

폐경후 여성에서 호르몬 대체요법시 프로게스테론의 Androgenic Activity가 지질과 Lipoprotein(a)에 미치는 영향*

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김치정 · 유왕성 · 유언호

= Abstract =

Effect of Hormone Replacement Therapy on Lipoprotein(a) and Lipids in Postmenopausal Women : Influence of Androgenic Activity of Progesterone

Chee Jeong Kim, M.D., Wang Seong Ryu, M.D., Un Ho Ryoo, M.D.

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Medical Center,
Seoul, Korea*

Background : Many reports have shown that hormone replacement therapy(HRT) in postmenopausal women decreases lipoprotein(a)[Lp(a)]. However these had small numbers of subjects, short duration of therapy, or comparisons of only a few regimens. The influences of progesterone on Lp(a) and lipids, administered with estrogen, are controversial.

Methods : Five hundred and fifty-one postmenopausal women were divided into 5 groups : group A : 0.625mg conjugated equine estrogen(CEE)(n=140), group B : 0.625mg CEE plus 5mg medroxyprogesterone acetate(MPA)(n=97), group C : 0.625mg CEE plus 10mg MPA(n=109), and group D : 2mg estradiol valerate(E2) plus 0.5mg norgestrel(N)(n=134) and group E : control(n=71). Lp(a) and lipids levels were measured before and 12 months after HRT.

Results : Estrogen replacement therapy(ERT) for 12 months lowered Lp(a) level by 37.1%. The addition of progesterone attenuated the Lp(a)-lowering effect of estrogen and decreased by 27.7%, 29.6%, and 30.3% in groups B($p < 0.05$), C($p < 0.05$), and D($p < 0.0001$) respectively. High density lipoprotein cholesterol(HDL-C) was increased markedly in group A(16.5%), increased moderately in groups B(10.8%) and C(11.3%), and not changed in group D. Low density lipoprotein cholesterol was decreased by 10.9%, 13.7%, 11.3%, and 17.6% in groups A, B, C, and D respectively.

Conclusions : Reduction of Lp(a) with estrogen replacement therapy may be one of mechanisms for cardioprotective effect in postmenopausal women. The combined therapy of estrogen and progesterone may reveal different effects on heart due to adverse actions of progesterone on Lp(a) and HDL-C. The variations in the androgenic potency of progesterone may explain inconsistent results on HDL-C in previous studies.

KEY WORDS : Lipid · Lipoprotein · Hormone.

*본 연구는 1996학년도 중앙대학교 학술연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

관동맥질환 등과 같은 죽상동맥경화에 의한 질환의 빈도는 폐경전 여성에서는 매우 낮으나 폐경후에 급속히 증가하여 여성호르몬의 상실에 의한 폐경은 죽상동맥경화의 한 위험인자로 생각된다¹⁾. 비록 무작위 연구들이 아니어서 결론을 내리기는 어려우나, 실제 많은 연구에서 폐경후 여성을 대상으로 에스트로젠을 투여하여 관동맥질환이 약 50% 정도 감소한다고 보고하였다²⁾. 그 기전으로는 에스트로젠이 저밀도지단백 콜레스테롤을 감소시키고 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키며, 내피 의존성 혈관 확장반응의 보전이 중요한 것으로 알려져 있다. 그 외 항산화제의 효과가 있고 세포외기질에도 작용하는 것으로 생각된다³⁾.

에스트로젠 투여의 문제점의 하나는 자궁내막암의 빈도가 증가하는 것이고, 이는 프로게스테론을 병합투여함으로써 해결되었다⁴⁾. 프로게스테론은 고밀도지단백 콜레스테롤을 감소시켜 죽상동맥경화를 촉진시키는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 각각의 약제의 지질에 대한 효과는 잘 알려져 있으나, 이들 약제를 동시에 투여할 때 지질 특히 고밀도지단백 콜레스테롤에 미치는 영향에 대해서는 아직 논란이 있다^{6,7)}. 이러한 논란은 연구자마다 다른 androgenic activity를 가진 프로게스테론을 사용하고, 추적기간이 각기 다르기 때문일 가능성이 있다.

Lipoprotein(a)[Lp(a)]는 다소 논란이 있으나^{8,9)}, 혈중농도가 높을 경우 관동맥질환을 비롯한 죽상동맥경화 질환의 위험인자로 생각된다¹⁰⁻¹³⁾. 초기의 소수의 대상을 이용한 연구 결과들에서는 다른 지단백과는 달리 Lp(a) 농도가 나이나 성별 등의 임상지표 및 여러 생화학적 인자와 상관관계가 없는 것으로 알려져 있었으나, 최근의 대단위 연구에서 여성에서 나이가 증가할수록 증가하며, 여성에서 남성보다 혈중 농도가 높은 것으로 밝혀졌다. 또한 여러 가지 지질과도 상관관계가 있어, 중성지방과 역상관계가 있으며 총콜레스테롤 및 그 분획들과도 비록 약하지만 상관관계가 있음이 밝혀졌다¹⁴⁻¹⁶⁾.

