

내인성 및 외인성 Estrogen이 관상심장질환 위험인자에 미치는 영향

- 제 1 보 : 내인성 및 외인성 Estrogen이 혈액 지질 농도에 미치는 영향 -

박유신 · 권종숙* · 장유경

한양대학교 생활과학대학 식품영양학과, 신구전문대학 식품영양과*

The Effects of Endogenous and Exogenous Estrogen on Risk Factors of Coronary Heart Disease

- Part I : On Serum Lipid Levels -

Park, Yoo Sin · Kwon, Jong Sook* · Chang, Yu Kyung

Department of Food and Nutrition, Hanyang University, Seoul, Korea

Department of Food and Nutrition, Shingu College, Songnam, Korea*

ABSTRACT

To determine the effects of endogenous and exogenous estrogen on serum lipid levels, twenty nonsmoking healthy Korean women were participated in this experiment for 12 weeks. They were assigned to three groups : (1) eight women aged 22 to 30(yr) for the premenopausal(Pre) group, (2) eight, aged 49 to 60(yr) for the postmenopausal(Pst) group, (3) four, aged 23 to 30(yr) for the oral contraceptive(OC) group which used triphasic OC formulation. Fasting blood samples representing every phase of the hormonal levels were obtained from the subjects of the Pre and the OC group. From the subjects of the Pst group, fasting blood samples were obtained once per three weeks for 12 weeks. All the serum data were adjusted for dietary effects, exercise, personality type and body mass index(BMI) by using analysis of covariation(ANCOVA). Serum lipid levels of the three groups were significantly different. While serum levels of triglycerides(TG)($P < 0.0001$), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C)/high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C) ratio(LDL-C/HDL-C)($P < 0.01$) and total cholesterol(TC)/HDL-C ratio(TC/HDL-C)($P < 0.001$) were significantly high in the Pst group, serum HDL-C($P < 0.001$) level was significantly high in the Pre group. The OC group showed significantly low serum TC($P < 0.0001$) and LDL-C($P < 0.0001$) levels. There was no significant difference in the fluctuation of serum lipid levels during the menstrual cycle of the Pre group. However, in the OC group, serum TG level was significantly increased at phase 2($P < 0.05$) where exogenous estrogen administration was highest. Even though other serum lipid levels of the OC group were not significantly fluctuated according to the exogenous estrogen administration, there was a trend of increased levels of serum TC, LDL-C, LDL-C/HDL-C and TC/HDL-C and decreased level of HDL-C during the menstruation period. Also, serum TC level was high($P < 0.005$) and serum TG level was low($P < 0.005$) at the baseline of the OC group compared with the periods of OC administration. When screening and counseling the female population at risk for coronary heart disease(CHD), the result of this study suggests that

it may be desirable to divide the population into several groups according to their personal physiological characteristics, such as age, OC administration, menstrual cycle and menopause, as well as general risk factors for CHD. (*Korean J Nutrition* 30(3) : 307~317, 1997)

KEY WORDS : coronary heart disease(CHD) · estrogen · serum lipids · oral contraceptives.

서 론

1992년 우리나라 주요 사인별 사망률의 제1순위를 차지하고 있는 관상심장질환(coronary heart disease : CHD)은 그 발생률이 계속 증가하리라는 예측과 함께 그에 대한 관심이 더욱 높아지고 있다¹⁾. 그중 성별에 따른 관상심장질환의 발생 위험률은 차이를 보이고 있어 이에 대한 연구들이 행해져 왔는데, 일반적으로 폐경기 이전 여성들의 관상심장질환 발생률은 남성에 비해 매우 낮은 것으로 보고되어 왔고, 폐경기 이후의 여성들에 있어서는 그 발생률이 급격히 상승하여 남성의 발생률과 비슷하게 되는 것으로 알려져 있다²⁾. 또한 고지방식을 하는 동물에게 여성호르몬인 estrogen을 투여했을 때, 식이에서 유도되는 죽상동맥경화증의 발생이 예방되었음과³⁾, 외인성 estrogen이 간장의 lipase 활성도를 억제하여 혈청 high density lipoprotein(HDL) 수준을 어느 정도 상승시키는 것이 보고된 바 있는데³⁾, 이에 따라 estrogen이 여성의 혈청 지질 수준과 관상심장질환의 발생에 중요한 영향을 미치고 있음을 알 수 있다.

죽상동맥경화증의 발병에 영향을 주는 주요 인자로는 앞서 언급한 여성 호르몬 외에도 고지혈증, 혈전증, 고혈압, 식이, 흡연, 운동, 성격, 비만도 등으로 매우 복잡적인데⁴⁾, 그 중에서도 특히 low density lipoprotein (LDL)과 이 질환과의 관계는 여러 연구자들에 의해 보고되어 왔다^{5,6)}. 체내 콜레스테롤은 주로 LDL에 의해 운반되고 있으며, 운반된 콜레스테롤은 LDL 수용체(receptor)를 통한 LDL receptor pathway에 의해 체세포 내로 유입된다고 알려져 있다. 이 외에도 동맥벽에 존재하는 대식세포(macrophages)를 통한 scavenger pathway에 의해서도 LDL-cholesterol(LDL-C)이 유입되는데, 이 경로는 LDL 수용체가 결핍된 경우나 혈중의 LDL-C가 과도하게 많을 경우에 LDL receptor pathway와는 독립적으로 작용한다⁵⁾. 이 경로는 LDL receptor pathway와는 달리 세포 내의 콜레스테롤 함량이 증가함에도 불구하고 계속적으로 에스테르화된 콜레스테롤(esterified cholesterol)을 세포내로 끌어들이는다. 또한 대식세포는 화학적으로 변이된 LDL(modified LDL)을 인식하므로, 결과적으로 변이된 LDL이 동맥

