

## 폐경으로 인한 대사증후군

동아대학교 의과대학 산부인과학교실

한 명 석

=Abstract=

### Metabolic Syndrome Emerging from Menopause

Myoungseok Han, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Metabolic syndrome (MS) in women, which is characterized with central obesity, insulin resistance, and dyslipidemia, is associated with high risk of cardiovascular disease (CVD) and diabetes. Menopause may be related with the prevalence of MS and increased CVD risk through effects on central obesity, lipid metabolism, and prothrombotic state. The emergence of these risk factors may be a direct result from the failure of estrogen production. Alternatively, metabolic changes with estrogen deficiency may be the indirect cause of those risks. Additionally, most women may have a few chances of developing MS during their life, such as pregnancy-related weight gain, hormonal contraceptive use and polycystic ovary syndrome. Therefore, it is difficult to conclude that menopause itself can be the cause of MS. Representative managements of MS are life style modification and use of lipid lowering medication. This article will review the relationship between the development of MS and menopause. A better understanding on the metabolic changes with menopause will help identify women with risk factors of CVD and provide appropriate interventions (**J Korean Soc Menopause 2011;17:127-135**)

**Key Words:** Cardiovascular disease, Menopause, Metabolic syndrome X

## 서 론

### 1. 대사증후군의 개요

#### 1) 대사증후군의 진단 기준

대사증후군이란 심혈관 질환 발생과 관련한 여러 위험인자들의 조합으로 이루어진 질환이다. 즉, 복부 비만, 인슐린 저항성, 중성지방 (triglyceride, TG) 및 저밀도 지방의 증가와 고밀도 지방 감소를 나타내는 지질이상 (dyslipidemia), 혈압 상승, 혈액의 응고성 변화와 염증성 변화들 중 세 개 이상의 조합이면 진단이 되는 것으로 1988년 Reaven<sup>1</sup>에 의해 'syndrome X'라는 용어로 특정 인구 집단의 특징으로 불리어 왔다. 그러나 과거 수년 동안 몇몇 전문가 군에서 이런 환자들을 다른 특정 질환을 가진 환자들과 구분할 필요가 생겼고 각 연구단체들마

다 정의에 있어 다른 기준들을 사용해 왔다. 세계보건기구 (World Health Organization, WHO), Adult Treatment Panel III (ATP III), International Diabetes Federation (IDF) 등에서 정의하는 기준은 Table 1과 같다.<sup>2~4</sup> 이런 서로 다른 정의가 나오게 된 배경은 대사증후군 요소에 포함되는 특정 질환을 정하는 기준의 역치가 다르고 임상적으로 가장 의미 있는 질환에 대한 합의가 되지 않고 있기 때문이다. 예를 들어 IDF와 ATP III의 기준에서는 허리 둘레가 필수적인 요소인지에 대해 다른 입장을 취하고 있는데, IDF는 복부 비만이 대사증후군 진단에 있어 필수적 요소로 고려하고 있고, 또한 인종적 혹은 민족적 차이를 고려하여 각 민족에 따라 다른 복부 비만의 기준으로 판단하고 있다. 또한 대사증후군으로 분류하는 목적은 제2형 당뇨와 심혈관계 질환 발생의 빈도가 높은 인구 집단을 구별하여 분류하기 위함에 있다.<sup>5</sup>