Lp(a)는 다른 지질과는 달리 식이 및 운동요법 등의 비약물요법이나 니코틴산을 제외한 대부분의 지질강화제에 의해 혈중 농도가 감소되지 않는다¹⁷⁻²⁰⁾. 하지만 여러 가지 호르몬의 영향을 받으며, 특히 여성호르몬과는 밀접한 관계가 있다. 폐경후 여성이 폐경전 여성에 비해

농도가 높고¹⁴⁾, 폐경전 여성을 추적하여 폐경후가 되면 농도가 증가한다²¹⁾. 또한 폐경후 여성에게 에스트로젠이나 프로게스테론을 투여하면 혈중농도가 감소함이 보고되었다^{7,22,23)}. 하지만 이전의 연구들은 대상수가 적거나, 관찰기간이 짧거나, 한두 약제만의 효과를 분석하였을 뿐이다.

이에 본 연구에서는 폐경후 여성을 대상으로 여러 가지 배합의 여성호르몬을 투여하여, 이에 따른 Lp(a)와 지질의 변화를 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

부인과적 질환이 없이 폐경후 1년 이상 경과하였거나 난포자극호르몬의 농도가 20mIU/ml이 넘는 551명의 여성을 대상으로 하였으며, 지질에 영향을 미칠 수 있는 내분비질환, 감염질환 및 간 질환이 있는 예는 제외하였다. 이들의 연령은 29세에서 71세까지로 평균 50.8 ± 5.6 세였다.

이들을 자궁적출술을 시행한 대상에서 conjugated equine estrogen(CEE) 0.625mg만을 투여한 A군(140명), CEE와 medroxyprogesterone(MPA) 5mg을 투여한 B군(97명), CEE 0.625mg과 MPA 10mg을 투여한 C군(109명), estradiol valerate 2mg과 norgestrel 0.5mg을 투여한 D군(134) 및 약제를 투여하지 않은 대조군인 E군(71명)으로 나누어 관찰하였다. 투약은 1달을 주기로 하였으며 A, B, C군에서는 CEE를 1일부터 25일까지, MPA는 16일부터 25일까지 투여하였고, D군에서는 estradiol valerate을 1일부터 21일까지, norgestrel을 12일부터 21일까지 투여하였으며, 나머지 기간에는 약제를 투여하지 않았다.

Lp(a), 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방을 투약전과 투약후 1년에 측정하였다. Lp(a)는 Pharmacia사의 방사선면역측정법을 이용하여 측정하였고, 총콜레스테롤과 중성지방은 Hitachi사의 자동분석기로 효소법을 이용하여 측정하였다. 고밀도지단백 콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤은 Helena Laboratory사의 전기영동법을 이용하여 측정하였다.

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계적 분석은 초저밀도지단백 콜레스테롤, Lp(a)와 중성지방의 경우에는 군간 비교는 Kruskal-Wallis법을, 치료 전

Table 1. Baseline characteristics of subjects

	Age years	BMI kg/cm ²	TC MMOL/l(mg/dl)	Lp(a)(mg/dl)
Group A	50.8±5.8	23.5±2.7	5.31±0.86(206.9±33.4)	22.6±21.6
Group B	50.9±5.5	23.9±2.9	5.40±0.91(210.2±35.3)	24.5±17.4
Group C	51.1±4.2	24.0±2.9	5.36±0.87(208.8±33.8)	25.1±20.7
Group D	49.9±4.3	23.3±3.0	5.28±0.81(205.8±31.7)	25.2±21.1
Group E	51.8±8.6	24.3±3.6	5.49±0.72(213.6±28.1)	24.0±17.3
p value	0.20	0.15	0.51	0.48

Mean±SD, BMI : body mass index, TC : total cholesterol, Lp(a) : lipoprotein(a)

후의 비교는 Wilcoxon signed ranks법을 이용하였고, 다른 변수의 경우에는 각각 ANOVA법과 Paired t-test를 사용하였다. 투약후 각군 간에 변화율의 비교는 Mann-Whitney U분석을 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 판정하였다.

결 과

각군의 임상적인 지표와 생화학적 인자들은 Table 1과 같으며 군간에 차이는 없었다. Lp(a)농도의 분포는 낮은 농도의 비율이 높은 비대칭형이었고, 10~20mg/dl 사이의 농도가 가장 빈번하였다. 이후 0~10mg/dl, 20~30mg/dl 사이의 농도가 빈번히 관찰되었다(Fig.

