과가 강하게 나타나 24주간 섭취 시, 홍조현상의 빈도가 감소하였

다. 그러나 이 때 저복용량에서는 12주 이후 홍조현상의 빈도가 다시 상승하였음에 비해, 고복용량에서는 거의 변화되지 않았다[65]. 또 폐경 전 여성의 경우 유방암 진단을 받은 지 6개월이 지난 후에도 이소플라본의 섭취량이 높을수록 안면홍조현상이 증가하는 경우도 있었다[19]. 이와 같이 이소플라본의 투여가 안면홍조현상에 미치는 영향에 대해서도 상반된 결과들이 도출되었다.

본 메타분석 결과 이소플라본을 복용할 경우 안면홍조현상에 대한 전체 효과크기는 0.619로서 비교적 큰 효능을 나타내었다. 또한 비교적 유의한 효과정도를 나타내었지만[6], 그 반대로 효과정도가 낮은 경우도 있었는데, 이는 2006년 이후에 많이 이루어진 중재 유형이 적클로버와 대두로 국한되었기 때문으로 사료되었다[31]. 특히 홍조현상에서 이소플라본의 복용량이 50 mg/일 이상 100 mg/일 미만에서 가장 큰 효과크기를 나타내었다(Table 3). 이는 이소플라본의 최적 섭취량을 50-90 mg/일로 제시한[51] 경우나 40-82 mg/일의 경우 홍조현상 빈도가 가장 감소한다는[15] 결과와 일치하였다. 이와 같이 적정농도의 이소플라본 섭취량에서는 그 효능이 극대화되었음을 알 수 있었다. 또 복용기간에서는 1년간이 가장 큰 효과크기를 나타내었으며 이는 복용기간을 4-6, 12-16, 24주로 세분화하여 분석한[55] 결과와도 유사하였다.

현재까지 이소플라본의 유방밀도에 대한 효능 분석은 중재연구 자료가 다소 부족하여 메타분석이 어려웠지만, 안면홍조현상이 생체마커로 클로즈업되면서 유방암의 발생이나 재발요인과 연관시켜 중요한 타깃이 되었다. 이소플라본의 유방밀도와 안면홍조에 대한 억제력은 그 처방조건에 따라 상당히 차등적이었지만 메타분석에 의한 명확한 효능의 판정이 가능하였다. 본 결과에서 이소플라본의 유방밀도 억제 효능은 낮았지만, 안면홍조 억제력은 적절한 복용량과 복용기간에 따라 상당히 강화시킬 수 있음이 확인되었다. 본고에서 제시된 억제력의 상관관계는 향후 이소플라본의 유방암 항암효능 여부 판정에 적절하게 활용될 수 있을 것이다.

요 약

대두 이소플라본 성분의 유방암 항암성과 다양한 폐경기 증상의 완화 효능을 분석하고자 유방밀도와 안면홍조현상의 억제능을 생체 마커로 설정하였다. 중재 유형으로 대두, 적클로버, 승마 등에서 정제된 이소플라본과 대두의 조추출액을 설정하여 지난 15년간의 관련 논문을 색인, 40여 편의 중재논문을 선별하였다. 이소플라본의 효과는 유방영역, 밀집, 비밀집 영역, 홍조의 심화도, 발생 빈도, 혈관질환성 등을 종속변수로 설정, 복용량, 복용기간, 복용시기, 폐경 여부 등의 요인에 따른 항암 효과를 비교분석하였다. 그 결과 중재유형별로 유방밀도와 안면홍조의 억제효능에서 전자는 대두 추출물에서, 후자는 정제된 이소플라본에서 현저하게 강한

효능이 나타났다. 종속변수로서 유방밀도는 밀집영역과 음영백분율에서는 양성적 효능이 인정되었고, 안면홍조에서는 홍조의 심화도에 비해 발생빈도가 현저히 억제되었다. 유방밀도와 안면홍조에 강한 억제 효능이, 복용량에서는 50 mg/일 이상 100 mg/일 미만, 복용기간은 1년 정도가 가장 효능성이 높은 노출기간으로 판정되었다. 특히 폐경 전이 폐경 후보다 유방밀도와 안면홍조의 억제효과가 더 강하게 나타났다. 이상의 결과 포괄적인 메타분석에서 유방밀도는 이소플라본에 의해 2%가 억제되어 효능이 약하였지만 안면홍조는 23%의 강한 억제효능이 있는 것으로 해석되었다.

Acknowledgments

This research was supported by Kyungpook National University (KNU) Research Fund, 2009. We are grateful to Sang Gyu Kwak in Dept of Statistics, College of Natural Sciences, KNU, for supporting the Meta Analysis techniques.