접수일: 2011년 6월 7일, 심사일: 2011년 7월 8일, 게재확정일: 2011년 7월 8일

주관책임자: 한명석, 우) 602-715 부산시 서구 동대신동 3가 1번지, 동아대학교 의과대학 산부인과학교실

Tel: (051) 240-5096, Fax: (051) 244-9553, e-mail: hmsobgy@dau.ac.kr

\*이 논문은 동아대학교 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

**Table 1.** Different diagnostic criteria for metabolic syndrome

International Diabetes Federation (IDF)	World Health Organization (WHO)	Adult Treatment Panel (ATP III)
Central obesity (defined as waist circumference $\geq 80$ cm for Europids, with ethnicity specific values for other groups), AND any two of the following four factors	The WHO criteria require presence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose or insulin resistance, AND two of the following:	Any three of five constitute diagnosis of metabolic syndrome
(1) Raised TG level: $\geq 1.7$ mmol/L (150 mg/dL) or specific treatment for this lipid abnormality	(1) BP: $\geq 140/90$ mmHg	(1) Elevated waist circumference: $\geq 88$ cm (35 inches)
(2) Reduced HDL cholesterol: $< 1.29$ mmol/L (50 mg/dL) or specific treatment for this lipid abnormality	(2) Dyslipidemia : TG : $\geq 1.695$ mmol/L and /or HDL cholesterol $\leq 1.0$ mmol/L	(2) Elevated TG: 1.7 mmol/L (150 mg/dL) or on drug treatment for elevated TG
(3) Raised BP: systolic BP $\geq 130$ or diastolic BP $\geq 85$ mmHg or treatment of previous diagnosed hypertension	(3) Central obesity: waist-to-hip ratio $> 0.85$ , and/or BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	(3) Reduced HDL cholesterol: 1.30 mmol/L ( $< 50$ mg/dL) or on drug treatment for elevated TG
(4) Raised FPG $\geq 5.6$ mmol/L (100 mg/dL) or previous diagnosed type 2 diabetes. If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, oral glucose tolerance test is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome	(4) Microalbuminuria: urinary albumin excretion ratio $\geq 20$ mg/min or albumin: creatinine ratio $\geq 30$ mg/g	(4) Elevated BP: 130 mmHg systolic BP or 85 mmHg diastolic BP or on antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension
		(5) Elevated fasting glucose: $> 6.1$ mmol/L (110 mg/dL) or on drug treatment for elevated glucose.

TG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, BP: blood pressure, FPG: fasting plasma glucose BMI: body mass index

2) 대사증후군의 빈도

대사증후군의 발생 빈도에 대한 연구는 서로 다른 기준으로 다른 인구 집단을 대상으로 하기 때문에 상당히 다양한 결과를 보이고 있다. 그러나 전세계적으로 볼 때 대사증후군의 발생빈도는 비만 인구의 증가와 함께 늘어나는 경향을 보인다는 견해에는 일치한다. 미국의 경우 전 여성의 22.6% 정도이고 폐경 여성에서는 40~50% 정도로 보고함으로써 폐경 여성 관리에 있어서 중요한 요소로 인식되고 있다.<sup>6,7</sup> 한국 여성의 경우 2011년 개정된 National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria 기준에 따라 빈도를 조사하면 폐경 여성의 22.1%가 대사증후군으로 분류될 수 있다.<sup>8</sup>

3) 여성에서 대사증후군 발생 위험 인자

대사증후군을 정의하는 요소는 남녀 구분이 없지만 여성에서 두드러지게 나타나고 향후 심혈관계 질환 발생에 영향을 주는 인자에는 남녀 차이가 존재한다.

(1) 허리둘레 (Waist circumference)

비만은 선진국들에서는 날로 증가하며 하나의 질환으로 인식되고 있다. 신체질량지수 (body mass index, BMI)가 30 이상인 인구가 미국 남성에서 1999~2000년에 27.5%였고 2003~2004년에는 31.1%로 증가한 반면, 여성에서의 증가는 두드러지지 않았다. 그러나 고도 비만에 해당하는 신체질량지수 40

이상인 여성은 6.3%에서 6.9%로 증가했고, 남성에서는 오히려 감소했다.<sup>9</sup> 이것은 더 심각한 비만은 여성이 많다는 것을 나타낸다. 신체질량지수는 비만을 나타내는 임상적 지표로 사용이 가능하지만, 대사증후군의 위험도를 반영하는 지표는 허리둘레이다.

(2) 지질이상 (Dyslipidemia)

여성은 남성보다 지질이상으로 인한 관상동맥 질환 위험도가 더 높다. 지질 대사의 이상은 주로 낮은 고밀도 지단백 (high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤, 작고 밀집된 (small dense) 저밀도 지단백 (low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 높은 농도의 혈중 TG를 나타낸다.<sup>10</sup> 폐경 전 여성은 고밀도 지단백 농도가 낮지 않아서 대사증후군으로 분류될 빈도가 남성보다 적다. 그러나 TG는 남성과 여성 모두에서 연령의 증가와 함께 증가하는데 이런 증가에 따른 관상동맥질환 발생은 여성이 더 많으며, 특히 연령의 증가와 함께 고밀도 지단백 농도가 낮아지는 상황에서는 더욱 관상동맥 질환의 발생이 증가한다.<sup>11</sup>

(3) 고혈압 (Hypertension)

고혈압은 관상 동맥 질환과 뇌졸중, 신장 손상 발생을 증가시킨다. 여성에서는 남성보다 울혈성 심질환의 발생이 더 높고, 비교적 젊은 연령에서는 남성의 고혈압 발생이 더 흔하나 폐경 이후에는 여성이 남성을 초과한다.<sup>12,13</sup> 특히, 외래에서 측

