

붉은 토끼풀 이소플라본의 폐경기 대사증후군 개선 효과에 대한 체계적 고찰

Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on menopausal metabolic syndrome : Systematic review

이영민*

경인교육대학교 생활과학교육과 부교수*

Lee, Young-Min*

Department of Practical Science Education, Gyeongin National University of Education*

Abstract

It is of great importance to manage and prevent metabolic syndrome in menopausal women because metabolic syndrome can increase the mortality rate of cardiovascular disease, cerebrovascular disease, and type 2 diabetes. Although estrogen replacement therapy can improve components of metabolic syndrome and reduce the incidence of cardiovascular disease and type 2 diabetes, alternatives are needed due to harmful effects such as cancer of the reproductive system. Therefore, the present systematic review aimed to examine effects of red clover (*Trifolium pratense*) supplementation on menopausal metabolic syndrome by extensively investigating randomized controlled trials (RCTs). We performed literature search that was limited to papers written in English using keywords ‘menopause’, ‘metabolic syndrome’, and ‘red clover’ in PubMed and Embase. As a result, 20 papers were included in the systematic review. Most isoflavones derived from red clover were supplied in tablet or capsule form with a dosage of 37 to 160 mg/day. The period of supplementation with isoflavones ranged from 4 weeks to 2 years. The average of age of study subjects was 47 to 68 years. Most RCTs measured blood lipids and half of included studies showed significant effects of red clover supplementation on one or more measured indicators. Most studies investigating weight, body mass index, body fat, blood pressure, and glucose metabolism-related indicators did not show significant effects. The quality of included studies was evaluated as high except for one study by Jadad scale. Large-scale clinical research is needed to determine the effectiveness of plant-derived functional materials in improving menopausal metabolic syndrome.

Keywords: Menopausal, Metabolic syndrome, *Trifolium pratense*, Isoflavones, Blood lipids

I. 서론

폐경 전후 또는 폐경 이후의 중요한 건강 문제로 ‘폐경기 대사증후군’(menopausal metabolic syndrome)을 들 수

있다(Carr, 2003; Hu et al., 2004). 대사증후군은 인슐린저항증을 근간으로 복부비만, 내당능장애, 이상지질혈증, 고혈압 등이 동반되어 나타나는 증후군으로, 이 증후군의 유병률은 폐경 후 여성에서 급격히 증가한다(Marchi et al.,

본 논문은 2021학년도 경인교육대학교 신입교수 학술연구 지원을 받아 수행된 연구임.

본 논문은 2024년 한국생활과학회 하계학술대회에 발표된 논문임.

* Corresponding author: Lee, Young-Min

Tel:82+32-540-1285, Fax:82+32-540-1453

E-mail: ymlee@ginue.ac.kr

© 2024, Korean Association of Human Ecology. All rights reserved.

2017). 대사증후군이 나타나는 경우 심장 및 뇌혈관질환, 제 2형 당뇨병의 상병으로 사망률이 증가하게 되므로 (Laaksonen et al., 2002; Reaven, 2005) 폐경기 대사증후군을 관리하고 예방하는 것이 중요하다.

에스트로젠 대체 요법(estrogen replacement therapy; ERT)은 안면 홍조 등의 증상을 완화시킬 뿐 아니라 폐경기 여성의 지질 및 탄수화물 대사를 개선시킴으로 대사증후군의 구성요소를 개선시키고(복부 비만 감소, 혈중 지질 농도 및 혈당 감소, 혈압 감소 등), 심혈관질환, 뇌혈관질환 및 제 2형 당뇨병의 발병을 감소시킨다(Salpeter et al., 2006; Siddiqui et al., 2005; Sumino et al., 2003). 그러나, 폐경기에 사용되는 ERT의 유방암, 생식기암의 암 발생에 대한 유해한 영향으로(Cauley et al., 1990; Nabulsi et al., 1993), 대사증후군 및 심혈관질환의 예방과 치료를 위한 호르몬 사용을 기피하는 실정이며 그 대안이 필요하다.

식물성에스트로젠(phytoestrogen)은 비스테로이드성의 폴리페놀 화합물로서, 내인성 에스트로젠과 유사한 구조 때문에 에스트로젠 수용체와 결합하여 에스트로젠 활성을 나타낼 수 있다(Rowe & Baber, 2021). 대표적인 식물성에스트로젠에는 이소플라본(isoflavones), 쿠메스탄(coumestans), 리그난(lignans)이 있고 이 중 가장 주된 급원인 것은 이소플라본이다. 이소플라본 보충제로 주로 활용되는 콩, 칩, 붉은 토끼풀 등 식물 유래 기능성 소재가 에스트로젠 결핍에 의해 유도되는 비만이나 폐경기 대사증후군을 개선시키는 것으로 알려져 있으나 연구 결과가 다르거나 또는 상반되는 것으로 나타나 통합적인 결론의 도출이 요구된다(Barańska et al., 2021; Kanadys et al., 2020; Lee et al., 2021; Oh et al., 2019; Qi et al., 2024; Woo et al., 2003).

붉은 토끼풀(red clover)은 콩목 콩과에 속하는 관속식물이며 유럽 원산으로 우리나라 전역 및 전 세계에 분포한다. 붉은 토끼풀의 주요 이소플라본은 formononetin, biochanin A, daidzein 및 genistein이고(Sivesind & Seguin, 2005), 그 함량이 콩 보다 높다(Delmonte et al., 2006) 붉은 토끼풀의 이소플라본에 대한 관심도 증가하였다. 따라서 본 연구에서는 폐경기 여성을 대상으로 붉은 토끼풀 유래 이소플라본을 보충시키고 대사증후군 구성 요소를 주요 결과로 측정한 RCTs 연구의 다른 또는 상반된 결과에 대해 체계적 문헌 고찰(systematic review)을 수행함으로, 폐경기 대사증후군에 대한 붉은 토끼풀 유래 이소플라본의 효과성에 대해 연구 현황을 분석하고자 한다.

II. 연구 방법

1. 논문 검색

‘폐경기’, ‘대사증후군’, ‘붉은 토끼풀’을 키워드로 하여 PubMed와 Embase 데이터베이스를 활용하여 2023년 12월까지의 논문을 검색하였다. 중복된 논문은 EndNote 소프트웨어를 활용하여 제거하였고, 1차적으로 검색 논문의 제목과 초록(abstract)을 검토하였다. 그 후에 연구주제와 관련된 것으로 판단된 논문의 전문(full text)을 검토함으로 체계적 고찰에 포함될 논문을 선정하였다.