벽 세포 내에 과잉으로 축적되게 된다. 이렇게 축적된 LDL내의 콜레스테롤이 적절히 제거되지 않으면 죽상경화증으로 발전하게 된다고 알려져 있다⁶⁾. 이와 관련되어 최근 죽상동맥경화증의 발생이 LDL의 산화에 의한 것일지도 모른다는 가정 하에 많은 연구들이 시도되고 있으며, 이에 대한 estrogen의 항죽상경화적(anti-atherosclerosis)인 효과에 대한 연구가 주목되고 있다. 여러 연구^{7,8,9)}에 의하면, estrogen은 LDL-C가 동맥내막에서 분해되는 것을 고양시키며, 대식세포내에 존재하는 LDL 입자에 대한 항산화 효과를 갖음으로써 동맥내막의 증식과 동맥벽 세포의 기질(extracellular matrix)의 생산을 억제한다고 알려져 있다. 이 효과는 동맥벽과 관상동맥의 현저한 혈관 이완을 유도함으로써 죽상동맥경화증 병변의 발생을 억제하게 된다. Sack등⁷⁾은 18명의 폐경후 여성에게 피부로 17-β estradiol을 침투시켰을 때에 LDL에 대한 항산화 효과를 통해 항죽상경화적 작용이 나타났다고 보고하였고, Negre등⁸⁾은 소의 동맥내막세포를 배양시 17-β estradiol이 세포 밖에서는 LDL의 산화를 억제하고 세포 내에서는 산화된 LDL의 세포독성 효과에 대한 세포의 저항성을 증진시킴으로써 죽상경화증을 예방하는데 중요한 역할을 하였다고 보고하였다. 죽상경화의 진전에서의 progesterone의 역할은 논란이 많은데, 이들 호르몬이 estrogen 유도성 혈장 지질의 변화에 대한 부분적인 길항작용을 하기는 하지만, 최소한 동물 실험에서는 estrogen과 함께 주어졌을 때 항죽상경화적인 estrogen의 특성을 변경시키지는 않는다고 보고되었다⁹⁾.

폐경 이전 여성의 월경주기에 따른 estrogen 수준을 보면, 난포기(follicular phase)의 초기에는 낮은 상태였다가 점차로 상승하여 배란(ovulation)전에 최고조에 달한 후 배란과 함께 감소했다가 황체기(luteal phase)에는 다시 상승하게 된다. 반대로 progesterone은 난포기와 배란 시에는 낮은 수준을 유지하다가 황체기에 급격히 상승하여 높게 나타난다¹⁰⁾.

폐경 이후에는 난소에서 생성되는 주된 estrogen인 estradiol의 수준이 극감됨을 보인다. 외인성과 내인성 estrogen과 progesterone의 수준에 따른 혈청 지질 농도의 변화를 관찰한 몇몇 연구에서, estrogen 대체요법에 의해 체내 estrogen 수준이 높아졌을 때 HDL-C는

상승하고 LDL-C는 감소하는 것이 보고된 바 있으며¹¹⁾, 월경주기 동안의 여성호르몬 변동에 의하여 혈액 지질 측정치가 영향을 받는다는 연구보고들도 있다¹²⁾¹³⁾. 그러나 그 결과들은 서로 일치하고 있지 않는데 그 이유는 혈액 지질 측정치가 여러 요인들에 의해 영향을 받기 때문으로 보인다. 인위적으로 체내 여성 호르몬의 수준에 변화를 일으키는 경구피임약의 복용이 체내 지질 대사 및 그 조성에 미치는 효과에 대하여는 논란이 많다. 경구 피임약 복용시에는 정상적인 월경주기때보다 estrogen과 progesterone의 수준이 모두 상승하게 되는데, 경구 피임약을 복용하는 여성에게서 HDL 농도의 감소, 혈압 상승, 심장질환발병률의 상승, 혈전응고에 의한 색전증 등이 나타난다는 보고가 있다¹⁴⁾. 그러나, 이에 반하여 Wolfgang등¹⁵⁾, Lussier-Cacan등¹⁶⁾, Cesare등¹⁷⁾의 연구들에서는 estrogen과 progesterone을 3단계의(tri-phasic) 수준으로 함유하도록 조성한 경구피임약 복용 시 비록 혈청 triglycerides(TG)치는 상승하였으나, 과거에 사용되어 오던 1단계식(monophasic) 경구피임약과는 달리 혈청 total cholesterol(TC), LDL, HDL의 수준이 경구피임약 복용이전과 통계적으로 유의적인 차이가 없음을 보인 바있다.

본 연구에서는 폐경 여부 및 경구 피임약 복용 여부에 의해 체내 estrogen 수준이 서로 다른 세 집단의 여성군을 대상으로 내인성 및 외인성 estrogen이 혈액 지질 농도에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 이제까지의 혈중 여성 호르몬 농도의 변화에 따른 혈청 지질의 농도 변화에 대한 연구들이 주로 지질을 총 열량의 45%정도 섭취하는 구미지역의 여성을 대상으로 한 것이었는데, 본 연구는 비교적 낮은 지방 식사를 하고 있는 한국 여성을 대상으로 하여 실시되었다. 실험 결과 얻어진 혈청 지질 측정치에 대해 식이 섭취량, 운동정도, 성격유형 및 body mass index(BMI)가 미치는 영향을 고려하여 이들 혼란변수들을 통계적으로 제어하여 여성 호르몬이 혈청 지질농도에 미치는 영향을 분석하고자 하였다.