정할 경우만 혈압이 증가하고 정상시에는 정상 혈압을 보이는 경우 심혈관 질환 발생이 증가하는데, 이 경우도 역시 남성보다 여성이 흔하다고 한다.<sup>14</sup>

#### (4) 고혈당증 (Hyperglycemia)

당을 투여하고 난 다음 혈당 농도를 측정하면 남성보다 여성에서 더 높은 수치가 나온다고 한다. 게다가 이런 변화의 정도가 향후 심혈관질환 사망 예측 지표로 활용할 수 있다고 한다. 따라서 공복 혈당만으로 진단하는 것은 제2형 당뇨, 당대사 이상, 대사증후군의 발생을 적게 평가할 가능성이 있다.<sup>15</sup>

### 2. 여성에서 대사증후군 발생 영향 인자

#### 1) 임신관련 변화

임신으로 인해 약 42%의 여성이 체중의 증가를 경험하며, 이런 여성을 10년간 추적 검사하면 임신 시 권장 체중 증가 수준에 머무는 여성 보다 상당한 체중 증가를 관찰할 수 있다.<sup>16</sup> 또한 출산 후 6개월간 임신 체중이 유지된 경우 10년간 추적 조사한 결과 그렇지 않은 여성보다 8.3 kg 더 많은 체중을 보였고, 출산 후 체중감소를 보인 여성은 2.4 kg 증가에 그쳤다. 이런 결과는 경산부가 비만의 위험이 많으며 나아가 대사증후군의 위험도 증가한다는 것을 시사한다. 실제로 National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) 조사에 의하면 출산 경력과 대사증후군의 발생간의 인과관계는 상당히 높다고 한다 ( $P < 0.0001$ ).<sup>17</sup>

#### 2) 수유 (Lactation)

일개월 이상의 수유를 시행한 경우 약 22% 정도 대사증후군 위험도를 낮춘다고 한다.<sup>17</sup> Nurse's Health Study의 대규모 코호트 연구에서 수유기간이 길수록 제2형 당뇨 발생이 감소한다고 한다.<sup>18</sup>

#### 3) 임신성 당뇨 (Gestational diabetes mellitus)

통상 임신성 당뇨에 이완된 경우 당불내성 (glucose intolerance) 혹은 제2형 당뇨의 발생과 대사증후군의 발생을 증가시킨다고 하며, 제2형 당뇨로 진행될 가능성이 70%에 달한다고 한다.<sup>19</sup> 임신성 당뇨의 과거력이 있었던 경우 대사증후군의 발생도 증가한다는 연구가 여러 있는데, 이러한 증가는 주로 복부비만과 고밀도 지단백의 감소에 기인하며, C-reactive protein (CRP)과 TG의 증가도 같이 나타난다고 한다.<sup>20</sup>

#### (1) 임신중독증 (Preeclampsia)

임신 중 임신중독증으로 진단되는 빈도는 약 5% 정도로 알려져 있고, 임신 중에 실제로 신체질량지수의 증가는 임신중독증 발생의 주요 위험인자로 인식되고 있다.<sup>21</sup> 또한 혈당, 인슐린, TG 등이 높은 경우도 임신중독증의 발생이 높다고 한다.<sup>22</sup> 게다가 임신중독증 과거력이 있는 여성은 인슐린 저항성 및

고혈압의 발생빈도도 증가하는 것을 알려져 있고, 심혈관계 질환 발생도 증가한다고 한다.<sup>23</sup>

#### (2) 다낭성 난소증후군 (Polycystic ovary syndrome)

다낭성 난소증후군은 폐경 이전 여성의 6~7% 정도 차지한다. 통일된 진단기준이 없으나 대체로 배란장애, 남성호르몬 증가, 남성화, 유사증상 유발하는 질환을 제외한 조건 등이 진단기준에 속한다. 다낭성 난소증후군의 특징들이 대체로 대사증후군의 특징들을 많이 포함하고 있는데, 실제로 다낭성 난소증후군에서 대사증후군이 발생하는 경우는 43~47% 정도에 이른다고 하며, 이는 정상군에서 발생 비율 보다 두 배 정도 높다.<sup>24</sup> 비만하지 않은 여성에서는 혈액학적 검사나 생화학적 검사가 다낭성 난소증후군 진단의 주된 요소이지만, 비만은 질환 발생의 주요 병인으로 인식되고 있다.<sup>24</sup> 다낭성 난소증후군 환자에서 볼 수 있는 주된 대사증후군 요소는 복부 비만과 낮은 고밀도 지단백이지만 고혈압, 혈당증가 등도 같이 관찰할 수 있다.<sup>24</sup>