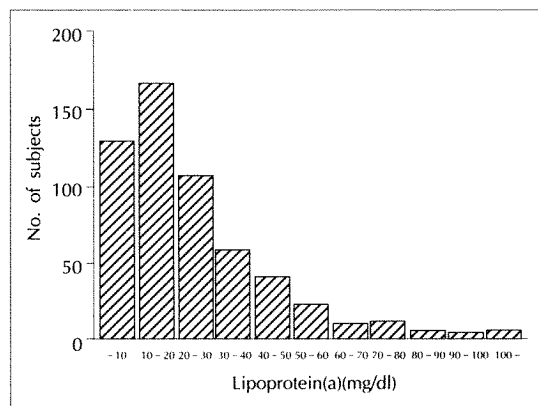


Fig. 1. Distribution of lipoprotein(a) levels in postmenopausal women.

Table 2. Change of Lp(a) after HRT for 1 year

	Group A(E)	Group B(E+MPA5)	Group C(E+MPA10)	Group D(E2+N)	Group E(Control)
Lp(a) Basal	22.6±21.6	24.5±17.4	25.1±20.7	25.2±21.1	24.0±17.3
(mg/dl) 1 year	14.0±15.1	17.7±15.5	17.6±17.3	17.6±13.9	27.0±22.0
Percent change	-37.1%	-27.7%	-29.6%	-30.3%	12.5%
p value	0.001	0.001	0.001	0.001	0.013

Mean±SD, Lp(a) : lipoprotein(a)

1).

Lp(a) 농도는 A, B, C, D군에서 투약전 각각 22.6±37.1mg/dl, 24.5±17.4mg/dl, 25.1±20.7mg/dl, 25.2±21.1mg/dl에서 1년간 투약 후 14.0±15.1mg/dl($p<0.001$), 17.7±15.5mg/dl($p<0.001$), 17.6±17.3mg/dl($p<0.001$), 17.6±13.9mg/dl($p<0.001$)로 감소하였다. 에스트로젠 단독 투여군인 A군은 37.1% 감소하여 에스트로젠과 프로게스테론을 병합 투여한 B군의 27.7%($p<0.05$), C군의 29.6%($p<0.05$), D군의 30.0%($p<0.0001$)보다 많이 감소하였다. 대조군에서는 약간 농도가 증가하였다(Table 2, Fig. 2).

고밀도지단백 콜레스테롤은 A, B, C군에서 투약전 66.7±19.9mg/dl, 67.7±15.4mg/dl, 65.9±15.9mg/dl에서 투약후 79.9±17.4mg/dl($p<0.001$), 75.9±18.4mg/dl($p<0.001$), 74.6±16.7mg/dl($p<0.001$)로 각각 증가하였으며, A군의 16.5% 증가는 B군과 C군의 10.8%($p<0.05$)와 13.8%($p<0.05$) 증가에 비해 많이 증가하였다(Table 3, Fig. 2). D군에서는 투약전 63.1±14.9mg/dl에서 투약후 64.3±16.6mg/dl로 투약 전후 변화가 없었다. 저밀도지단백 콜레스테롤은 A, B, C, D군에서 각각 10.9%($p<0.001$), 13.7%($p<0.001$), 11.3%($p<0.001$) 및 17.6%($p<0.001$) 감소하였으며, D군에서 A군($p<0.01$)과 C군($p<0.001$) 보다 많이 감소하였다(Table 3, Fig. 2).

이러한 고밀도지단백 콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤의 변화에 의해 총콜레스테롤은 A군에서 변화