연구방법

1. 실험 대상자

본 연구의 실험 대상자는 22세에서 60세 사이의 성인 여자 자원자 20명으로 구성되었다. 이들 중 8명은 정상적인 생리주기를 가진 가임기 여성(Premenopausal group : Pre)이었고, 다음 8명은 자연폐경 및 인공폐경(자궁만을 적출한 경우) 여성(Postmenopausal group : Pst)으로서 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy)을 받아 본 경험이 없는 여성들이었다. 나머지

4명은 경구피임약 복용자(Oral Contraceptive group : OC)로서 이들은 최근 3년간 피임약을 복용하지 않았고 본 연구를 위해 연구를 시작하기 한달 전부터 피임약을 복용한 여성으로 구성되었다. 모든 실험대상자들은 흡연을 하지 않았고, 지질대사에 영향을 미치는 대사성 질환(metabolic disease)에 대한 병력이 없었으며, 연구 기간 동안 혈액 지질 농도에 영향을 주는 약물을 사용하지 않았다.

2. 실험 디자인

본 연구는 내인성 및 외인성 estrogen의 수준을 주효과(main effect)로 하고 식이 및 운동정도, 성격유형, 비만도를 보조인자(covariates)로 하여, 보조인자(혼란변수)의 영향을 배제시킨 가운데 주효과만이 Pst군, Pre군 및 OC군의 혈액 지질 농도에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다. 내인성 호르몬의 영향을 받는 Pre군은 월경주기에 따라, 외인성 호르몬의 영향을 받는 OC군은 경구피임약 복용단계(phase)에 맞추어 혈액을 채취하였다. Pre군의 혈액 채취 기간은 월경주기 동안 변하는 혈청 estrogen(estradiol)의 수준(level)에 따라 estradiol 수준이 가장 높은 배란직전 1~3일 동안을 level 1, estradiol 수준이 두 번째로 높은 황체기를 level 2, estradiol 수준이 극감하는 월경기간을 level 3, estradiol 수준이 낮은 난포의 초기 증식기를 level 4로 구분하였다. 각각에 해당하는 월경주기들은 월경일과 기초체온표를 이용하여 알아내었다. OC군은 ethyl estradiol(EE)과 levonorgestrel(Lng)을 각각 30µg-EE+50µg-Lng(6일간), 40µg-EE+75µg-Lng(5일간), 30µg-EE+125µg-Lng(10일간)의 3단계로 함유하고 있는 경구피임약인 Trinordiol(Wyeth-Pharma GmbH Mnster/Westf.,Germany)을 3달간 사용하였다. 경구피임약 복용이전을 baseline으로 한 후, 경구피임약 복용 후부터 경구피임약의 호르몬단계에 따라 처음 6일간을 phase 1, 중간 5일간을 phase 2, 마지막 10일간을 phase 3으로, 그리고 경구피임약을 복용하지 않는 7일간의 출혈기간을 월경기간(mense)으로 구분하여 각 단계에 해당하는 기간중 혈액을 채취하였다.

3. 설문조사

실험을 시작하기전 대상자들의 신체 및 임상적 특징, 운동정도, 성격유형 등에 대해 설문지로 조사를 하였다. 운동정도는 중등도 이상인 운동의 종류와 1일 운동시간을 조사하여 측정하였다¹⁸⁾. 성격유형(personality type)은 Friedman등¹⁹⁾이 제시한 설문지 문항을 이용하여 그로부터 얻은 총점이 80점 이상인 경우엔 type A, 80점 미만 60점 이상인 경우엔 type AB, 그리고 60점 미만인

경우에는 type B로 분류하였다.

4. 식이 섭취량의 조사

식이 섭취량은 매 혈액 채취전 연속 3일 동안 섭취한 음식의 종류 및 양을 대상자들이 회상하여 기록하게 한 3일 회상법(3-day recall method)²⁰⁾²¹⁾을 통하여 조사하였고, 식품성분표²²⁾를 이용하여 1일 총 열량, 단백질, 지방, 탄수화물, 섬유소, 콜레스테롤, 포화지방산(SFA), 단일 불포화지방산(MUFA), 다가 불포화지방산(PUFA) 섭취량과 P/S ratio를 계산하였다.

5. 혈액 채취 및 분석 방법

대상자의 혈액은 12시간 절식 후 등록된 간호사에 의해 채취되었다. Pst군에서는 3주마다 한번씩 총 4회에 걸쳐 각각 5ml의 혈액을 채취하였다. Pre군은 월경주기와 기초체온표를 이용하여 알아낸 배란일을 중심으로 월경기간을 4단계(level)로 구분하여, 2회의 월경주기동안 총 8회에 걸쳐 Pst군과 동일한 방법으로 혈액을 채취하였다. OC군에서는 경구피임약 복용이전에 한차례 혈액을 채취한 후(baseline) 1달 동안의 경구피임약 적응기간이 지난 후 두달동안의 경구피임약 복용주기동안 호르몬의 각 단계(phase)와 월경기에 1회씩 두달에 걸쳐 총 8회 혈액을 채취하였다.