2. 논문 선정의 기준

체계적 고찰에 포함될 문헌을 선정하기 위하여 PICOS (Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study) 포맷을 활용하였다. 본 연구의 대상자(P)는 폐경전후(perimenopausal) 또는 폐경후(postmenopausal) 여성으로 하였고 건강하거나 고콜레스테롤혈증, 체질량 지수 25kg/m² 이상, 제 2형 당뇨, 골감소증 등에 해당하는 경우 모두 포함 대상으로 하였다. 중재개입 방법(I)은 붉은 토끼풀을 보충시킨 연구로 정제, 액상 등 모든 유형의 붉은 토끼풀을 선정 대상에 포함하였다. 비교집단(C)은 어떠한 보충도 받지 않은 비중재군(no medication), 위약군(placebo), 다른 약물 중재군(에스트로젠 등)을 포함하였다. 중재결과(O)는 대사증후군의 주요 요소와 관련되는 것으로 체중(body weight), 체질량지수(body mass index; BMI), 체지방, 허리둘레, 혈압(blood pressure), 혈당, 인슐린, 당화혈색소, 인슐린민감성 지표, 혈중 지질(총 콜레스테롤, 중성지질, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 등)로 한정하여 선정하였다. 그리고 연구 설계(S)는 무작위대조시험으로 한정하였다.

3. 자료 추출

최종 선정된 논문으로부터 연구(저자, 발간연도, 연구 디자인, 장소), 대상(연령, 수, 건강 상태), 중재(기간, 형태, 농도, 주요 성분), 대조군, 측정지표(지표명, 유의성) 관련 자료를 추출하였다.

4. 연구의 질 검증

Jadad scale을 활용하여 무작위대조시험의 질을 검증하였다. Jadad scale은 randomization, blinding, an account of all patients의 세 가지 항목으로 구성되어 있으며 각 항목별로 2, 2, 1점으로 구분되어 질적으로 우수한 연구는 총 5점을 최대한 획득할 수 있다(Jadad et al., 1996). 3점 이상이면 논문의 질이 높은 것으로 평가한다.

412건이 검색되었다. 두 데이터베이스로부터 중복된 논문 64건을 제외시키고 제목과 초록을 바탕으로 검토한 후에 본 연구의 PICOS와 관련되지 않은 논문 348건을 제외하였다. 이후 63건 논문의 원문을 검토하여 중재가 적합하지 않은 40건, 대상이 적합하지 않은 2건, 대조군이 없는 1건의 논문을 제외시켜 최종 20건의 논문을 체계적 고찰에 사용하였다[그림 1].

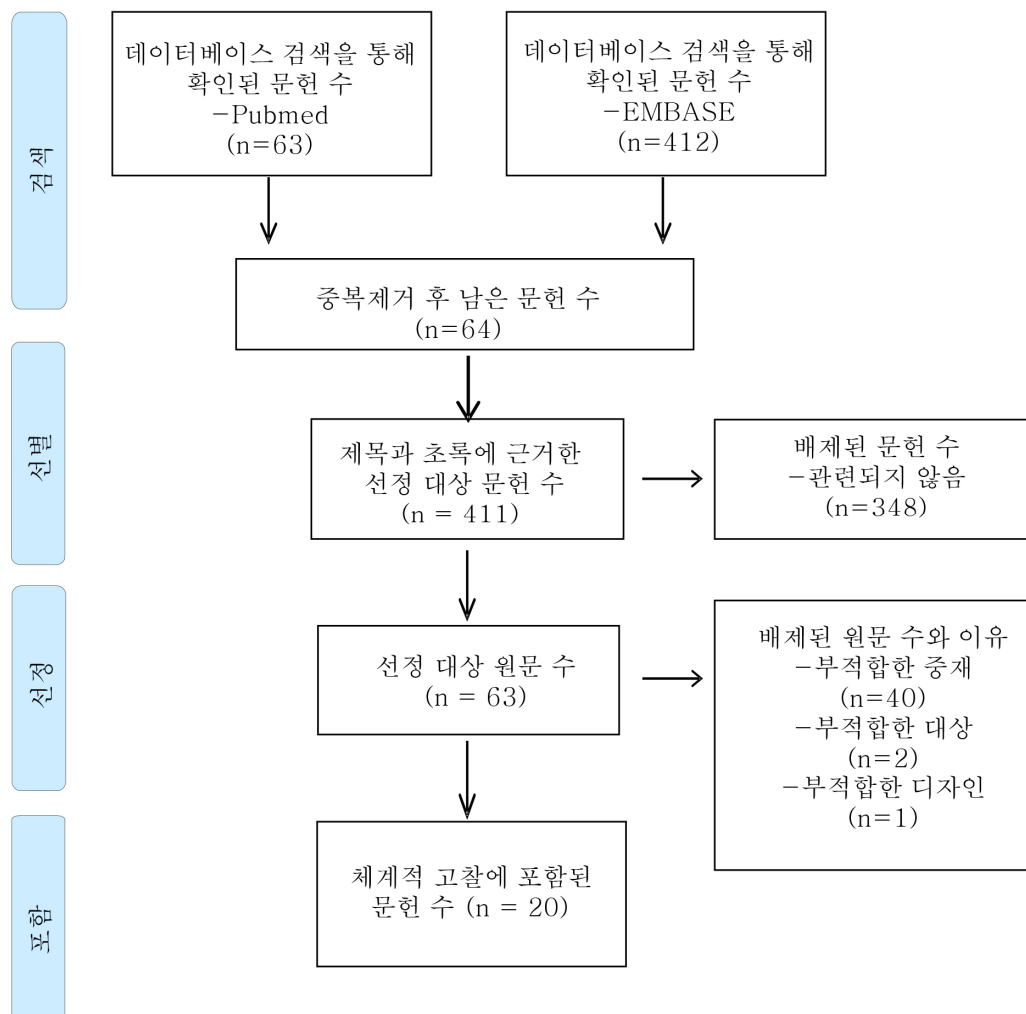
III. 연구 결과

1. 논문 선정

‘폐경기’, ‘대사증후군’, ‘붉은 토끼풀’을 키워드로 PubMed와 Embase 데이터베이스를 활용하여 논문을 검색하였다. 그 결과 PubMed에서 63건이, Embase에서