REFERENCES

1. Albertazzi, P., F. Pansini, G. Bonaccorsi, L. Zanotti, E. Forini, and D. De Aloysio. 1998. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet. Gynecol.* **91**: 6-11.
2. Atkinson, C., R. M. Warren, E. Sala, M. Dowsett, A. M. Dunning, C. S. Healey, S. Runswick, N. E. Day, and S. A. Bingham. 2004. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res.* **6**: R170-R179.
3. Baber, R. J., C. Templeman, T. Morton, G. E. Kelly, and L. West. 1999. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* **2**: 85-92.
4. Balk, J. L., D. A. Whiteside, G. Naus, E. De Ferrari, and J. M. Roberts. 2002. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J. Soc. Gynecol. Investig.* **9**: 238-242.
5. Barnes S. 2010. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat. Res. Biol.* **8**: 89-98.
6. Bolaños R., A. Del Castillo, and J. Francia. 2010. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* **17**: 660-666.
7. Boyd, N. F., G. A. Lockwood, L. J. Martin, J. A. Knight, J. W. Byng, M. J. Yaffe, and D. L. Tritchler. 1998. Mammographic densities and breast cancer risk. *Breast Dis.* **10**: 113-126.
8. Brzezinski, A., H. Adlercreutz, and R. Shaoul. 1997. Short-term effects soy supplementation has an estrogenic effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* **4**: 89-94.

9. Bu, L. and E. D. Lephart. 2006. Regulatory behavior and skin temperature in mid-aged male rats on three different isoflavone-containing diets. *J. Med. Food* **9**: 567-571.
10. Burke, G. L., C. Legault, M. Anthony, D. R. Bland, T. M. Morgan, M. J. Naughton, K. Leggett, S. A. Washburn, and M. J. Vitolins. 2003. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the soy estrogen alternative study. *Menopause* **10**: 147-153.
11. Carmignani, L. O., A. O. Pedro, L. H. Costa-Paiva, and A. M. Pinto-Neto. 2010. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas* **67**: 262-269.
12. Cheng, G., B. Wilczek, M. Warner, J. A. Gustafsson, and B. M. Landgren. 2007. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* **14**: 468-473.
13. Cohen, J. 1977. *Statistical Power Analysis for the Behavior Sciences*. Academic Press. NY.
14. Colacurci, N., R. Zarcone, A. Borrelli, P. De Franciscis, N. Fortunato, M. Cirillo, and F. Fornaro. 2004. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol.* **56**: 407-412.
15. Coon, J. T., M. H. Pittler, and E. Ernst. 2007. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* **14**: 153-159.
16. Crisafulli, A., H. Marini, A. Bitto, D. Altavilla, G. Squadrito, A. Romeo, E. B. Adamo, R. Marini, R. D'Anna, F. Corrado, S. Bartolone, N. Frisina, and F. Squadrito. 2004. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* **11**: 400-404.
17. D'Anna, R., M. L. Cannata, M. Atteritano, F. Cancellieri, F. Corrado, G. Baviera, O. Triolo, F. Antico, A. Gaudio, N. Frisina, A. Bitto, F. Polito, L. Minutoli, D. Altavilla, H. Marini, and F. Squadrito. 2007. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* **14**: 648-655.
18. Dong J. Y., and L. Q. Qin. 2011. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res. Treat.* **125**: 315-23.
19. Dorjgochoo, T., K. Gu, Y. Zheng, A. Kallianpur, Z. Chen, W. Zheng, W. Lu, and X. O. Shu. 2010. Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res. Treat.* [Epub ahead of print].
20. Eldridge, A. C. and W. F. Kwolek. 1983. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J. Agric. Food Chem.* **31**: 394-396.
21. Faure, E. D., P. Chantre, and P. Mares. 2002. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* **9**: 329-334.
22. Ferrari, A. 2009. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **35**: 1083-1090.
23. Freedman, R. R. 2005. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin. Reprod. Med.* **23**: 117-125.
24. Geller, S. E., L. P. Shulman, R. B. van Breemen, S. Banuvar, Y. Zhou, G. Epstein, S. Hedayat, D. Nikolic, E. C. Krause, C. E. Piersen, J. L. Bolton, G. F. Pauli, and N. R. Farnsworth. 2009. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* **16**: 1156-1166.
25. Glass, G. V. 1976. Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Educational Researcher* **5**: 3-8.
26. Han, K. K., J. M. Soares, M. A. Jr. Haidar, G. R. de Lima, and E. C. Baracat. 2002. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* **99**: 389-394.
27. Hedges, L. V., and I. Olkin, I. 1985. *Statistical Methods for Meta-analysis*. Orlando, FL: Academic Press.
28. Helferich, W. G., J. E. Andrade, and M. S. Hoagland. 2008. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology* **16**: 219-226.
29. Hirschberg A. L., M. Edlund, G. Svane, E. Azavedo, L. Skoog, and B. von Schoultz. 2007. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. *Menopause* **14**: 89-96.
30. Hooper, L., G. Madhavan, J. A. Tice, S. J. Leinster, and A. Cassidy. 2010. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum. Reprod. Update* **16**: 745-760.
31. Howes, L. G., J. B. Howes, and D. C. Knight. 2006. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* **55**: 203-211.
32. Ingram, D. M., C. Hickling, L. West, L. J. Mahe, and P. M. Dunbar. 2002. A double-blind randomized controlled trial of isoflavones in the treatment of cyclical mastalgia. *Breast* **11**: 170-174.
33. Iwasaki, M., M. Inoue, T. Otani, S. Sasazuki, N. Kurahashi, T. Miura, S. Yamamoto, and S. Tsugane. 2008. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J. Clin. Oncol.* **26**: 1677-1683.
34. Jakes, R. W., S. W. Duffy, F. C. Ng, F. Gao, E. H. Ng, A. Seow, H. P. Lee, and M. C. Yu. 2002. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **11**: 608-613.
35. Jeri, A. R. 2002. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flashes. *The Female Patient*, **27**: 35-37.
36. Kai, M., A. Yamauchi, K. Tominaga, A. Koga, H. Kai, and Y. Kataoka. 2004. Soybean isoflavones eliminate nifedipine-