혈청 TC, TG, HDL-C 농도는 Kits(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)를 사용하여 효소비색법(enzymatic colorimetric method)²³⁾²⁴⁾으로 분석하였고, spectrophotometer(Milton Roy, Spectronic 601)를 사용하여 505nm에서의 흡광도를 측정하였다. 혈청 LDL-C 농도(LDL-C=TC - (HDL-C) - TG/5)²⁵⁾와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C ratio는 실험을 통해 얻은 혈액 지질 측정치들을 이용하여 계산으로 구하였다.

6. 통계 처리

자료는 SPSS program을 이용하여 통계 처리하였으며 각 분석내용별로 사용된 통계방법은 다음과 같다. 세 군간의 1일 식이 섭취량, 운동정도, 성격유형 점수는 분산분석(analysis of variance(ANOVA))으로 분석하

고 Tukey's test를 사용하여 다중 비교하였다. 세 군과 각 군내에서의 혈청 지질(혈청 TG, TC, HDL-C, LDL-C치와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C ratio) 평균치의 차이에 대한 통계적 유의성은 공변량분석(analysis of covariance(ANCOVA))으로 분석하여, 식이 및 기타 설문조사의 결과들이 혈액 지질 농도에 미치는 영향력(혼란변수)을 제어하고 estrogen의 수준이 혈청 지질에 미치는 영향을 세 집단간과 각 집단 내에서 비교하였다.

결과 및 고찰

1. 실험 대상자의 특징

실험대상자들의 신체적, 임상적 특성은 Table 1과 같다. 평균 연령은 Pst, Pre, OC군이 각각 54, 24, 28세였다. 신장과 체중 및 BMI에서 Pre와 OC군은 모두 한국인의 표준 체위¹⁸⁾에 가까웠으나, Pst군은 그 연령군과 비교했을 때 표준 신장과 체중을 초과하였으며 BMI도 정상보다 높은 수치를 보였다. Pst군이 이상적인 BMI인 24를 넘는 체중 초과 상태를 보인 것은 성호르몬의 감소와 관련이 있을 것으로 예상되었다²⁶⁾. 난소 절제 동물에서 나타나는 식품섭취의 증가가 estradiol 주사시 감소되는 것²⁷⁾으로 보아 estrogen이 식욕조절 및 체중조절에 관여하는 것을 알 수 있으나 그 정확한 기전은 알려지지 않았다. 단, Wade²⁸⁾는 지방 이용(fat utilization)에 대한 estrogen의 효과에 대해 추론하면서, estradiol이 지방축적소(fat depots)로부터의 지방의 이동(mobilization)을 증가시킴으로써 총 체지방을 감소시키는 것 같다고 하였다.

평균 월경주기는 Pre, OC군에서 각각 30, 31.5일로서 유 등²⁹⁾과 유 등³⁰⁾의 결과와 비슷하였다. Pst군에서 6명이 자연폐경자였는데 그들의 평균 자연폐경 연령은 47.8세로 폐경된지 약 6년이 된 상태였고, 2명의 인공폐경자의 평균 인공폐경 연령은 39세로 자궁적출술을 행한지 평균 14년이 된 상태였다.

Table 1. Clinical profiles of the subjects

Group	Age(yr)	Height(cm)	Weight(kg)	BMI ¹⁾	Menstrual cycle(day)	Menopausal age(yr)	Uterectomized age(yr)
Pst ²⁾ (n=8) ⁵⁾	53.6 ³⁾ ±1.3	159.3±1.3	63.9±2.4	25.2±0.8	- ⁴⁾	47.8±1.2(n=6)	39.0±0.0(n=2)
Pre(n=8)	24.1 ±1.0	161.8±1.4	52.6±2.0	20.1±0.6	30.0±1.5	-	-
OC(n=4)	27.5 ±1.6	159.5±0.5	51.8±2.9	20.3±1.1	31.5±1.8	-	-

1) Body mass index=Weight(kg)/(Height(m))²

2) Pst : Postmenopausal group

Pre : Premenopausal group

OC : Oral Contraceptive group

3) Mean ± SEM

4) Not determined

5) n : Number of subjects

2. 영양소의 섭취 실태, 운동정도 및 성격

실험기간동안 실험대상자들이 3일 회상법을 사용하여 기록한 음식의 종류 및 양으로 부터 계산한 1일 평균 영양섭취량은 Table 2와 같다. 본 실험대상자들의 1일 평균 열량 섭취량은 Pst, Pre, OC군 모두 한국인의 영양 권장량¹⁸⁾보다 낮았으며, 평균 단백질 섭취량은 각각 71.91g, 72.25g, 67.56g으로 한국인 영양 권장량인 체중 1kg당 1.13g을 참고로 하여 환산한 72.21g, 59.44g, 58.53g과 비교해 보았을 때 Pst군을 제외하고 Pre와 OC군의 단백질 섭취량은 권장량보다 높은 것으로 나타났다. 평균 지질 섭취량은 각각 총 열량의 26.6%, 27.0%, 24.2%로 OC군을 제외하고는 국내 권장량인 15~25%보다 많은 양을 섭취하고 있는 것으로 나타났다. 평균 탄수화물 섭취량은 각각 총 열량의 56.9%, 55.7%, 61.2%로서 국내 권장량인 60~70%의 하한선에 해당하였다. 이들 3대 영양소 섭취량을 세 군간에 비교해 보았을 때 유의적인 차이는 없었다. 반면 평균 섬유소 섭취량은 OC군에서 가장 많아 Pre군과 유의적인 차이를 나타내었다(P<0.05). 그러나 OC군에서도 평균 섬유소 섭취량은 총 식이 섬유질의 1일 권장량인 20~25g에는 크게 미달하였다. 평균 콜레스테롤 섭취량은 세 군에서 모두 우리나라와 미국에서 제시한 권장수준¹⁸⁾인 <250~300mg/d를 초과하였으며 비록 유의적이지는 않았으나 Pre군에서 가장 높은 수준이었다. 평균 SFA 섭취량은 유의적인 차이는 없었으나 OC군에서 가장 낮았으며, 평균 MUFA의 섭취량은 다른 군에 비해 OC군이 유의적(P<0.05)으로 낮았다. PUFA의 경우에는 세 군간에 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 평균 P/S ratio는 1.10을 보인 OC군에서 유의적으로 높았고(P<0.05), Pre군 및 Pst군에서 모두 권장량인 1~2보다 다소 작은 값을 나타내었다.