2. 포함 논문의 특성

1,383명의 참가자를 등록한 총 20개의 연구가 체계적 검토에 포함되었다. 포함된 연구의 특징은 <표 1>~<표 4>에 요약되어 있다. 20개 연구 중 12개 연구는 평행 설계 (Atkinson et al., 2004a; Atkinson et al., 2004b; Clifton-Bligh et al., 2015; Hale et al., 2001; Knight et al., 1999;



[그림 1] 문헌 선정의 흐름

Lambert et al., 2017a, Lambert et al., 2017b; Lee et al., 2012; Schult et al., 2004; Terzic et al., 2012; Terzic et al., 2009; Thorup et al., 2015)였고, 7개는 교차 설계 (Baber et al., 1999; Campbell et al., 2004; Chedraui et al., 2008; Hidalgo et al., 2005; Howes et al., 2000; Howes et al., 2003; Nestel et al., 2004), 1개는 기타 (Nestel et al., 1999)에 해당되었다. 20개 연구 중 7개는 호주(Baber et al., 1999; Clifton-Bligh et al., 2015; Howes et al., 2000; Howes et al., 2003; Knight et al., 1999; Nestel et al., 1999; Nestel et al., 2004)에서, 3개는 덴마크 (Lambert et al., 2017a; Lambert et al., 2017b; Thorup et al., 2015), 3개는 덴마크(Atkinson et al., 2004a; Atkinson et al., 2004b; Campbell et al., 2004)에서, 2개는 에콰도르 (Chedraui et al., 2008; Hidalgo et al., 2005)에서, 3개는 미국(Hale et al., 2001; Lee et al., 2012; Schult et al., 2004)에서, 2개는 세르비아(Terzic et al., 2009; Terzic et al., 2012)에서 수행되었다. 과체중 및 비만(Chedraui et al., 2008), 고콜레스테롤혈증(Howes et al., 2000), 제2형 당뇨병(Howes et al., 2003), 골감소증(Lambert et al., 2017b)과 같은 질병이 있는 경우를 제외하고는 모두 건강한 폐경기 여성을 대상으로 연구가 수행되었다. 참가자의 평균 연령은 47 (Hale et al., 2001)~68(Lee et al., 2012) 세였으며, 붉은 토끼풀 이소플라본의 중재 기간은 4주 (Howes et al., 2003)에서 24개월(Clifton-Bligh et al., 2015)로 다양했다. 20개 연구 중 액상 형태의 보충제를 사용한 3개 연구(Lambert et al., 2017a; Lambert et al.,

2017b; Thorup et al., 2015)를 제외한 모든 연구에서 정제 또는 캡슐 형태의 이소플라본 보충제를 사용하였다. 이소플라본은 biochanin A, formononetin, genistein, daidzein 을 주요 성분으로 하였으며 이소플라본 농도는 최소 37.1 mg/일(Lambert et al., 2017a)부터 최대 160 mg/일 (Knight et al., 1999)의 범위였다.

3. 체중, 체질량지수, 체지방에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향

폐경기 여성에서 체중, 체질량지수, 체지방에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 <표 1>에 제시하였다. 4 개의 연구 모두에서 붉은 토끼풀 이소플라본의 섭취는 체중이나 체질량지수, 체지방에 영향을 미치지 못하였다. Atkinson et al.(2004a)은 붉은 토끼풀 이소플라본 정제를 1일 43.5 mg의 수준으로 폐경전후 여성에게 1년간 공급하였을 때 위약 대조군에 비해 체질량지수와 체지방이 감소하지 않았다. 40 mg/일의 수준으로 이소플라본을 폐경후 여성에게 12주 동안 공급하였을 때 체중에 변화가 없었으며(Baber et al., 1999), 2배 수준인 80 mg/일의 이소플라본을 폐경후 여성에게 90일 동안 공급하였을 때도 체중과 체질량지수에 변화가 없었다(Hidalgo et al., 2005). Howes et al.(2003)이 제2형당뇨를 가진 폐경후 여성에게 이소플라본 57 mg/일을 4주간 공급하였으나 체질량지수는 위약 대조군에 비해 감소하지 않았다.

<표 1> 폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본이 체중, 체질량지수, 체지방에 미치는 영향

연구	설계	장소	대상자 수	연령	기간	건강상태	형태	용량 (이소플라본)	주요 성분	대조군	측정지표
Atkinson et al., 2004a	평행	영국	177	55	1년	폐경전후	정제	43.5 mg/일	26 mg biochanin A, 16 mg formononetin, 1 mg genistein, 0.5 mg daidzein	위약	체질량지수($P>0.05$), 체지방(kg, %)($P>0.05$)
Baber et al., 1999	교차	호주	51	54	12주	폐경후	정제	40 mg/일	genistein, daidzein, biochanin, formononetin	위약	체중($P>0.05$)
Hidalgo et al., 2005	교차	에콰도르	53	51	90일	폐경후	캡슐	80 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	체중($P>0.05$), 체질량지수($P>0.05$)
Howes et al., 2003	교차	호주	16	62	4주	폐경후 (제2형 당뇨)	정제	57 mg/일	(25mg formononetin, 2.5 mg biochanin, <1mg genistein과 daidzein)×2	위약	체질량지수($P>0.05$)

4. 혈중 지질에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향

폐경기 여성에서 혈중 지질에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 <표 2>에 제시하였다. 16개의 연구 중 8개의 연구에서 붉은 토끼풀 이소플라본의 섭취는 혈중 지질에 유의한 영향을 나타냈다. Campbell et al.(2004)의 연구에서 폐경후 여성에게 붉은 토끼풀 이소플라본을 하루 86 mg씩 1개월간 공급하였을 때 위약 대조군에 비해서 HDL-콜레스테롤이 유의하게 증가하였다. Chedraui

et al.(2008)의 연구에서는 체질량지수가 25 kg/m² 이상인 폐경후 여성에게 80 mg/일의 수준으로 90일간 보충시켰을 때 중성지질과 지단백(a)가 감소하였다. 에콰도르와 미국에서 각각 수행된 연구에서도 약 90일 동안 80 mg/일 정도의 이소플라본의 보충은 폐경기 여성의 중성지질을 유의하게 감소시켰다(Hidalgo et al., 2005; Schult et al., 2004). 하루 50 mg의 수준으로 이소플라본을 폐경후 여성에게 장기(24개월) 공급한 경우에도 LDL-콜레스테롤과 지단백(a)가 유의하게 감소하였다(Clifton-