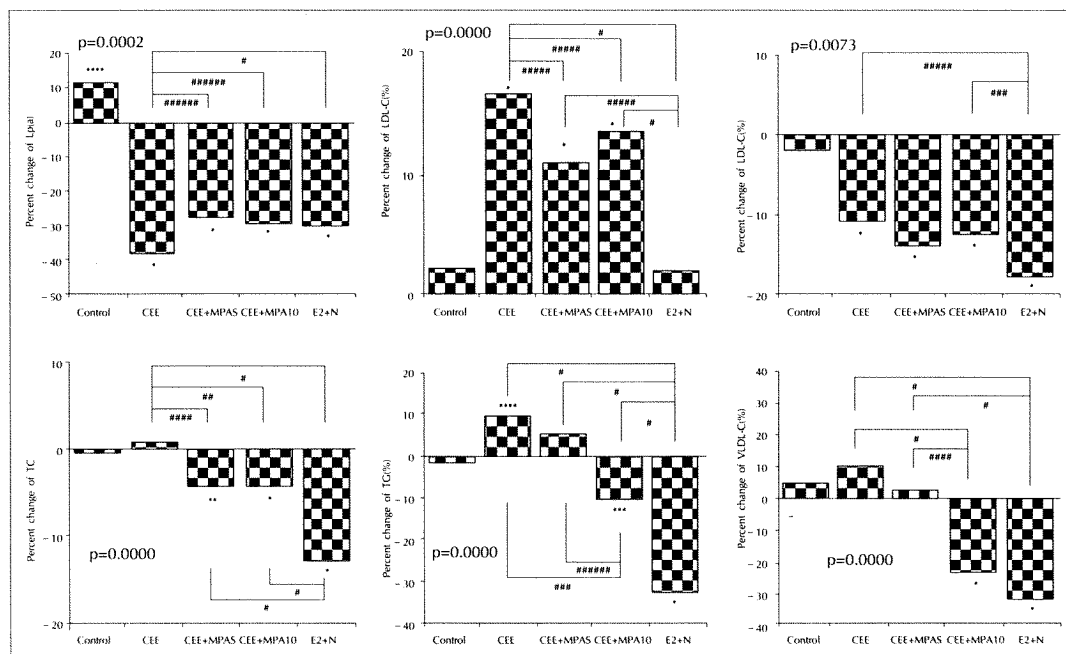


Fig. 2. Percent changes of lipoprotein(a) and lipids with hormone replacement therapy in postmenopausal women. Lp(a) : lipoprotein(a), HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, TC : triglyceride, VLDL-C : very low density lipoprotein cholesterol.
 * : $p < 0.001$, ** : $p < 0.005$, *** : $p < 0.01$, **** : $p < 0.05$ compared with basal level.
 # : $p < 0.0001$, ## : $p < 0.0005$, ### : $p < 0.001$, #### : $p < 0.005$, ##### : $p < 0.01$, ##### : $p < 0.05$ compared between groups.

Table 3. Change of lipids after HRT for 1 year

		Group A (E)	Group B (E+MPA5)	Group C (E+MPA10)	Group D (E2+N)	Group E (Control)
TC (mg/dl)	Basal	5.31 ± 0.86 (206.9 ± 33.4)	5.40 ± 0.91 (210.2 ± 35.3)	5.36 ± 0.87 (208.8 ± 33.8)	5.28 ± 0.81 (205.8 ± 31.7)	5.49 ± 0.72 (213.7 ± 27.7)
	1 year	5.36 ± 0.81 (208.6 ± 3.15)	5.16 ± 0.81 (201.1 ± 31.5)	5.13 ± 0.87 (199.6 ± 34.0)	4.61 ± 0.78 (179.4 ± 30.4)	5.48 ± 0.91 (213.9 ± 35.0)
	p value	0.25	0.004	0.001	0.001	0.41
HDL-C (mg/dl)	Basal	1.71 ± 0.51 (66.7 ± 19.9)	1.74 ± 0.39 (67.7 ± 31.5)	1.69 ± 0.41 (65.9 ± 15.9)	1.62 ± 0.38 (63.1 ± 14.9)	1.74 ± 0.42 (67.5 ± 16.1)
	1 year	20.5 ± 0.45 (79.9 ± 17.4)	1.95 ± 0.47 (75.9 ± 18.4)	1.92 ± 0.43 (74.6 ± 16.7)	1.65 ± 0.43 (64.3 ± 16.6)	1.78 ± 0.47 (69.4 ± 18.3)
	p value	0.001	0.001	0.001	0.32	0.36
LDL-C (mg/dl)	Basal	3.29 ± 0.69 (128.2 ± 27.0)	3.34 ± 0.73 (130.1 ± 28.6)	3.28 ± 0.63 (127.6 ± 24.4)	3.24 ± 0.68 (126.0 ± 26.3)	3.36 ± 0.57 (130.9 ± 21.8)
	1 year	2.93 ± 0.59 (114.2 ± 23.1)	2.88 ± 0.55 (112.3 ± 21.4)	2.91 ± 0.62 (113.2 ± 24.1)	2.67 ± 0.57 (103.8 ± 22.2)	3.29 ± 0.67 (128.8 ± 25.8)
	p value	0.001	0.001	0.001	0.001	0.14
VLDL-C (mg/dl)	Basal	0.33 ± 0.31 (12.9 ± 12.1)	0.32 ± 0.19 (12.5 ± 7.6)	0.39 ± 0.31 (15.3 ± 12.2)	0.42 ± 0.38 (16.5 ± 14.8)	0.39 ± 0.26 (15.1 ± 10.0)
	1 year	0.37 ± 0.26 (14.3 ± 10.1)	0.33 ± 0.19 (12.9 ± 7.2)	0.30 ± 0.21 (11.8 ± 8.2)	0.29 ± 0.22 (11.3 ± 8.5)	0.40 ± 0.32 (15.8 ± 12.5)
	p value	0.07	0.37	0.001	0.001	0.99
TG (mg/dl)	Basal	1.49 ± 0.90 (131.9 ± 79.7)	1.30 ± 0.53 (115.5 ± 46.9)	1.49 ± 0.85 (131.9 ± 75.3)	1.51 ± 1.00 (133.6 ± 88.1)	15.8 ± 0.92 (140.1 ± 81.3)
	1 year	1.64 ± 0.86 (145.3 ± 75.9)	1.37 ± 0.54 (121.6 ± 47.8)	1.33 ± 0.76 (117.8 ± 59.8)	1.02 ± 0.55 (90.0 ± 48.8)	(1.57 ± 0.88) (138.8 ± 76.9)
	p value	0.02	0.43	0.01	0.001	0.96