각 군에서의 1일 평균 운동시간 및 성격유형에 대한 점수는 Table 3과 같다. 1일 평균 운동시간은 Pst군에서 평소 운동량이 가장 많은 것으로 나타나 다른 군에 비해 유의적인 차이를 보였는데(P<0.001), 이는 폐경이후의 여성들이 건강을 위하여 의도적으로 중등도 이상의 운동을 하기 때문인 것으로 보인다. 성격유형에 대한 점수는 OC군이 다른 군에 비해 유의적으로 가장 높았으나(P<0.005), 세 군 모두 80~140점에 해당하므로 type A에 해당하였다. 이 유형에 들어가는 사람들은 진취적이고 매사에 급하며 완벽하게 일을 수행하고 시간 관념이 매우 투철하며 경쟁적이어서 스트레스를 많이 받는 성향을 띠며, type B나 AB인 사람들에 비해 관상심장질환의 발생 위험률이 훨씬 더 높은 것으로 알려져 있다^{31,32)}.

Table 2. Comparison of daily energy, protein, fat, carbohydrate, fiber, cholesterol, saturated fatty acid(SFA), monounsaturated fatty acid(MUFA), polyunsaturated fatty acid(PUFA) intakes and P/S ratio of three groups

Group	Energy(kcal)	Protein(g)	Fat(g)	CHO(g)	Fiber(g)	Cholesterol(mg)	SFA(g)	MUFA(g)	PUFA(g)	P/S ratio ¹⁾
Pst ²⁾ (n=31) ⁴⁾	1708.53 ³⁾ ±97.66	71.91±5.13	50.43±4.43	242.90±13.34	6.81±0.32ab	321.17±40.66	17.08±1.57	20.32±1.77a	14.16±1.04	0.94±0.07ab
Pre(n=62)	1826.11 ± 49.25	72.25±2.59	54.82±1.97	254.23± 8.34	5.65±0.28a	367.38±27.63	17.61±0.76	20.20±0.89a	15.01±0.81	0.90±0.04a
OC(n=35)	1817.22 ±75.15	67.56±3.73	48.83±3.37	277.93±11.13	7.04±0.53b	327.98±32.72	14.18±1.18	16.27±1.23b	13.75±0.98	1.10±0.07b
	NS ⁵⁾	NS	NS	NS	P<0.05	NS	NS	P<0.05	NS	P<0.05

1) PUFA/SFA ratio

2) Pst : Postmenopausal group

Pre : Premenopausal group

OC : Oral Contraceptive group

3) Mean±SEM

Values in the same column with different letters are significantly different at P<0.05 by Tukey's test

4) n : Number of data collected through the experiment

5) No significant difference at α=0.05 by Tukey's test

Table 3. Comparison of the exercise time and personality type score of three groups

Variable	Pst ¹⁾ (n=32) ²⁾	Pre(n=64)	OC(n=36)	
Exercise ³⁾ (min/day)	43.63±5.34a ⁴⁾	30.63±3.18b	19.75±2.71b	P<0.001
Personality ⁵⁾ (score)	86.00±1.40b	85.25±1.32b	91.50±1.37a	P<0.005

- 1) Pst : Postmenopausal group
Pre : Premenopausal group
OC : Oral Contraceptive group
- 2) n : Number of data collected through the experiment
- 3) Total exercise time in a day
- 4) Mean±SEM
Values in the same column with different letters are significantly different at P<0.05 by Tukey's test
- 5) Personality type score

Table 4. Comparison of serum TC, TG, HDL-C, LDL-C levels and L/H, TC/H ratios of three groups

Group	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	L/H ¹⁾	TC/H ²⁾
Pst ³⁾ (n=32) ⁵⁾	209.64± 8.45a ⁴⁾ (A) ⁶⁾	139.01±10.54b(B)	55.37± 3.54ab(AB)	126.47± 8.30a(A)	2.68±0.25b(B)	4.28±0.31b(B)
Pre(n=64)	202.70± 6.09a(A)	80.30± 3.11a(A)	61.77±2.08a(A)	124.87± 5.38a(A)	2.11±0.09a(A)	3.38±0.10a(A)
OC(n=35)	141.36± 2.96b	85.12± 4.09a	46.92±2.79b	77.42± 4.67b	1.87±0.13a	3.25±0.14a
OC1(n=3)	170.78±11.28(AB)	55.50± 4.77(A)	49.03±4.35(AB)	110.65±11.34(AB)	2.67±0.33(AB)	3.67±0.33(AB)
OC2(n=32)	138.60± 2.63(B)	87.90± 4.13(A)	46.72±3.03(B)	73.30± 4.67(B)	1.79±0.13(A)	3.21±0.15(A)
	P<0.0001	P<0.0001	P<0.01	P<0.0001	P<0.01	P<0.001