<표 2> 폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본이 혈중 지질에 미치는 영향

연구	설계	장소	대상자 수	연령	기간	건강상태	형태	용량 (이소플라본)	주요 성분	대조군	측정지표
Atkinson et al., 2004b	평행	영국	177	55	1년	폐경전후	정제	43.5 mg/일	26 mg biochanin A, 16 mg formononetin, 1 mg genistein, 0.5 mg daidzein	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$)
Campbell et al., 2004	교차	영국	7	57	1개월	폐경후	정제	86 mg/일	(25 mg biochanin, 8 mg formononetin, 4 mg genistein, 5 mg daidzein)×2	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P<0.05$), 중성지질($P>0.05$)
Chedraui et al., 2008	교차	에콰도르	35	51	90일	폐경후 (BMI ≥ 25 kg/m ²)	캡슐	80 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P<0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), LpA($P<0.05$)
Clifton-Bligh et al., 2015	평행	호주	97	54	24개월	폐경후	정제	50 mg/일	formononetin and biochanin	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P<0.05$), Apo A($P>0.05$), Apo B($P>0.05$), LpA($P<0.05$)
Hale et al., 2001	평행	미국	28	47	3개월	폐경전후	정제	50 mg/일	biochanin A, formononetin, genistein, daidzein	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$)
Hidalgo et al., 2005	교차	에콰도르	53	51	90일	폐경후	캡슐	80 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P<0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 지단백A($P>0.05$)
Howes et al., 2000	교차	호주	75	58	5주	폐경후 (고콜레스테롤 혈증)	정제	43.5 mg/일 또는 87 mg/일	26 mg biochanin A, 16 mg formononetin, 0.5 mg daidzein, 1 mg genistein	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$)
Howes et al., 2003	교차	호주	16	62	4주	폐경후 (제2형 당뇨병)	정제	57 mg/일	(25mg formononetin, 2.5 mg biochanin, <1mg genistein과 daidzein)×2	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$)

>> 뒤에 계속

연구	설계	장소	대상자 수	연령	기간	건강상태	형태	용량 (이소플라본)	주요 성분	대조군	측정지표
Knight et al., 1999	평행	호주	37	55	12주	폐경후	정제	40 mg/일 또는 160 mg/일	24.5 mg biochanin, 8.0 mg formononetin, 4.0 mg genistein, 3.5 mg daidzein	0주	HDL-콜레스테롤(40mg/일, $P<0.05$)
Schult et al., 2004	평행	미국	252	52	12주	폐경전후	정제	82 mg/일 또는 57.2 mg/일	(24.5 mg biochanin, 8.0 mg formononetin, 4.0 mg genistein, 5.0 mg daidzein)×2 또는 (25 mg formononetin, 2 mg biochanin A, trace genistein 과 daidzein)×2	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질(82 mg/일, $P<0.05$)
Lambert et al., 2017a	평행	덴마크	59	52	12주	폐경전후	액상	37.1 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$)
Lambert et al., 2017b	평행	덴마크	78	62	12개월	폐경후(골감소증)	액상	57.45 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$)
Nestel et al., 1999	-	호주	13	56	5주	폐경후	정제	40 mg or 80mg Promensil/일	4.0 mg genistein, 3.5 mg daidzein, 24.5 mg biochanin, 8.0 mg formononetin	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$)
Nestel et al., 2004	교차	호주	34	58	6주	폐경후	정제	40 mg/일	biochanin (biochanin:formononetin (3.5:1), 4% genistein, <1% daidzein 또는 formononetin (formononetin:biochanin (4.9:1), <1% genistein과 daidzein)	위약	총콜레스테롤($P>0.05$), HDL-콜레스테롤($P>0.05$), LDL-콜레스테롤($P>0.05$), 중성지질($P>0.05$)
Terzic et al., 2012	평행	세르비아	51	47	18개월	폐경후	캡슐	40 mg/일	23.0 mg biochanin, 1.0 mg daidzein, 15.0 mg formononetin, 1.0 mg genistein	no medication	중성지질($P<0.05$), 총콜레스테롤($P<0.05$), LDL-콜레스테롤($P<0.05$), HDL-콜레스테롤($P<0.05$)
Terzic et al., 2009	평행	세르비아	40	56	12개월	폐경후	캡슐	40 mg/일	23.0 mg biochanin, 1.0 mg daidzein, 15.0 mg formononetin, 1.0 mg genistein	no medication	중성지질($P<0.05$), 총콜레스테롤($P<0.05$), LDL-콜레스테롤($P<0.05$), HDL-콜레스테롤($P<0.05$)

*Lp(a): lipoprotein (a)

bligh et al., 2015). 세르비아에서 수행된 2개의 연구에서도 40 mg/의 수준으로 이소플라본을 12개월 이상 공급하였을 때 중성지질과 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤이 유의하게 감소하였고, HDL-콜레스테롤이 유의하게 증가하였다(Terzic et al., 2009; Terzic et al., 2012).

5. 인슐린저항성에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향

폐경기 여성에서 인슐린저항성에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 <표 3>에 제시하였다. 2개의 연구에서 붉은 토끼풀 이소플라본의 섭취가 폐경후 여성의 인슐린저항성에 어떠한 영향을 미치는지 조사하였다. Howes et al.(2003)은 57 mg/일의 이소플라본을 제 2형 당뇨병이 있는 폐경후 여성에게 공급하였을 때 당화혈색소와 공복혈당이 위약 대조군에 비해 감소하지 못함을 보고하였다. Lee et al.(2012)의 연구에서는 에스트로겐 처

리군에 비해 붉은 토끼풀 유래 이소플라본을 하루 40 mg 또는 80 mg씩 3개월간 섭취하였을 때 폐경후 여성의 인슐린민감성 지표가 유의하게 감소하였다.