- induced flushing of tail skin in ovariectomized mice. *J. Pharmacol. Sci.* **95**: 476-478.
37. Kataoka, M., C. Atkinson, R. Warren, E. Sala, N. E. Day, R. Highnam, I. Warsi, and S. A. Bingham, 2008. Mammographic density using two computer-based methods in an isoflavone trial. *Maturitas* **59**: 350-357.
 38. Khaodhiar, L., H. A. Ricciotti, L. Li, W. Pan, M. Schickel, J. Zhou, and G. L. Blackburn. 2008. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause* **15**: 125-132.
 39. Knight, D. C., J. B. Howes, and J. A. Eden. 1999. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* **2**: 79-84.
 40. Knight, D. C., J. B. Howes, J. A. Eden, and L. G. Howes. 2001. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* **4**: 13-18.
 41. Kontos, M., O. F. Agbaje, J. Rymer, and I. S. Fentiman. 2010. What can be done about hot flashes after treatment for breast cancer? *Climacteric* **13**: 4-21.
 42. Kotsopoulos, D., F. S. Dalais, Y. L. Liang, B. P. McGrath, and H. J. Teede. 2000. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* **3**: 161-167.
 43. Krebs, E. E., K. E. Ensrud, R. MacDonald, and T. J. Wilt. 2004. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* **104**: 824-836.
 44. Lewis, J. E., L. A. Nickell, L. U. Thompson, J. P. Szalai, A. Kiss, and J. R. Hilditch. 2006. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* **13**: 631-642.
 45. Liu, B., S. Edgerton, X. Yang, A. Kim, D. Ordonez-Ercan, T. Mason, K. Alvarez, C. McKimmy, N. Liu, and A. Thor. 2005. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res.* **65**: 879-886.
 46. Marini, H., A. Bitto, D. Altavilla, B. P. Burnett, F. Polito, V. Di Stefano, L. Minutoli, M. Atteritano, R. M. Levy, R. D'Anna, N. Frisina, S. Mazzaferro, F. Cancellieri, M. L. Cannata, F. Corrado, A. Frisina, V. Adamo, C. Lubrano, C. Sansotta, R. Marini, E. B. Adamo, and F. R. Squadrito. 2008. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**: 4787-4796.
 47. Martínez-Montemayor, M. M., E. Otero-Franqui, J. Martínez, A. De La Mota-Peynado, L. A. Cubano, and S. Dharmawardhane. 2010. Individual and combined soy isoflavones exert differential effects on metastatic cancer progression. *Clin. Exp. Metastasis* **27**: 465-480.
 48. Maskarinec, G., A. E. Williams, and L. Carlin. 2003. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur. J. Cancer Prev.* **12**: 165-169.
 49. Maskarinec, G., Y. Takata, A. A. Franke, A. E. Williams, and S. P. Murphy. 2004. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J. Nutr.* **134**: 3089-3094.
 50. Maskarinec, G., M. Verheus, F. M. Steinberg, P. Amato, M. K. Cramer, R. D. Lewis, M. J. Murray, R. L. Young, and W. W. Wong. 2009. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J. Nutr.* **139**: 981-976.
 51. Messina, M. 2008. Investigating the optimal soy protein and isoflavone intakes for women: a perspective. *Womens Health* **4**: 337-356.
 52. Murkies, A. L., C. Lombard, B. J. Strauss, G. Wilcox, H. G. Burger, and M. S. Morton. 1995. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* **21**: 189-195.
 53. Nagata, C., T. Matsubara, H. Fujita, Y. Nagao, C. Shibuya, Y. Kashiki, and H. Shimizu. 2005. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **14**: 2877-2880.
 54. Nahas, P. E., J. Nahás Neto, L. De Luca, P. Traiman, A. Pontes, and I. Dalben. 2004. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* **48**: 372-380.
 55. Nelson, H. D., K. K. Vesco, E. Haney, R. Fu, A. Nedrow, J. Miller, C. Nicolaidis, M. Walker, and L. Humphrey. 2006. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* **295**: 2057-2071.
 56. Nikander, E., A. Kilkkinen, M. Metsä-Heikkilä, H. Adlercreutz, P. Pietinen, A. Tiitinen, and O. Ylikorkala. 2003. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet. Gynecol.* **101**: 1213-1220.
 57. Palacios, S., B. Pornel, F. Vázquez, L. Aubert, P. Chantre, and P. Marès. 2010. Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract. *Climacteric* **13**: 368-375.
 58. Pan, Y., M. S. Anthony, M. Binns, and T. B. Clarkson. 2001. A comparison of oral micronized estradiol with soy phytoestrogen effects on tail skin temperatures of ovariectomized rats. *Menopause* **8**: 171-174.
 59. Penotti, M., E. Fabio, A. B. Modena, M. Rinaldi, U. Omodei, and P. Viganó. 2003. Effect of soy-derived isoflavones on hot flashes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* **79**: 1112-1117.
 60. Powles T. J., A. Howell, D. G. Evans, E. V. McCloskey, S. Ashley, R. Greenhalgh, J. Affen, L. A. Flook, and A. Tidy. 2008. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer. *Menopause Int.* **14**: 6-12.
 61. Quella, S. K., C. L. Loprinzi, D. L. Barton, J. A. Knost, J. A. Sloan, B. I. LaVasseur, D. Swan, K. R. Krupp, K. D. Miller, and P. J. Novotny. 2000. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J. Clin. Oncol.*