Mean ± SD, TC : total cholesterol, HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C : very low density lipoprotein cholesterol, TG : Triglyceride

가 없었으며, B군과 C군에서는 각각 4.3%($p<0.005$)와 4.4%($p<0.001$) 감소하였고, D군에서는 12.8% 감소하였다($p<0.001$). 중성지방은 A군에서 9.2% 증가하였고($p<0.05$), B군에서는 변화가 없었으며, C군과 D군은 각각 10.7%($p<0.01$)와 32.6%($p<0.001$) 감소하였다(Table 3, Fig. 2).

고 안

본 연구는 폐경후 여성에게 에스트로젠을 단독으로 투여하거나 에스트로젠에 여러가지 androgenic activity를 가진 프로게스테론을 병합하여 1년간 투약후 Lp(a)와 여러 지질의 변화를 전향적으로 관찰한 case control 연구이다. 특히 각군의 대상수를 많게 하여 투약 전후의 비교뿐만 아니라 각군의 효과를 비교한 것이 본 연구의 가장 큰 특징이다.

여성에 있어 폐경은 관동맥질환 등과 같은 죽상동맥경화에 의한 질환의 위험인자로 생각된다¹⁾. 관동맥질환의 빈도는 폐경전 여성에서는 같은 연령의 남성에 비해 10분의 1에 불과하나, 폐경후에 급속히 증가하여 70대에서는 남녀간의 차이가 없어진다¹⁾. 또한 실제 많은 연구에서 폐경후 여성을 대상으로 에스트로젠을 투여하여 관동맥질환이 약 50% 정도 감소한다고 보고하였다²⁾. 하지만 이 연구들은 무작위 연구들이 아니어서 최종 결론을 내리기는 어려우며, 현재 연구가 진행 중이다²⁴⁾. 에스트로젠의 심장보호효과의 기전으로는 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소, 고밀도지단백 콜레스테롤의 증가, 내피 의존성 혈관 확장반응의 보전이 중요한 것으로 알려져 있으며, 그 외 항산화제나 세포외기질에도 작용하는 것으로 생각된다⁴⁾.

많은 인구의학적 연구와 case control 연구에서 lipoprotein(a)[Lp(a)]는 관동맥질환과 뇌혈관질환의 독립적 위험인자로 생각되었으나, 최근에 발표된 전향적 연구에서 상반된 의견이 주장되었다. 즉 Lipid Research Clinic-Coronary Primary Prevention Trial¹⁰⁾, GRIPS 연구¹¹⁾에서는 독립적 위험인자로, Helsinki Heart연구⁸⁾와 Physicians Health 연구⁹⁾에서는 의미가 없다고 보고하였다.

Lp(a)는 다른 지질과는 달리식이 및 운동요법 등의 비약물요법이나 대부분의 지질강화제에 의해 혈중 농도가 감소되지 않으며, 단지 니코틴산만이 감소시키는 것

으로 알려져 있다²⁰⁾. 이외 일부 음주, 비타민 E, w-3 지방산, N-acetylcysteine 등이 농도에 영향을 미친다고 보고되었으나 논란이 있다²⁵⁻²⁸⁾.

Lp(a)는 여러 가지 호르몬의 영향을 받으며, 특히 여성호르몬과는 밀접한 관계가 있다. 비슷한 연령의 폐경후 여성이 폐경전 여성에 비해 농도가 높고¹⁴⁾, 같은 여성을 추적 관찰하여 폐경전과 폐경후를 비교하면 농도가 증가한다²¹⁾. 또한 폐경후 여성에게 에스트로젠이나 프로게스테론을 투여하면 혈중농도가 감소함이 많이 보고되었다^{7,22,23)}. 본 연구에서도 대조군을 제외한 모든 치료군에서 농도가 감소하여 이전의 연구들과 같은 결과를 보였으며, 이는 폐경후 여성에서 에스트로젠이 위에 제시된 다른 기전과 함께 관동맥질환을 감소시키는 한 기전일 가능성이 있다.