6. 혈압에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향

폐경기 여성에서 혈압에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 <표 4>에 제시하였다. 8개의 연구가 폐경기

<표 3> 폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본이 인슐린저항성 관련 지표에 미치는 영향

연구	설계	장소	대상자 수	연령	기간	건강상태	형태	용량 (이소플라본)	주요 성분	대조군	측정지표
Howes et al., 2003	교차	호주	16	62	4주	폐경후 (제2형 당뇨)	정제	57 mg/일	(25mg formononetin, 2.5 mg biochanin, <1mg genistein과 daidzein)×2	위약	당화혈색소(P>0.05), 공복혈당(P>0.05)
Lee et al., 2012	평행	미국	43	68	3개월	폐경후	정제	40 or 80 mg Promensil/일	4.0 mg genistein, 3.5 mg daidzein, 24.5 mg biochanin, 8.0 mg formononetin	에스트로젠	인슐린민감성(QUICKI)이 유의하게 감소

*QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index

<표 4> 폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본이 혈압에 미치는 영향

연구	설계	장소	대상자 수	연령	기간	건강상태	형태	용량 (이소플라본)	주요 성분	대조군	측정지표
Atkinson et al., 2004b	평행	영국	177	55	1년	폐경전후	정제	43.5 mg/일	26 mg biochanin A, 16 mg formononetin, 1 mg genistein, 0.5 mg daidzein	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Clifton-Bligh et al., 2015	평행	호주	97	54	24개월	폐경후	정제	50 mg/일	formononetin과 biochanin	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Hidalgo et al., 2005	교차	에콰도르	53	51	90일	폐경후	캡슐	80 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Howes et al., 2003	교차	호주	16	62	4주	폐경후 (제2형 당뇨)	정제	57 mg/일	(25mg formononetin, 2.5 mg biochanin, <1mg genistein과 daidzein)×2	위약	수축기 혈압(mean daytime, P<0.05), 이완기 혈압(mean daytime, P<0.05)
Schult et al., 2004	평행	미국	252	52	12주	폐경전후	정제	82 mg/일 또는 57.2 mg/일	(24.5 mg biochanin, 8.0 mg formononetin, 4.0 mg genistein, 5.0 mg daidzein)×2 또는 25 mg formononetin, 2 mg biochanin A, trace genistein 과 daidzein	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Lambert et al., 2017a	평행	덴마크	59	52	12주	폐경전후	액상	37.1 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Lambert et al., 2017b	평행	덴마크	78	62	12개월 (골감소증)	폐경후 (골감소증)	액상	57.45 mg/일	genistein, daidzein, formononetin, biochanin A	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)
Thorup et al., 2015	평행	덴마크	60	52	12주	폐경후	액상	37.1 mg/일	6.8 mg biochanin A, 1.2 mg daidzein, 14.3 mg formononetin, 3.1 mg genistein, 1.4 mg ononin, 1.1 mg sissotrin	위약	수축기 혈압(P>0.05), 이완기 혈압(P>0.05)

여성의 혈압에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 평가하였는데 한 개의 연구(Howes et al., 2003)를 제외하고는 모든 연구에서 혈압에 대한 이소플라본의 유의한 효과를 확인하지 못하였다. Howes et al.(2003)은 제 2형 당뇨병을 가진 폐경후 여성에게 하루 57 mg씩 4주 동안 이소플라본을 공급하였고, 활동혈압 측정 결과 낮 시간 동안의 수축기 혈압과 이완기 혈압이 위약 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

7. 연구의 질 평가

개별 연구의 질 평가 결과는 <표 5>에 제시하였다. 포함된 연구 중 19개는 연구의 질이 높은 것(Jadad 점수 ≥ 3)으로 평가되었고 1개(Lee et al., 2012)는 연구의 질이 낮은 것(Jadad 점수 < 3)으로 평가되었다. 20개 연구 모두 무작위 할당을 하였으나, 12개의 연구(Atkinson et al., 2004a; Atkinson et al., 2004b; Clifton-Bligh et al., 2015; Hidalgo et al., 2005; Knight et al., 1999; Lambert et al., 2017a; Lambert

et al., 2017b; Nestel et al., 2004; Schult et al., 2004; Terzic et al., 2012; Terzic et al., 2009; Thorup et al., 2015)만이 무작위화 방법을 적절하게 설명하였다. 이중 눈가림을 언급한 17개 연구 중 15개 연구(Atkinson et al., 2004a; Atkinson et al., 2004b; Baber et al., 1999; Campbell et al., 2004; Chedraui et al., 2008; Clifton-Bligh et al., 2015; Hidalgo et al., 2005; Howes et al., 2003; Knight et al., 1999; Lambert et al., 2017a; Lambert et al., 2017b; Nestel et al., 1999; Nestel et al., 2004; Schult et al., 2004; Thorup et al., 2015)에서 적절한 이중 눈가림 방법을 설명하였으며, 포함된 20개 연구 모두에서 참가자의 철회 및 탈락의 여부와 이유가 설명되었다.

IV. 고 찰

본 연구에서는 폐경기 여성을 대상으로 붉은 토끼풀 유래 이소플라본을 보충시키고 대사증후군 구성 요소를 주요 결과로 측정한 RCTs 연구의 다른 또는 상반된 결과에

<표 5> 체계적 검토에 포함된 최종 20개 연구의 질 평가

연구	무작위 할당을 시행하였는가	무작위 할당의 방법을 제시하였 고 적절한가	이중 눈가림을 시행하였는가	이중 눈가림의 방법을 제시하였고 적절한가	참가자의 철회와 탈락을 제시하였는가	합계
Atkinson et al., 2004a	1	1	1	1	1	5
Atkinson et al., 2004b	1	1	1	1	1	5
Baber et al., 1999	1	0	1	1	1	4
Campbell et al., 2004	1	0	1	1	1	4
Chedraui et al., 2008	1	0	1	1	1	4
Clifton-Bligh et al., 2015	1	1	1	1	1	5
Hale et al., 2001	1	0	1	0	1	3
Hidalgo et al., 2005	1	1	1	1	1	5
Howes et al., 2000	1	0	1	0	1	3
Howes et al., 2003	1	0	1	1	1	4
Knight et al., 1999	1	1	1	1	1	5
Schult et al., 2004	1	1	1	1	1	5
Lambert et al., 2017a	1	1	1	1	1	5
Lambert et al., 2017b	1	1	1	1	1	5
Lee et al., 2012	1	0	0	0	1	2
Nestel et al., 1999	1	-1	1	1	1	3
Nestel et al., 2004	1	1	1	1	1	5
Terzic et al., 2012	1	1	0	0	1	3
Terzic et al., 2009	1	1	0	0	1	3
Thorup et al., 2015	1	1	1	1	1	5

대해 체계적 문헌 고찰(systematic review)을 수행함으로써, 폐경기 여성을 위한 붉은 토끼풀 유래 이소플라본의 폐경기 대사증후군에 대한 효과성에 대해 통합적 결론을 도출하고자 하였다. ‘폐경기’, ‘대사증후군’, ‘붉은 토끼풀’을 키워드로 PubMed와 Embase 데이터베이스를 활용하여 논문을 검색하였고, 제목과 초록을 바탕으로 한 1차적 검토와 2차적으로 원문을 검토하여 최종 20건의 논문을 체계적 고찰에 포함하였다.

폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본의 보충은 체중, 체질량지수, 체지방에 대한 영향을 평가한 4개의 연구, 인슐린저항성에 대한 영향을 평가한 2개의 연구 모두에서 유의한 영향을 미치지 못하였다. 혈압에 대한 효과는 혈압을 측정된 8개의 연구 중 1개에서만 낮시간 동안의 활동혈압(수축기 혈압과 이완기 혈압)이 위약 대조군에 비해 유의하게 감소한 것으로 보고하였다. 반면에, 폐경기 여성의 혈중 지질에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향은 총 16개의 연구 중 8개의 연구에서 한 가지 이상의 지표에 대해 유의한 영향을 나타냈다.

붉은 토끼풀의 주요 이소플라본은 formononetin, biochanin A이다(Sivesind & Seguin, 2005). Formononetin과 biochanin A는 장과 간에서 cytochrome P450 isozymes에 의해 디메틸화되면서 daidzein과 genistein으로 전환된다. 개화기의 붉은 토끼풀 총 이소플라본 중 formononetin과 biochanin A의 함량이 우세하여 각각 51%, 40%를 차지하였고, genistein이 7%, daidzein이 2%를 나타냈다(Lemežienė et al., 2015). 또한, Ramos et al.(2008)은 붉은 토끼풀의 daidzein, genistein, formononetin, 그리고 biochanin A의 함량을 건조물 기준으로 각각 7.87-91.31, 51.60-131.30, 6,568.33-2,3461.82, 2,499.55-10,337.33 µg/g으로 보고하였다.

1,529명의 폐경기 여성을 포함하는 17개의 RCTs를 메타 분석한 결과, 콩 이소플라본이 폐경기 여성의 당 대사에 유의하게 긍정적인 영향을 미쳤다(Fang et al., 2016). 콩 이소플라본은 위약 대조군에 비하여 공복 혈당(mean differences(MD))=-0.22; 95% CI: -0.38 to -0.07 mmol/L; $P=0.004$)과 인슐린(MD=-0.43; 95% CI: -0.71 to -0.14 µIU/mL; $P=0.003$), HOMA-IR(MD=-0.52; 95% CI: -0.76 to -0.28; $P<0.0001$)을 감소시켰다. 본 연구에서 붉은 토끼풀 이소플라본이 당 대사 관련 지표에 미치는 영향에 대한 검토는 너무 제한적인 연구에서 수행되었고, Lee et al.(2012)의 연구에서는 에스트로젠 치료군에 비해 붉은 토끼풀 이소플라본 보충군에서 인슐린민감성 지표가 감

소하여 붉은 토끼풀 이소플라본만의 보충 효과를 볼 수 없었다. 폐경기 여성의 당 대사에 대한 붉은 토끼풀 이소플라본의 영향을 검토하기 위해서는 추가적인 RCTs가 수행되어야 할 것이다. 또한, 콩 이소플라본의 주요 성분은 genistein과 daidzein, glycitein으로 폐경기 여성의 당 대사에 대한 개별 이소플라본의 영향이나 개별 이소플라본의 구성이 미치는 영향에 대한 연구도 필요하다.

붉은 토끼풀 이소플라본이 폐경전후 및 폐경후 여성의 혈중 지질에 미치는 영향에 대한 2개의 메타 분석이 보고된 바 있다(Kanadys et al., 2020; Luís et al., 2018). Luís et al.(2018)의 연구에서는 1,284명을 포함하는 12개의 RCTs가 메타 분석에 사용되었고, 붉은 토끼풀 이소플라본은 총 콜레스테롤(weighted mean differences(WMD))=-12.34; 95% CI: -18.21 to -6.48 mg/dL; $P<0.001$), LDL-콜레스테롤(WMD=-10.61; 95% CI: -15.51 to -5.72 mg/dL; $P<0.001$), 중성지질(WMD=-10.18; 95% CI: -16.23 to -4.13 mg/dL; $P=0.001$), HDL-콜레스테롤(WMD=1.60; 95% CI: 0.17 to 3.03 mg/dL; $P=0.03$)을 유의하게 개선하였다. 반면에, Kanadys et al.(2020)의 연구에서는 910명을 대상으로 한 총 10개의 RCTs를 메타 분석에 포함하였는데, 붉은 토끼풀 이소플라본은 총 콜레스테롤을 감소시키는 데는 효과적이었으나(WMD=-0.29; 95% CI: -0.53 to -0.06 mmol/L; $P=0.0136$), LDL-콜레스테롤(WMD=-0.13; 95% CI: -0.35 to 0.09 mmol/L; $P=0.2418$), 중성지질(WMD=-0.15; 95% CI: -0.32 to 0.01 mmol/L; $P=0.0592$), HDL-콜레스테롤(WMD=0.14; 95% CI: -0.08 to 0.36 mmol/L; $P=0.2103$)에 대해서는 유의한 개선 효과를 보이지 않았다. 이러한 결과의 차이를 보고한 이유는 각각의 메타 분석의 논문 선정 기준(inclusion criteria)이 이소플라본 보충 기간의 제한, 연구 대상자 건강상태의 제한 등에서 상이하였기 때문인 것으로 보인다.