#### (3) 폐경 (Menopause)

연령이 증가함에 따라 신체질량지수의 증가를 볼 수 있는데, 폐경은 이런 변화에 많은 영향을 주는 것 같지는 않다는 보고가 있지만, 폐경은 체내 지방 분포의 변화를 야기하고 복부 비만 발생을 증가시켜 결국에는 대사증후군과 같은 변화를 나타내게 한다.<sup>25</sup> 연령의 증가와 함께 인슐린 저항성도 함께 나타나게 되는데, 폐경 자체가 이런 변화를 야기하는가에 대해서는 확실치 않다.<sup>26</sup> 폐경이 되면 혈압이 증가되고 고밀도 지단백의 감소 및 저밀도 지단백의 증가가 나타나게 되는데, 에스트로겐 호르몬 요법이 심혈관계 질환에 대한 일차 예방과 이차예방 효과가 없는 것으로 알려지고 있다.<sup>27,28</sup>

### 3. 폐경에 의한 대사성 변화

#### 1) 폐경과 체형 변화 및 골밀도 관계

폐경으로 인한 체지방 분포의 변화는 대개 두 가지 형태로 나타난다. 첫째로 복강 내 지방 축적처럼 중앙부위 지방의 축적인데 남성형 혹은 사과 모양이라고 한다. 둘째로 엉덩이와 허벅지 부분에 지방이 축적되는 형태인데 여성형 혹은 배모양 (pear shape) 이라고 한다. 중앙부위의 지방 축적 (central obesity)은 전체적인 비만과 무관하게 단독으로 심혈관계 위험인자로 인식되고 있다.<sup>29</sup> 남성형의 지방 축적 형태는 당뇨, hyperTG, 저밀도 지단백, 고혈압, 심혈관질환의 위험성을 증가시킨다.<sup>30</sup> 에스트로겐은 허벅지와 엉덩이의 지방 축적을 조장하고, 폐경으로 인한 에스트로겐 감소는 복부 비만을 증가시킨다.<sup>31</sup> 이런 지방 조직 축적의 남녀 차이는 폐경 전 여성과 남성의 심혈관 질환 발생 위험의 차이를 일부 설명하는데 도움을 준다.

흔히 폐경과 체중증가가 밀접한 관련이 있다고 알고 있는데, 실제로도 연령 증가와 신체질량지수 증가는 어느 정도 관련이

있는 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup> 즉, 중년 여성은 한해 약 0.55 kg의 체중증가를 보이는데, 이런 현상은 체중에 대한 폐경의 독립적 효과라기 보다는 연령의 증가와 어느 정도 관련이 있는 것으로 보인다.<sup>32</sup> 그러나 폐경은 체중증가가 없다 하더라도 체지방 분포의 변화와는 관련이 있는 것으로 관찰된다. Cross-sectional study<sup>33</sup> 혹은 longitudinal study<sup>31</sup>에서 폐경 이행 (menopausal transition)은 연령 보정을 하더라도 복부 비만의 증가를 더 야기한다고 하며, 연령과 체내 전체 지방조직 양과는 무관하다고 한다. Poehlman 등<sup>31</sup>은 전향적으로 age-matched control에 대한 폐경 이행 과정 중의 체중 변화를 관찰한 결과 폐경이 되면 확실히 waist to hip 비율과 전체 체지방 양이 증가한다고 발표함으로써 위와 같은 주장을 지지했다.

폐경은 근육의 양도 감소시키는데, 이런 결과로 신체 활동량도 줄어 들게 되고 체중 증가의 한 원인이 되기도 한다. Lynch 등<sup>34</sup>은 앉아 일하는 폐경 이전의 여성과 폐경 여성을 비교한 결과 연령 보정을 하더라도 폐경 여성에서 최대 산소 소모량이 감소되고 복부 지방 축적이 많은 것으로 보고하고 있다. 그 결과 근육량이 감소되고 대사량이 감소하여 내장 지방의 축적을 가져온다고 하였다.

폐경 여성에서 중요하게 다루어지는 요소가 골밀도 감소이다. 통상적으로 복부 비만으로 체중 증가가 있으면 골밀도 증가를 보이는 것으로 알려져 있으나, 반대로 대사증후군의 특징인 복부비만은 오히려 골밀도 감소를 야기하기도 한다는 상반된 보고도 있다.<sup>35</sup> 폐경 이후 대사증후군 환자를 대상으로 골밀도 변화를 연구한 국내 연구에서는 허리둘레가 골밀도를 방어하는 효과가 있다고 보고하고 있다.<sup>36</sup> 이는 향후 폐경으로 인한 체형 변화가 골밀도 증가 혹은 골밀도 감소 방어 효과가 있는지에 대한 연구가 필요함을 시사한다고 볼 수 있다.