약제의 종류에 따른 Lp(a) 저하효과에 대해서는 아직 보고된 바가 없으며, 에스트로젠이나 프로게스테론을 단독으로 투여하여도 농도가 감소하므로 이들을 병합하여 투여하면 효과가 증대될 것을 예측하였으나, 결과는 오히려 에스트로젠 단독투여가 병합요법보다 효과적임이 관찰되었다. 이러한 현상의 의미는 자궁내막암을 예방하기 위해 에스트로젠과 함께 투여되는 프로게스테론은 에스트로젠의 Lp(a) 감소를 통한 관동맥질환의 예방효과에 악영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

프로게스테론은 고밀도지단백 콜레스테롤을 감소시켜 죽상동맥경화를 촉진시키며, 그 정도는 각 약제의 androgenic activity에 비례하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 하지만 에스트로젠의 투여의 중요한 합병증인 자궁내막암의 예방에는 매우 뛰어난 효과가 있어 에스트로젠과 프로게스테론을 병합투여하면 자궁내막암의 위험도가 없어지며, 오히려 감소한다는 보고도 있다⁴⁾. 이러한 병합요법이 에스트로젠 단독요법과 같이 관동맥질환을 감소시키는 효과가 있는가에 대해서는 극소수의 보고가 있을 뿐이다⁴⁾. 이 연구들은 대상선정과 분석에 있어 문제점이 많아 현상의 설명에 도움이 전혀 되지 못하며, 현재 수개의 무작위 연구가 진행 중에 있다.

에스트로젠/프로게스테론 병합요법이 지질, 특히 고밀도지단백 콜레스테롤에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많다. 초기의 논문에서는 에스트로젠의 고밀도지단백 콜레스테롤의 증가효과를 상쇄시킨다고 주장한 반면⁷⁾, 최근의 인구의학적 연구에서는 병합요법 중인 여성에서 고밀도지단백 콜레스테롤의 농도가 에스트로젠을 단독

으로 투여하는 여성보다 높다고 보고하였다⁶⁾. 1995년도에 발표된 무작위 연구에서 3년간 추적한 결과 에스트로겐의 효과를 부분적으로 상쇄한다고 주장하였다²⁴⁾. 본 연구에서도 비슷한 결과를 보여 androgenic activity가 낮은 MPA를 투여한 B군과 C군에서는 에스트로겐을 단독으로 투여한 A군에 비해 그 정도는 적으나 고밀도 지단백 콜레스테롤이 증가하여, 부분적으로 에스트로겐의 효과를 상쇄시킴을 관찰할 수 있었다. 하지만 이전에 보고에서 사용하지 않은 androgenic activity가 높은 norgestrel을 투여한 D군에서는 고밀도지단백 콜레스테롤이 투약 전후에 차이가 없어 에스트로겐의 효과를 완전히 상쇄시켰다. 결과적으로 프로게스테론이 에스트로겐과 같이 투여될 때에 프로게스테론의 androgenic activity에 따라 에스트로겐이 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키는 효과를 부분적 혹은 완전히 상쇄시킴이 확인되었다.

저밀도지단백 콜레스테롤의 변화는 고밀도지단백 콜레스테롤의 변화와 반대 현상을 보여 androgenic activity가 높은 프로게스테론을 투여한 D군에서 다른 군에 비해 많이 감소하였다. 이는 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소를 통하여 죽상동맥경화의 예방에 더 효과적일 가능성도 있으나, 여성에 있어 관동맥질환의 위험인자로서는 저밀도지단백 콜레스테롤보다 고밀도지단백 콜레스테롤이 더 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각된다²⁹⁾.

이러한 고밀도지단백 콜레스테롤과 저밀도지단백 콜레스테롤의 변화의 결과로 총콜레스테롤은 A군에서 증가하였으며, 이는 에스트로겐의 투여가 총콜레스테롤을 변화시키지 않거나 약간 증가시킨다는 이전의 보고와 일치하는 소견이다. 병합요법을 시행한 B, C, D군에서는 고밀도지단백 콜레스테롤이 약간 증가하고 저밀도지단백 콜레스테롤이 많이 감소하여 총콜레스테롤이 감소하였다.

중성지방은 에스트로겐을 단독 투여한 A군과 androgenicity가 낮은 MPA를 소량 투여한 B군에서는 증가하였으며, C군과 D군에서는 감소하였다. 이는 androgenic activity가 높을 수록 중성지방을 더 감소시킨다는 것으로 이러한 현상의 의미에 대해서는 아직 결론을 내리기는 어려우며 추후 더 연구되어야 할 것이다.