본 연구에서는 붉은 토끼풀 이소플라본이 혈중 지질에 미치는 영향을 평가한 총 16개의 연구를 고찰하였는데, 이 중 8개의 연구에서 한 가지 이상의 지표에 대해 유의한 영향을 나타냈다. 즉, 붉은 토끼풀 이소플라본이 폐경전후 및 폐경후 여성을 대상으로 중성지질은 5개 연구에서(5/15=33%), HDL-콜레스테롤은 4개 연구에서(4/16=25%), LDL-콜레스테롤은 3개 연구에서(3/14=21%), 총 콜레스테롤은 2개 연구에서(2/15=13%), 지단백(A)는 2개 연구에서(2/3=67%) 유의한 효과를 보였다. 최근에 폐경후 여성에서 콩 유래 이소플라본의 혈중 지질에 대한 효과를 메타 분석한 결과(Yang et al., 2023), 중성지질이 유

의하게 감소하였고 HDL-콜레스테롤이 유의하게 증가하였다. 하위그룹분석에 따르면, 콩 이소플라본의 효과는 65세를 초과하는 여성에서 나타나지 않았고, 80 mg/일을 초과하는 용량에서만 HDL-콜레스테롤을 증가시켰으며, 중성지방의 감소는 보충기간이 24개월 이상일 때, HDL-콜레스테롤의 증가는 24개월 미만일 때 나타났다. 따라서 붉은 토끼풀 이소플라본의 혈중 지질에 대한 영향 또한, 대상자의 연령이나 용량, 기간별 하위집단에 의해 다른 효과크기를 보일 것으로 기대되며, 이러한 분석을 위해서는 추가적인 연구가 수행되어야 할 것이다.

폐경기 안면 홍조에 대한 붉은 토끼풀의 효과를 평가하기 위하여 총 5개의 RCTs를 메타 분석한 결과, 40~82 mg의 이소플라본은 폐경기 여성의 안면 홍조의 빈도를 경계적으로(marginally) 유의미하게 감소시켰다(WMD=-1.5; 95% CI: -2.94 to 0.03 hot flushes daily; $P=0.05$) (Coon et al., 2007). 또한, 붉은 토끼풀 이소플라본(0.5, 1, 2 $\mu\text{g/mL}$)은 HCN 1-A 세포에서 H_2O_2 유도의 산화스트레스에 대해 유의한 보호효과를 나타냈고(Occhiuto et al., 2009), 붉은 토끼풀의 주요 이소플라본인 formononetin을 난소절제 마우스에게 6개월간 경구투여하였을 때, 항산화 효소의 활성이 증가하였으며, 지질과산화물의 수준이 감소하였다(Mu et al., 2009). 따라서 붉은 토끼풀 이소플라본의 혈중 지질 개선 효과는 항산화 효과와 함께 혈관질환 위험 감소에 도움을 줄 수 있을 것이며, 안면홍조 등의 폐경기 증상 완화를 위해 붉은 토끼풀을 복용하는 경우 추가적으로 혈중지질 개선과 항산화 효과를 얻을 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 영어로 작성된 논문만을 포함 시킴으로 연구 주제와 관련된 논문이 누락되었을 가능성이 있는 것과, Jadad 점수는 RCT에서 주요 잠재적 비뮌의 가능성을 나타내는 배경 은폐는 포함하지 않음으로 배경 은폐에 대한 평가가 이루어지지 않은 것을 들 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 연구는 붉은 토끼풀 유래 이소플라본의 보충이 폐경기 여성에서 대사증후군 구성 요소에 미치는 영향에 대한 연구를 체계적으로 고찰했다는 것에 중요한 의의가 있다.

결론적으로, 폐경기 여성에서 붉은 토끼풀 이소플라본의 보충은 대사증후군 구성 요소 중 체중, 인슐린저항성, 혈압에 대해서는 유의한 효과를 거의 보이지 않았다. 반면에 혈중 지질에 대해서는 총 16개의 연구 중 8개의 연구에서 한 가지 이상의 지표에 대해 유의한 영향을 나타내 붉은 토끼풀 이소플라본은 폐경기 여성의 혈중지질을 개선

할 수 있을 것이다. 식물 유래 기능성 소재의 폐경기 대사증후군 개선 효과를 구명하기 위한 대규모의 임상 연구가 필요하다.

주제어: 폐경후, 대사증후군, 붉은 토끼풀, 이소플라본, 혈중 지질

REFERENCES

- Atkinson, C., Compston, J. E., Day, N. E., Dowsett, M., & Bingham, S. A.(2004a). The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(2), 326-333.
- Atkinson, C., Oosthuizen, W., Scollen, S., Loktionov, A., ... & Bingham, S. A.(2004b). Modest protective effects of isoflavones from a red clover-derived dietary supplement on cardiovascular disease risk factors in perimenopausal women, and evidence of an interaction with ApoE genotype in 49-65 year-old women. *The Journal of Nutrition*, 134(7), 1759-1764.
- Baber, R. J., Templeman, C., Morton, T., Kelly, G. E., & West, L.(1999). Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*, 2(2), 85-92.
- Barańska, A., Błaszczuk, A., Kanadys, W., Baczewska, B., ... & Polz-Dacewicz M.(2021). Effects of soy protein containing of isoflavones and isoflavones extract on plasma lipid profile in postmenopausal women as a potential prevention factor in cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 13(8), 2531.
- Campbell, M. J., Woodside, J. V., Honour, J. W., Morton, M. S., & Leathem, A. J.(2004). Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study.

- European Journal of Clinical Nutrition*, 58(1), 173-179.
- Carr, M. C.(2003). The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2404-2411.
- Cauley, J. A., Cummings, S. R., Black, D. M., Mascioli, S. R., & Seeley, D. G.(1990). Prevalence and determinants of estrogen replacement therapy in elderly women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 163(5 Pt 1), 1438-1444.
- Chedraui, P., San Miguel, G., Hidalgo, L., Morocho, N., & Ross, S.(2008). Effect of Trifolium pratense-derived isoflavones on the lipid profile of postmenopausal women with increased body mass index. *Gynecological Endocrinology*, 24(11), 620-624.
- Clifton-Bligh, P. B., Nery, M. L., Clifton-Bligh, R. J., Visvalingam, S., ... & Baber R.(2015). Red clover isoflavones enriched with formononetin lower serum LDL cholesterol-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(1), 134-142.
- Coon, J. T., Pittler, M. H., & Ernst, E.(2007). Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*, 14(2-3), 153-159.
- Delmonte, P., Perry, J., & Rader, J. I.(2006). Determination of isoflavones in dietary supplements containing soy, red clover and kudzu: extraction followed by basic or acid hydrolysis. *Journal of Chromatography A*, 1107(1-2), 59-69.
- Fang, K., Dong, H., Wang, D., Gong, J., ... & Lu, F.(2016). Soy isoflavones and glucose metabolism in menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Molecular Nutrition & Food Research*, 60(7), 1602-1614.
- Hale, G. E., Hughes, C. L., Robboy, S. J., Agarwal, S. K., & Bievre, M.(2001). A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause*, 8(5), 338-346.
- Hidalgo, L. A., Chedraui, P. A., Morocho, N., Ross, S., & San Miguel, G.(2005). The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecological Endocrinology*, 21(5), 257-264.
- Howes, J. B., Sullivan, D., Lai, N., Nestel, P., ... & Howes, L. G.(2000). The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 152(1), 143-147.
- Howes, J. B., Tran, D., Brillante, D., & Howes, L. G.(2003). Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5(5), 325-332.
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., ... & Pyorala, K.(2004). Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *The Archives of Internal Medicine*, 164, 1066-1076.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., ... & McQuay, H. J.(1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*, 17, 1 - 12.
- Kanadys, W., Baranska, A., Jedrych, M., Religioni, U., & Janiszewska, M.(2020). Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 132, 7-16.
- Knight, D. C., Howes, J. B., & Eden, J. A.(1999). The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric*, 2(2), 79-84.
- Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Niskanen, L. K., Kaplan, G. A., ... & Lakka, T. A.(2002). Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 156(11), 1070-1077.