## 2) 폐경과 지방 단백질의 변화

폐경이 되면 저밀도 지단백 증가 및 고밀도 지단백의 감소, TG의 증가를 보이는데, 저밀도 지단백은 폐경 전에 비해 10~20% 정도 증가한다고 한다.<sup>37</sup> 저밀도 지단백 농도 변화는 폐경 이행기간에 가장 크게 나타나며, apolipoprotein (apo) B와 다른 apo B 포함 소립자 또한 폐경 전에 비해 폐경 기간에 높게 나타난다.<sup>38</sup>

저밀도 지단백 소립자의 구성도 폐경이 되면 변하는데, 폐경 전 여성에서는 작고 밀집된 저밀도 지단백 소립자 비율이 10~13% 정도였던 것이 폐경 후에는 30~49% 정도로 증가한다.<sup>39</sup> 저밀도 지단백은 다양한 밀도 및 크기, 화학적 조성으로 구성되는데, 그 구성에 따라 동맥 경화 발생 정도가 달라지는데 작고 밀집된 저밀도 지단백일수록 심근 경색의 위험도가 증가한다.<sup>40</sup> 작고 밀집된 저밀도 지단백을 가진 여성은 큰 저밀도 지단백을 가진 여성보다 심혈관 질환 발생 위험도가 3배

정도 높은 것으로 알려지고 있다.<sup>40</sup>

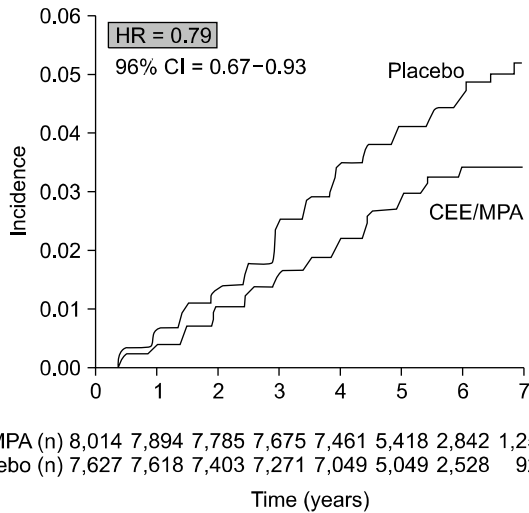
대부분의 연구들은 폐경과 더불어 고밀도 지단백의 감소를 보고하고 있는 반면,<sup>37,41,42</sup> 다른 연구에서는 별다른 차이가 없다고 보고하고 있기도 하다.<sup>43</sup> 폐경으로 나타나는 고밀도 지단백의 변화는 약간 복잡한 양상으로 나타나는데, 좀 더 동맥경화 발생을 막아주는 고밀도 지단백 2는 감소하고 반면에 고밀도 지단백 3은 증가 한다.<sup>44,45</sup>

## 3) 폐경에 따른 인슐린 저항성 변화

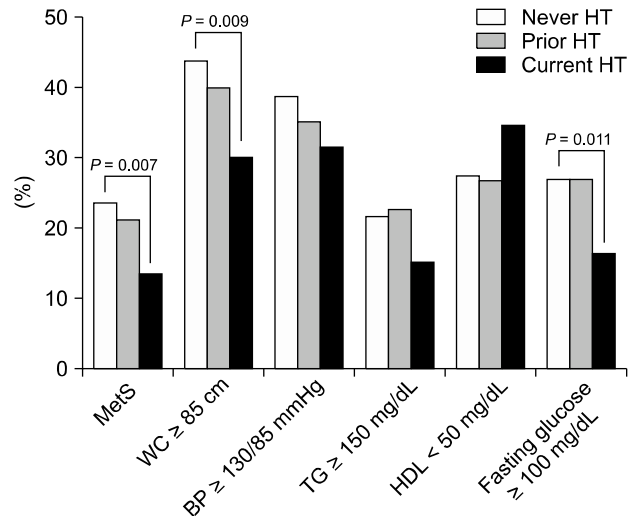
대사증후군 발생에 중요한 병태생리적 변화로서 내장지방의 축적과 인슐린 저항성을 들 수 있다. 복부 비만은 인슐린 저항성 증가 및 그에 따른 보상성 고인슐린혈증, 제2형 당뇨병 발생 등과 밀접한 관련이 있는데, 그러나 이런 변화는 전체 체지방의 양과는 무관하다.<sup>46</sup> 인슐린 저항성에 의한 대사성 변화는 다소 복잡한데, 인슐린 저항성은 지방세포에서 유리되는 free fatty acid 분비 억제효과를 감소시켜 말초 조직의 당흡수를 방해하고 간에서 당 생성을 증가시키고 인슐린 대사를 저해한다.<sup>30</sup>