- 18: 1068-1074.
62. Rosenthal, R. 1979. The "file drawer problem" and tolerance for null results. *Psychol. Bullet.* **86**: 638-641.
 63. Seo, H. S., D. G. DeNardo, Y. Jacquot, I. Laïos, D. S. Vidal, C. R. Zambrana, G. Leclercq, and P. H. Brown. 2006. Stimulatory effect of genistein and apigenin on the growth of breast cancer cells correlates with their ability to activate ER α . *Breast Cancer Res. Treat.* **99**: 121-134.
 64. Song B. H. and Y. D. Song. 2010. Anticarcinogenic activity of selective estrogen receptor modulators, *Occurrence and Prevention of Breast Cancer (Korean)*. pp. 107-110, Bae Moon Publishing, Seoul.
 65. St Germain, A., C. T. Peterson, J. G. Robinson, and D. L. Alekel. 2001. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* **8**: 17-26.
 66. Stone, J., J. Ding, R. M. Warren, S. W. Duffy, and J. L. Hopper. 2010. Using mammographic density to predict breast cancer risk: dense area or percent dense area. *Breast Cancer Res.* **12**: R97.
 67. Tham, D. M., C. D. Gardner, and W. L. Haskell. 1998. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**: 2223-2235.
 68. Tice J. A., B. Ettinger, K. Ensrud, R. Wallace, T. Blackwell, and S. R. Cummings. 2003. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* **290**: 207-214.
 69. Trock B. J, Hilakivi-Clarke L, and R. Clarke. 2006. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**: 459-471.
 70. Upmalis, D. H., R. Lobo, L. Bradley, M. Warren, F. L. Cone, and C. A. Lamia. 2000. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* **7**: 236-242.
 71. van de Weijer, P. H., and R. Barentsen. 2002. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* **42**: 187-193.
 72. Van Patten, C. L., I. A. Olivotto, G. K. Chambers, K. A. Gelmon, T. G. Hislop, E. Templeton, A. Wattie, and J. C. Prior. 2002. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **20**: 1449-1455.
 73. Verdrengh, M., I. M. Jonsson, R. Holmdahl, and A. Tarkowski. 2003. Genistein as an anti-inflammatory agent. *Inflamm. Res.* **52**: 341-346.
 74. Verheus, M., C. H. van Gils, S. Kreijkamp-Kaspers, L. Kok, P. H. Peeters, D. E. Grobbee, and Y. T. van der Schouw. 2008. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **17**: 2632-2638.
 75. Verhoeven, M. O., M. J. van der Mooren, P. H. van de Weijer, P. J. Verdegem, L. M. van der Burgt, and P. Kenemans. 2005. 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* **12**: 412-420.
 76. Wu A. H., M. C. Yu, C. C. Tseng, and M.C. Pike. 2008. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br. J. Cancer* **98**: 9-14.