- 1) LDL-C/HDL-C ratio
- 2) TC/HDL-C ratio
- 3) Pst : Postmenopausal group
Pre : Premenopausal group
OC : Oral Contraceptive group
OC1 : Baseline data before OC administration in the OC group
OC2 : Data after OC administration in the OC group
- 4) Mean±SEM
Values in the same column with different letters are significantly different at P<0.05 by Tukey's test when comparing the serum lipid levels of the Pst, the Pre and the OC groups
- 5) n : Number of data collected through the experiment
- 6) Values in parentheses in the same column with different capital letters are significantly different at p<0.05 by Tukey's test when comparing the serum lipid levels of the Pst, the Pre, the OC1 and the OC2 groups

3. Estrogen 수준에 따른 혈액 지질의 농도

1) 세 군간의 혈액 지질 농도의 비교

본 연구에서 세 군간의 혈청 지질 농도의 평균을 비교한 결과는 Table 4에 나타난 바와 같이 세 군간에 유의적인 차이를 보였다. 혈청 TC치는 Pst군과 Pre군에서 OC군에 비해 유의적으로 높았다(P<0.0001). 그러나 가장 높은 값을 보인 Pst군의 혈청 TC치도 심장질환 발생의 위험 수준은 아니었다. 혈청 TG치는 Pst군이 다른 두 군들에 비해 유의적으로 높은 값을 보였다(P<0.0001). 혈청 HDL-C치도 세군 간에 유의적인 차이를 보였는데 Pre군이 가장 높았고 그 다음 Pst군, Oc군의 순이었다(P<0.01). 혈청 LDL-C치는 Pre군과 Pst군이 OC군에 비해 유의적으로 높은 값을 보였다(P<0.0001). 그 결과, Pst군의 LDL-C/HDL-C(P<0.01)와 TC/HDL-C(P<0.001)는 다른 두 군에 비해 유의적으로 높은 값을 보였다. 그러나 본 실험 결과에 나타난 세 군의 LDL-C/HDL-C는 표준치³³⁾와 비교했을 때 모두

관상심장질환의 발생 위험도가 평균이하인 것으로 나타났다.

본 연구 결과, Pst군의 혈청 TG치와, LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C가 Pre군 및 OC군에 비해 유의적으로 높음으로써 관상심장질환의 위험에 대한 노출이 다른 두 군에 비해 상대적으로 많은 것을 알 수 있었다. 이 결과는 폐경이 되면 혈청 TC, TG, Very low density lipoprotein(VLDL), LDL-C가 유의적으로 증가하고 HDL-C의 변화는 유의적이지 않았다는 Framingham Study³⁴⁾³⁵⁾와 유사하였다. 또한, 자연 및 인공폐경시 estrogen의 분비가 급격히 감소하여 각각 30.74pg/ml 와 28.85pg/ml로 폐경 이전보다 낮은 혈청 estrogen수준을 나타내었으며, 이와 함께 혈청 TG와 TC가 유의적으로 증가하였다는 김 등³⁶⁾의 보고와도 비슷하였다. Pre군의 경우, 혈청 TC와 LDL-C 치가 OC군에 비해 높게 나타났으나 HDL-C치도 역시 높은 값을 보여, 그 결과 LDL-C/HDL-C와 TC/HDL-C에서는 두 군간에

유의적인 차이를 보이지 않았다. OC군이 경구피임약을 복용하기전인(즉, OC군의 baseline에 해당하는) OC 1군과 경구 피임약을 복용한 후인 OC2군을 Pst군 및 Pre군과 비교시, Pre군과 OC1군 간에는 혈청 지질치에 있어서 유의적인 차이를 보이지 않았으나 Pre군이 OC 2군에 비해 유의적으로 높은 혈청 TC($p < 0.0001$), LDL-C($p < 0.0001$), HDL-C($p < 0.01$)치를 보인 결과를 나타내었다. 그러므로 Pre군과 OC군간의 혈청 TC, LDL-C 및 HDL-C치의 차이는 OC군의 경구 피임약 복용에 의한 체내 estrogen 수준의 증가에 의해 OC군의 혈청 지질치에 변화가 일어났기 때문인 것으로 추측할 수 있었다. 그러나 본 연구에서는 체내 estrogen 수준을 측정하지 않았기 때문에 경구피임약 복용으로 인한 혈청 estrogen 수준의 상승 여부 및 그 유의성 여부를 알 수 없으므로 Pre군과 OC군간의 혈액 지질치의 차이가 체내 estrogen 수준의 차이에 의한 것이라고 단정지을 수는 없었다. 또한 estrogen과 관계없는 남성의 경우에도 연령이 증가함에 따라 혈청지질의 변화가 수반되고³³⁾ 본 연구에서는 폐경 후의 estrogen 투여 군을 대상자에 포함시키지 않았으므로, 세 군간의 혈청 지질 수준의 차이가 estrogen 수준의 차이만으로 인한 것이라고 결론을 내리기가 어려웠다. 그러나 국내 여성을 대상으로 한 여러 연구 결과, 폐경 전에 비해 자연 및 인공 폐경 후 여성의 혈중 estrogen 수준이 유의적으로 감소함이 일관성 있게 보고되었고³⁰⁾³⁶⁾ 폐경 전 여성의 경우 생리주기에 따른 혈중 estrogen 수준의 유의적인 변화에 대한 측정치들이 보고된 바 있으므로²⁹⁾³⁰⁾ estrogen을 함유한 경구 피임약의 복용이 OC군의 혈중 estrogen 수준을 높였을 것으로 예상됨으로써, 내인성 및 외인성 estrogen이 세 집단의 혈액 지질치에 각각 영향을 줌으로써 세 군간에 차이가 나타났을 것이라고 사료된다.