폐경이 되면 동일한 신체질량지수를 가진 폐경 전 여성보다 인슐린 감수성이 떨어진다는 보고도 있는 반면,<sup>47</sup> 폐경이 되더라도 인슐린 감수성에 있어서 별 차이가 없다는 연구도 있다.<sup>48</sup> Guthrie 등<sup>49</sup>은 265명의 폐경 전 여성을 전향적으로 조사한 결과 공복 혈당의 증가를 보이는 여성은 신체질량지수, 허리둘레, 낮은 고밀도 지단백과 관련이 있는 것으로 나타났는데, 이런 결과는 체중 증가가 혈당조절에 영향을 주는 인자이고 폐경과는 무관하다는 것을 시사한다. 그러나 Women's Health Initiative (WHI) study에 의하면 접합 에스트로겐 (conjugated equine estrogen, CEE)과 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone acetate, MPA)을 병합 투여한 군에서 대조군과 비교할 때 확실히 당뇨 발생이 감소하는 것으로 볼 때, 호르몬 대체 요법은 인슐린 저항성에 도움이 되는 것으로 사료된다 (Fig. 1).<sup>50</sup>

4) 폐경과 관련한 섬유질 (혈전) 용해 및 염증반응 인자의 변화  
손상된 섬유질 (혈전) 용해의 표지 인자로서 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)과 tissue plasminogen activator (tPA)들과 아임상적 (subclinical) 염증성 변화를 나타내는 CRP 및 IL-6는 대사증후군과 관련이 있고, 심혈관질환 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>51</sup> 폐경 여성에서는 폐경 전보다 PAI-1과 tPA 항원이 증가되어 있고,<sup>52</sup> 같은 연령의 남성은 폐경 전 여성보다 더 높은 수준의 tPA 항원을 나타낸다.<sup>53</sup> 이런 변화는 내장 지방의 증가와 에스트로겐 결핍이 혈전을 용해하는 능력이 떨어지는 것과 관련이 있다. PAI-1가 복부 비만 및 혈장 TG와 비례한다면, 폐경에서 PAI-1의 증가가 심혈관 질환 발생의 위험도 높은 여성에 대한 표지자 역할을 할



**Fig. 1.** Women’s Health Initiative CEE/MPA study graph of incidence of diabetes with time. CEE/MPA: conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate, CI: confidence interval, HR: hazard ratio.



**Fig. 2.** Prevalence of metabolic syndrome and risk factors according to the hormone therapy groups. MetS: metabolic syndrome, WC: waist circumference, BP: blood pressure, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol, HT: hormone therapy.

수도 있을 것으로 생각된다.

WHI 결과에 따르면 높은 baseline CRP와 IL-6는 건강해 보이는 여성의 심혈관 질환 발생을 예측할 수 있다고 하며, 많은 연구에서 폐경 여성에서 폐경 전 보다 더 높은 IL-6를 보인다고 한다.<sup>54</sup>

#### 4. 대사증후군에 대한 호르몬 치료 효과

폐경 여성에 대한 호르몬 대체 요법에 대한 대사 효과에 대해 여러 randomized controlled trial들이 있다. 그 중 1966년부터 2004년까지 보고된 자료를 기반으로 메타 분석한 결과 호르몬 보충요법은 복부 비만, 인슐린 저항성, 당뇨 발생, 지질이상, 혈압, 혈전발생 인자 등을 낮추는 효과가 있다고 한다.<sup>55</sup> 최근 한국여성에 대한 보고에 있어서도 호르몬 치료를 했던 군에서 대사증후군 빈도가 유의하게 감소하는 것으로 보고되고 있는 것으로 볼 때 호르몬 치료는 대사증후군 발생에 긍정적인 효과가 있음을 알 수 있다 (Fig. 2).<sup>8</sup>

대사증후군을 보이는 폐경 여성은 심혈관 질환 발생을 줄이기 위해 치료에 집중해야 한다. 대체적인 관리지침은 생활 방식 개선과 약물 요법으로 나눌 수 있다. 최근까지 호르몬 대체 요법이 여러 대사 이상을 개선해왔기 때문에 폐경 여성 대사증후군의 치료 방법으로 이용되어 왔다.<sup>56</sup> 그러나 WHI study 결과에 따르면 에스트로겐과 프로게스테론 병합 투여한 경우에는 심혈관계 질환 발생을 증가시킨다 하며, 호르몬 대체 요법은 더 이상 심혈관계 질환 발생의 예방 목적으로 추천되지는 않는다.<sup>57</sup>