- Lambert, M. N. T., Thorup, A. C., Hansen, E. S. S., & Jeppesen, P. B.(2017a). Combined red clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PLoS One*, 12(6), e0176590.
- Lambert, M. N. T., Thybo, C. B., Lykkeboe, S., Rasmussen, L. M., ... & Jeppesen, P. B. (2017b). Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(3), 909-920.
- Lee, C. C., Bloem, C. J., Kasa-Vubu, J. Z., Liang, L. J. (2012). Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes Obesity Metabolism*, 14(4), 315-319.
- Lee, M. R., Kim, B., Lee, Y., Park, S. Y., ... & Heo, S. I.(2021). Ameliorative effects of *Pueraria lobata* extract on postmenopausal symptoms through promoting estrogenic activity and bone markers in ovariectomized rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 7924400.
- Lemežienė, N., Padarauskas, A., Butkutė, B., Cesevičienė, J., ... & Mikaliūnienė, J.(2015). The concentration of isoflavones in red clover (*Trifolium pratense* L.) at flowering stage. *Zemdirbyste-Agriculture*, 102(4), 443-448.
- Luís, Â., Domingues, F., & Pereira, L.(2018). Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric*, 21(5), 446 - 453.
- Marchi, R., Dell'Agnolo, C. M., Lopes, T. C. R., Gravena, A. A. F., ... & Pelloso, S. M.(2017). Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(2), 160-166.
- Mu, H., Bai, Y. H., Wang, S. T., Zhu, Z. M., & Zhang, Y. W.(2009). Research on antioxidant effects and estrogenic effect of formononetin from *Trifolium pratense* (red clover). *Phytomedicine*, 16(4), 314-319.
- Nabulsi, A. A., Folsom, A. R., White, A., Patsch, W., ... & Szklo, M.(1993). Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The atherosclerosis risk in communities study investigators. *The New England Journal of Medicine*, 328(15), 1069-1075.
- Nestel, P. J., Pomeroy, S., Kay, S., Komesaroff, P., ... & West, L.(1999). Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(3), 895-898. Erratum in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3647.
- Nestel, P., Cehun, M., Chronopoulos, A., DaSilva, L., ... & McGrath, B.(2004). A biochanin-enriched isoflavone from red clover lowers LDL cholesterol in men. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(3), 403-438.
- Oh, J. H., Baek, S. E., Lee, W. Y., Baek, J. Y., ... & Yoo, J. E.(2019). Investigating the systems-level Effect of *Pueraria lobata* for menopause-related metabolic diseases using an ovariectomized rat model and network pharmacological analysis. *Biomolecules*, 9(11), 747.
- Occhiuto, F., Palumbo, D. R., Samperi, S., Zangla, G., ... & Circosta, C.(2009). The isoflavones mixture from *Trifolium pratense* L. protects HCN 1 A neurons from oxidative stress. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(2), 192-196.
- Qi, J., Zhu, R., Mao, J., Wang, X., ... & Guo, L.(2024). Effect of unfermented soy product consumption on blood lipids in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Epub ahead of print.
- Ramos, G. P., Dias, P. M., Morais, C. B., Fröhlich, P. E., ... & Zuanazzi, J. A. (2008). LC determination of four isoflavone aglycones in red clover (*Trifolium pratense* L.). *Chromatographia*, 67, 125-129.
- Reaven, G. M.(2005). The insulin resistance syndrome; definition and dietary approaches to treatment.

- Annual Review of Nutrition*, 25, 391-406.
- Rowe, I. J., & Baber, R. J. (2021). The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric*, 24(1), 57-63.
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M., Ormiston, T. M., Greyber, E., ... & Salpeter, E. E. (2006). Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8(5), 538-554.
- Schult, T. M., Ensrud, K. E., Blackwell, T., Ettinger, B., ... & Tice, J. A. (2004). Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas*, 48(3), 209-218.
- Siddiqui, N. I., Rahman, S. M., A. R., & Shamsuzzaman, A. K. (2005). Evaluation of hormone replacement therapy. *Mymensingh Medical Journal*, 14(2), 212-218.
- Sivesind, E., & Seguin, P. (2005). Effects of the environment, cultivar, maturity, and preservation method on red clover isoflavone concentration. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(16), 6397-6402.
- Sumino, H., Ichikawa, S., Itoh, H., Utsugi, T., ... & Kurabayashi, M. (2003). Hormone replacement therapy decreases insulin resistance and lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with impaired and normal glucose tolerance. *Hormone Research*, 60(3), 134-142.
- Terzic, M. M., Dotlic, J., Maricic, S., Mihailovic, T., & Tosic-Race, B. (2009). Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 35(6), 1091-1095.
- Terzic, M., Micic, J., Dotlic, J., Maricic, S., ... & Knezevic, N. (2012). Impact of phytoestrogens on serum lipids in postmenopausal women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 72(6), 527-531.
- Thorup, A. C., Lambert, M. N., Kahr, H. S., Bjerre, M., & Jeppesen, P. B. (2015). Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 689138.
- Yang, S., Zeng, Q., Huang, X., Liang, Z., & Hu, H. (2023). Effect of isoflavones on blood lipid alterations in postmenopausal females: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Advances in Nutrition*, 14(6), 1633-1643.
- Woo J., Lau E., Ho S. C., Cheng F., ... & Sham A. (2003). Comparison of *Pueraria lobata* with hormone replacement therapy in treating the adverse health consequences of menopause. *Menopause*, 10(4), 352-361.

Received 08 July 2024;

Accepted 19 July 2024