2) 내인성 호르몬에 따른 혈액 지질 농도의 변화

정상적인 생리주기에 따른 내인성 여성 호르몬의 변동이 있는 Pre군에서 혈청 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 인자들인 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형을 통계적으로 제어한 가운데 월경 주기에 의한 내인성 estrogen(estradiol)의 수준에 따라 구분한 각 level에서의 혈청 지질 농도의 변화는 Table 5와 같다. 혈청 지질 측정치, 즉 혈청 TC, TG, HDL-C, LDL-C치와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C는 각 level에서 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 이전의 연구자들 중, Le-bech³⁷⁾는 월경주기 동안의 혈액 지질 및 지단백의 농도에서 아무런 변동도 발견하지 못했다고 보고하여 본 연구결과와 일치하였지만, Kim¹²⁾과 Lee¹³⁾는 월경주기 중 내인성 estrogen 수준이 높은 배란일과 황체기 동안에 유의적으로 또는 유의적이지는 않지만 낮은 혈청 TC, TG, LDL-C치와 높은 HDL-C치를 보였다고 보고한 바 있다. 본 연구의 결과가 비록 유의적이지는 않았으나, estradiol 수준이 상대적으로 가장 높은 level 1에서 다른 level들에 비해 낮은 혈청 TC, TG, LDL-C치와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C를 보여, 이전의 연구인 Kim¹²⁾등과 Lee¹³⁾등의 결과와 비교시 여성 호르몬 수준과 혈청지질과의 관계에 있어서는 비슷한 경향을 보였다.

3) 외인성 호르몬에 따른 혈액 지질 농도의 변화

경구피임약의 복용을 통해 외인성 estrogen(estradiol)을 투여한 OC군에서 혈청 지질 농도에 영향을 줄 수 있는 인자들인 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형을 통계적으로 제어한 가운데 경구피임약의 호르몬 단계에 따른 혈청 지질 농도의 변화를 분석한 결과는 Table 6과 같다. 혈청 TG치는 phase 2에서 가

Table 5. Fluctuation of serum TC, TG, HDL-C, LDL-C levels and L/H, TC/H ratios during the menstrual cycle of the premenopausal group

Group	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	L/H ¹⁾	TC/H ²⁾
Level 1 ³⁾ (n=14) ⁵⁾	197.11 ± 10.91 ⁴⁾	72.01 ± 6.57	69.23 ± 6.38	113.47 ± 11.62	1.86 ± 0.24	3.06 ± 0.25
Level 2 (n=18)	197.02 ± 9.89	78.07 ± 4.36	58.26 ± 3.01	123.12 ± 8.28	2.15 ± 0.14	3.44 ± 0.14
Level 3 (n=15)	206.96 ± 10.20	85.56 ± 7.94	58.83 ± 3.21	131.02 ± 7.84	2.27 ± 0.13	3.58 ± 0.14
Level 4 (n=17)	209.56 ± 16.53	84.86 ± 6.16	61.92 ± 3.79	130.67 ± 14.26	2.13 ± 0.22	3.41 ± 0.21
	NS ⁶⁾	NS	NS	NS	NS	NS

1) LDL-C/HDL-C ratio

2) TC/HDL-C ratio

3) Level 1 : 1-3 days before ovulation

Level 2 : luteal phase

Level 3 : menstruation period

Level 4 : at the beginning of the follicular phase

4) Mean ± SEM

5) n : Number of data collected each level

6) NS : No significant difference at $\alpha = 0.05$ by ANCOVA which adjust the values for all the covariates

장 높았고 월경기간(mense)에서 가장 낮게 나타났다 (P<0.05). 혈청 TC, HDL-C, LDL-C치와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C는 각 phase간에 유의적인 차이를 나타내지 않았는데, 그중 혈청 TC치는 유의적이지는 않았으나 월경기간 중 가장 높은 수치를 나타내었다.

경구피임약 복용전후에서 시간에 따른 혈청 지질 농도의 변화(Table 7)를 보면, 경구피임약 복용기간이 길어질수록 혈청 TC치는 유의적으로 감소하였으며(P<0.005), 반대로 혈청 TG치는 유의적으로 증가하였다(P<0.005). 혈청 HDL-C치와 LDL-C/HDL-C 및 TC/HDL-C는 경구피임약 복용기간에 따른 유의적인 변화가 나타나지 않았고, LDL-C는 유의적인 것은 아니지만 경구피임약 복용이후에 감소하는 경향을 나타내었다. 본 연구의 결과는 estradiol 함량이 50µg이상 함유되어 있는 1단계식 경구피임약을 사용하여 실험해 온 연구들과 다른 결과를 보였는데, Mann등³⁸⁾³⁹⁾의 연구에서는 estradiol 함량이 높은 1단계식 경구피임약의 복용에 의해 혈청 estrogen 농도가 높아진 경우 혈청 TC, TG, LDL-C, VLDL의 급상승 및 HDL-C의 상승을 보였다. 반면 estradiol 함량이 30µg이고 progestogens 함량이