#### 1) 생활 방식 개선

내장 지방 축적과 인슐린 저항성이 원인으로 발생하는 대사증후군에 있어서 체중 감소와 운동은 생활 방식 개선의 큰 두 줄기에 해당한다. 심지어 약간의 체중 감소도 내장 지방 및 인슐린 저항성 개선에 도움을 준다고 한다. 운동은 우선적으로 피하지방 보다 내장지방 분해를 먼저 하기 때문에 복부 지방을 먼저 줄여 준다.<sup>58</sup> 정기적인 운동은 설사 체중 감소가 없어도 인슐린 감수성을 개선한다. 결론적으로 생활 습관 개선의 골자는 걷기와 같은 정기적인 낮은 강도의 운동을 통해 체중 감소는 안되더라도 내장 지방의 감소는 가져올 수 있을 것으로 기대된다.

#### 2) 지질 감소

생활 개선만 가지고 이상지질혈증을 개선하기에는 한계가 있다. 심혈관 질환 예방을 위해 우선적으로 저밀도 지단백 콜레스테롤 감소가 중요하지만 이차적으로 TG의 감소 또한 중요하다.<sup>3</sup> Nicotinic acid와 fibric acid 유도체는 TG를 감소시키고 고밀도 지단백 콜레스테롤을 증가시킨다. Statin과 자주 병합 투여하는데 부작용에 주의하여 투여해야 한다. Niacin은 대사증후군의 이상지질혈증을 개선하는데 도움을 주지만, 어떤 환자에서는 혈당을 증가시키는 문제점이 있다.

최근에는 지질 개선제 사용을 자제할 것을 권고하는데, 심혈관 질환을 가진 여성의 60% 이상이 실제로는 NCEP 기준으로 저밀도 지단백 콜레스테롤을 낮출 만큼 높지 않았다고 한다.<sup>59</sup> 그리고 대사증후군에 포함되는 지질이상 정도는 미미하다는

사실에 주목할 필요가 있다. 대사증후군은 작고 밀집한 저밀도 지단백 particle과 약간 증가한 TG 그리고 고밀도 지단백의 감소로 특징지어지고 저밀도 지단백 콜레스테롤 증가와는 무관하다.<sup>59</sup>

## 결 론

심혈관계 질환은 선진국에서 주요한 여성 사망원인으로 부각되고 있다. 그러나 여성에서 동맥경화 질환의 진행 과정에 대해서는 별로 알려져 있지 않고 있다. 최근 들어 대사증후군이 동맥경화 진행에 주요한 역할을 하며 심혈관 질환 발생에 영향을 미친다는 보고가 있다.<sup>59</sup> 대사증후군과 관련한 여러 징후들 (복부비만, TG 증가, 고밀도 지단백 감소, 작고 밀집한 저밀도 지단백 particle 증가)은 폐경 여성의 에스트로겐 감소와 함께 나타나며, 이런 것이 폐경 후 여성의 심혈관 질환 증가와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다. 폐경으로 이행되는 동안 나타나는 복부 지방 축적으로 인해 대사증후군에서 보이는 대사이상(나타나는데, 이런 변화는 남성과 여성에서 심혈관 질환 발생의 시기적 차이에 대한 일부 설명이 되기도 한다.

폐경이 모든 여성에게 또는 복부 비만 여성에게만 심혈관 질환 위험인자인지는 확실치 않다. 그러나 내인성 에스트로겐은 확실히 심장 보호 효과가 있는 것으로 보이고, 폐경으로 인해 에스트로겐 결핍이 나타나면 대사증후군을 구성하는 위험인자에서 좋지 않은 변화들이 드러나는 것으로 생각된다. 이런 변화들은 난소 기능 결핍에 의한 직접적인 결과이기도 하고, 에스트로겐 결핍으로 내장 지방이 축적되어 나타나는 복부 비만의 간접적인 변화이기도 하다. 폐경 후 인슐린 저항성이 나타나거나 PAI-1의 증가가 보이는 것은 폐경 전 에스트로겐에 의해 감추어져 있던 것들이 드러나는 보인자인 것으로 추정된다. 이런 부류의 여성들은 심혈관 질환 발생의 위험성이 있기 때문에 집중적으로 관리될 필요가 있다. 현재까지는 여러 가지 심혈관 질환 발생 위험인자들이 폐경 후에 나타나는 것으로 나타나지만, 대사증후군과 관련한 여러 특징들은 폐경 전에도 나타나기도 한다. 따라서 앞으로는 어떤 여성이 폐경과 함께 대사증후군이 나타나는지 규명할 필요가 있고 과연 어떤 기전으로 대사증후군의 발생이 나타나는지 연구할 필요가 있을 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
3. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
6. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
7. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
8. Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku SY, Suh CS, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women. *Climacteric* 2011; 14: 66-74.
9. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-55.
10. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med* 2006; 3: 131-58.
11. LaRosa JC. Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 961-8.
12. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
13. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25: 305-13.
14. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C,

- Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 1015-20.
15. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.
  16. Rooney BL, Schauburger CW. Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 245-52.
  17. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 763-73.
  18. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 2601-10.
  19. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.
  20. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 135-40.
  21. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; 14: 368-74.
  22. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 157-71.
  23. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 137-45.
  24. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 270-80.
  25. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7: 96-104.
  26. Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4166-70.
  27. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-34.
  28. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
  29. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Kregger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 183-90.
  30. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-9.
  31. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 673-5.
  32. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405-11.
  33. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, De Marchi M, Todesco T, Robbi R, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 495-504.
  34. Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ. Comparison of VO<sub>2</sub>max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 456-62.
  35. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-8.
  36. Jeon SK, Hong HR, Yi KW, Park HT, Shin JH, Lee NW, et al. Relationship between metabolic syndrome and bone mineral density in middle-aged women. *J Korean Soc Menopause* 2010; 16: 142-7.
  37. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 322-6.
  38. Li Z, McNamara JR, Fruchart JC, Luc G, Bard JM, Ordovas JM, et al. Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes. *J Lipid Res* 1996; 37: 1886-96.
  39. Carr MC, Kim KH, Zamboni A, Mitchell ES, Woods NF, Casazza CP, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med* 2000; 48: 245-50.
  40. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett

- WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 1917-21.
41. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12: 321-31.
  42. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 584-93.
  43. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-52.
  44. Carr MC, Brunzell JD. Increased hepatic lipase activity and intraabdominal fat across the transition from pre- to postmenopause. The 85th annual meeting of the endocrine society. 2003 June 19-22. Philadelphia, PA: The Endocrine Society, 2003, p. Abstract P2-280.
  45. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
  46. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992; 41: 826-34.
  47. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 150-4.
  48. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466-73.
  49. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L, et al. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 646-51.
  50. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
  51. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057-63.
  52. Lindoff C, Petersson F, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. *Maturitas* 1993; 17: 17-22.
  53. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, Lipinska I, Matheney T, Xu P, et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91: 1952-8.
  54. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90-119.
  55. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
  56. Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, Zylbergberg G, Fruchart JC, Amouyel P. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women. *Atherosclerosis* 1995; 118: 123-33.
  57. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
  58. Despres JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991; 261: E159-67.
  59. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S. Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). The HERS Research Group. *JAMA* 1997; 277: 1281-6.

## = 국문초록 =

대사증후군이란 복부비만, 인슐린 저항성증가, 지질 대사이상으로 인한 고지혈증 등의 특징을 가지며 심혈관 질환 발생 및 당뇨 발생의 주요한 위험인자로 알려지고 있다. 폐경은 그 자체로 대사증후군 발생과 관련이 있고, 복부비만, 지방대사 변화, 응고인자증가 등과 연관되어 향후 심혈관 질환 발생을 증가시킨다고 한다. 그러나 이런 위험인들의 발생이 폐경에 따른 직접적인 결과라는 견해도 있고, 다른 한편으로는 에스트로겐 분비 결핍에 따른 간접적인 영향이라는 견해도 있다. 더구나 여성들은 전 생애에 걸쳐 대사증후군 발생 위험에 노출되게 되는데, 임신성 체중 증가, 호르몬성 피임제 복용, 다낭성 난소 증후군 등이 그것이다. 따라서 폐경 자체가 대사증후군의 직접적인 원인으로 간주하기는 어려울 것으로 생각된다. 대사증후군에 대한 대표적인 관리법은 생활 습관 개선과 지질감소제 사용을 들 수 있다. 본 종설에서는 대사증후군 발생과 폐경의 관계에 관한 여러 문헌들을 고찰하여 폐경과 관련한 대사 변화에 대한 이해를 통해 향후 심혈관 질환 발생 위험군에 대한 적극적인 관리를 도모하고자 한다.

**중심단어:** 심혈관 질환, 폐경, 대사증후군