본 연구의 문제점으로는 A군의 대상이 자궁적출술을 시행 받았던 여성만으로 국한하여 다른 군과 일치하지

않을 가능성이 있다는 것과 D군에서 에스트로겐으로 CEE를 사용하지 않고 estradiol valerate를 사용하였다는 것이다. 자궁이 있는 환자에게 에스트로겐을 투여하면 불규칙한 출혈이 있을 수 있으며, 이는 약제에 대한 순응도를 약화시켜 3년간 투약할 때에 50%만이 복용함이 보고되었고²⁴⁾, 자궁내막암의 위험도가 있어 A군의 대상이 자궁적출술을 시행 받았던 여성으로 국한되었다. 하지만 이런 차이가 지질의 변화에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다. CEE 0.625mg은 estradiol valerate 2mg과 비슷한 약효가 있는 것으로 알려져 있으며, 에스트로겐 용량이 지질에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있어 결과에 영향을 주지는 않을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

폐경후 여성에서 호르몬대치요법은 Lp(a)와 지질에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 하지만 Lp(a)에 대해서는 이전의 연구들이 대상수가 적거나, 관찰기간이 짧거나, 한두 약제만의 효과를 분석하였을 뿐이며, 지질에 대해서는 에스트로겐/프로게스테론의 병합요법 효과에 대해 논란이 있다. 이에 본 연구에서는 많은 수의 폐경후 여성을 대상으로 여러 가지 배합의 여성호르몬을 1년간 투여하여, 이에 따른 Lp(a)와 지질의 변화를 관찰해 보고자 하였다.

방 법 :

폐경후 여성 551명을 대상으로 하였으며, conjugated equine estrogen(CEE) 0.625mg만을 투여한 A군(140명), CEE와 medroxyprogesterone(MPA) 5mg을 투여한 B군(97명), CEE 0.625mg과 MPA 10mg을 투여한 C군(109명), estradiol valerate 2mg과 norgestrel 0.5mg을 투여한 D군(134) 및 약제를 투여하지 않은 대조군인 E군(71명)으로 나누어 관찰하였다. 투약은 1달을 주기로 하였으며 A, B, C군에서는 CEE를 1일부터 25일까지, MPA는 16일부터 25일까지 투여하였으며, D군에서는 estradiol valerate을 1일부터 21일까지, norgestrel을 12일부터 21일까지 투여하였으며, 나머지 기간에는 약제를 투여하지 않았다. Lp(a), 총콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤 및 중성지방을 투약전과 투약후 1년에 측정하였다.

결 과 :

Lp(a) 농도는 A, B, C, D군에서 각각 37.1%($p<0.001$), 27.7%($p<0.001$), 29.6%($p<0.001$), 및 30.3%($p<0.001$) 감소하였으며, A군에서 B($p<0.05$), C($p<0.05$), D군($p<0.0001$)에 비해 더 많이 감소하였다.

고밀도지단백 콜레스테롤은 A, B, C군에서 각각 16.5%($p<0.001$), 10.8%($p<0.001$), 및 13.8%($p<0.001$) 증가하였으며, D군에서는 변화가 없었다. A군에서 B($p<0.05$), C군($p<0.05$)보다 많이 증가하였다.

저밀도지단백 콜레스테롤은 A, B, C, D군에서 각각 10.9%($p<0.001$), 13.7%($p<0.001$), 11.3%($p<0.001$) 및 17.6%($p<0.001$) 감소하였으며, D군에서 A군($p<0.01$)과 C군($p<0.001$) 보다 많이 감소하였다.

결 론 :

이상의 결과로 폐경후 여성에서 에스트로겐의 투여는 lipoprotein(a)를 감소시키며 이는 심장보호효과의 여러 기전 중에 하나로 작용할 것으로 생각된다. 프로게스테론을 에스트로겐과 함께 투여하면 에스트로겐의 lipoprotein(a)의 감소 및 고밀도지단백 콜레스테롤의 증가 효과를 부분적 혹은 완전히 상쇄하며 이는 에스트로겐의 심장보호효과도 상쇄시킬 가능성이 있다.

References

- 1) Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T : *Menopause and risk of cardiovascular disease. Ann Intern Med* 85 : 447-452, 1976
- 2) Knopp RH : *The effect of postmenopausal estrogen therapy on the incidence of arteriosclerotic vascular disease. Obstet Gynecol* 72 : 23S-30S, 1988
- 3) Gerhard M, Ganz P : *How do we explain the clinical benefit of estrogen. Circulation* 92 : 5-8, 1995
- 4) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR : *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med* 117 : 1016-1037, 1992
- 5) Hirvonen E, Maelkoenen M, Manninen V : *Effect of different progestogen on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. N Engl J Med* 304 : 560-563, 1981
- 6) Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M : *Association of hor-*

mone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. N Engl J Med 328 : 1069-1075, 1993

- 7) Chee Jeong Kim, Hak Chul Jang, Dong Hee Cho and Yong Ki Min : *Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and lipid in postmenopausal women. Arterioscler Thromb* 14 : 275-281, 1994
- 8) Jauhiainen M, Koskinen P, Ehnholm C, Frick H, Manttari M, Maainen V, Huttunen JM : *Lipoprotein(a) and coronary artery disease risk : A nested case-control study of the Helsinki Study participants. Atherosclerosis* 89 : 59-67, 1991
- 9) Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ : *A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. JAMA* 270 : 2195-2199, 1993
- 10) Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis E, Abolafia JM, Lippel K, Levy RI : *Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. JAMA* 271 : 999-1003, 1994
- 11) Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muche R, Elster H, Seidel D : *Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors : results from the prospective Goettingen Risk Incidence and Prevalence Study. Eur J Clin Invest* 24 : 444-453, 1994
- 12) 채인호 · 박영배 · 김진규 : 정상 혈청 콜레스테롤치를 갖는 관동맥 질환 환자에서 혈청 Lipoprotein(a)의 임상적의의. *한국지질학회지* 3 : 49-58, 1993
- 13) 조재화 · 권혁문 · 임상욱 · 박현영 · 이은직 · 장양수 · 김경래 · 김현승 · 김정호 · 송경순 : 관동맥질환에서 Lipoprotein(a). *대한내과학회잡지* 44 : 435-439, 1993
- 14) Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, Boerwinkle E, Davis CE, Gotto AM : *Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) Study. Arterioscler Thromb.* 13 : 1139-1158, 1993
- 15) 이은우 · 김철우 · 송태호 · 유호준 · 김치정 · 유언호 · 민용기 · 박주원 : 성별과 연령에 따른 Lipoprotein(a) 및 지질 농도의 변화에 관한 연구. *순환기* 24 : 769-779, 1994
- 16) 김치정 · 장학철 · 김한수 · 민용기 · 신현호 · 한인권 · 조동희 : Lipoprotein(a)의 농도에 영향을 미치는 질환 및 인자에 관한 연구. *한국지질학회지* 1 : 65-70, 1991

- 17) Berg K, Leren TP : *Unchanged serum lipoprotein(a) concentrations with lovastatin.*(Letter) *Lancet* 1989 ; 2 : 812
- 18) Vessby B, Kostner G, Lithell H, Thomis J : *Diverging effects of cholestyramine on apolipoprotein B and lipoprotein(a).* *Atherosclerosis* 44 : 61-71, 1982
- 19) Maeda S, Okuno M, Abe A, Noma A : *Lack of effect of probucol on serum lipoprotein(a) levels.* *Atherosclerosis* 79 : 267-269, 1989. letter.
- 20) Gurakar A, Hoeg JM, Kostner G, Papadopoulos NM, Brewer HB Jr : *Levels of lipoprotein Lp(a) decline with neomycin and niacin treatment.* *Atherosclerosis* 57 : 293-301, 1985
- 21) Kim CJ, Ryu WS, kwak JW, Park CT, Ryoo UH : *Changes of lipoprotein(a) and lipids after cessation of female sex hormones production and estrogen replacement therapy.* *Arch Intern Med* 1996(in press)
- 22) Soma M, Fumagalli R, Paoletti R : *Plasma Lp(a) concentration after oestrogen and progestagen in postmenopausal women(letter).* *Lancet* 1 : 612. 1991
- 23) Farish E, Rolton HA, Barnes JF, Hart DM : *Lipoprotein(a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone.* *Br Med J* 303 : 694, 1991
- 24) The Writing Group for the PEPI Trial : *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.* *JAMA* 273 : 199-208, 1995
- 25) Vaelimaeki M, Laitinen K, Ylikahrit R, Ehnholm C, Jauhiainen M, Bard JM, Fruchart JC, Taskinen MR : *The effect of moderate alcohol intake on apolipoprotein A-I-containing lipoproteins and lipoprotein(a).* *Metabolism* 40 : 1168-1172, 1991
- 26) Gavish D, Brewer JL : *Lipoprotein reduction by N-acetylcysteine.* *Lancet* 337 : 203-204, 1991
- 27) Schmidt EB, Klausen IC, Kristensen SD, Lervang HH, Faergeman O, Dyerberg J : *The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on Lp(a).* *Clin Chim Acta* 198 : 271-278, 1991
- 28) Noma A, Maeda S, Okuno M, Abe A, Muto Y : *Reduction of serum lipoprotein(a) levels in hyperlipidemic patients with alpha-tocopheryl nicotinate.* *Atherosclerosis* 84 : 213-217, 1990
- 29) Bush TL, Fried LP, Barrett-Connor : *Cholesterol, lipoproteins, and coronary heart disease in women.* *Clin Chem* 34 : B60-B70, 1988