150µg이하인 low-dose 1단계식 경구피임약을 사용한 연구들에서는 혈청 TC 및 LDL-C치가 약간 감소하거나⁴⁰⁾, L/H ratio가 감소⁴¹⁾ 또는 아무 변동이 없었다는⁴²⁾ 결과들을 보고하였는데, 이는 경구피임약 복용기간동안 그 이전에 비해 혈청 TC와 LDL-C가 낮아진 결과를 보인 본 연구결과와 비슷한 경향이였다. 또한 30대 후반에서 40대 초반인 비교적 높은 연령의 여성에게 본 연구에서 사용한 것과 유사한 low-dose 3단계식 경구피임약 (estradiol 함량이 50µg미만이고 progestogens 함량이 150µg이하)을 6~12개월 동안 복용시켰을 때, 혈청 TG치는 상승했지만 혈청 TC, LDL-C와 HDL-C치는 유의적인 차이가 없었다는 보고들이 있었다¹⁴⁻¹⁶⁾⁴³⁾⁴⁴⁾. 이들 결과도 역시 OC 복용후 유의적으로 상승한 TG를 보인 본 연구결과와 비슷한 것이다. 경구피임약 복용시의 혈청 TG의 상승은 혈청 VLDL의 상승과 관련이 있는데, Walsh등⁴⁵⁾에 의하면 low-dose 경구피임약을 일시적으로 복용시 large TG-rich VLDL의 생산율은 증가하고 이화는 감소됨으로써 혈청 TG가 상승한다고 하였다. 그러나 VLDL의 이화기전이 손상된 것은 아니므로, 손상된 lipolysis에 의해 생기는 hypertriglyceridemia보다

Table 6. Fluctuation of serum TC, TG, HDL-C, LDL-C levels and L/H, TC/H ratios according to the changes of exogenous estrogen levels in the oral contraceptive group

Group	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	L/H ¹⁾	TC/H ²⁾
Phase 1 ³⁾ (n=8) ⁵⁾	140.57±4.60 ⁴⁾	81.48±8.20	45.12± 3.10	79.15± 6.03	1.84±0.21	3.25±0.26
Phase 2 (n=8)	136.22±6.14	105.26±8.88	43.56± 2.90	71.61± 7.28	1.73±0.23	3.21±0.25
Phase 3 (n=8)	132.84±3.84	85.03±7.14	55.02±11.00	60.82±13.45	1.51±0.31	2.89±0.36
Mense (n=8)	144.79±6.09	79.83±6.78	43.19± 3.19	85.64± 8.17	2.10±0.29	3.49±0.31
	NS ⁶⁾	P<0.05	NS	NS	NS	NS

1) LDL-C/HDL-C ratio

2) TC/HDL-C ratio

3) Phase 1 : 0.03mg ethinyl estradiol+0.05mg levonorgestrel

Phase 2 : 0.04mg ethinyl estradiol+0.075mg levonorgestrel

Phase 3 : 0.03mg ethinyl estradiol+0.125mg levonorgestrel

Mense : during menstruation period

4) Mean±SEM

5) n : Number of data collected each phase

6) NS : No significant difference at α=0.05 by ANCOVA which adjust the values for all the covariates

Table 7. Comparison of serum lipid levels before and after administration of oral contraceptive pills

Group	TC(mg/dl)	TG(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	L/H ¹⁾	TC/H ²⁾
Baseline ³⁾ (n=3) ⁵⁾	170.78±11.28 ⁴⁾	55.50±4.78	49.03±4.35	110.65±11.34	2.67±0.33	3.67±0.33
Cycle 1 (n=16)	141.95± 3.82	80.83±4.96	51.47±5.60	74.31± 7.94	1.72±0.20	3.08±0.22
Cycle 2 (n=16)	135.26± 3.52	94.97±6.27	41.97±1.89	74.29± 5.19	1.87±1.78	3.34±0.19
	P<0.005	P<0.005	NS ⁶⁾	NS	NS	NS

1) LDL-C/HDL-C ratio

2) TC/HDL-C ratio

3) Baseline : Before treatment

Cycle 1 : During 2nd month of OC administration

Cycle 2 : During 3rd month of OC administration

4) Mean±SEM

5) n : Number of data collected each cycle

6) NS : No significant difference at α=0.05 by ANCOVA which adjust the values for all the covariates

는 죽상경화증을 덜 유발함으로써 장기적인 경구피임약 복용자에게도 죽상동맥경화증을 증진시키지는 않는다고 하였다.

1980년대 후반에 들어서면서 경구피임약의 estradiol 함량을 50 μ g미만으로, progestogens의 종류와 함량을 150 μ g이하로 낮추고 각 호르몬의 수준을 3단계로 조정된 조제법이 많이 활용되고 있는데 이 방법으로 조제된 경구피임약은 복용전후의 혈액 지질 농도에 최소한의 영향을 미쳐 정상적인 범위의 혈액 지질 농도를 유지함으로써, 심근경색, 뇌졸중 등의 관상심장질환의 발생 위험을 낮추는데 효과적이라는 결과들이 보고되고 있다^{15),46)}. 본 연구에서도 이러한 추세에 따라 low-dose 3단계식 경구피임약을 사용하였으며, 그 결과 경구피임약 복용시의 일반적인 특징인 혈청 TG의 상승을 제외하고는 다른 혈액 지질 농도들은 경구피임약 복용전과 비슷한 수준으로 유지되었고, 특히 TC는 유의적으로 LDL-C는 유의적이지는 않으나 감소하는 효과를 보여 주었다.

본 연구에서는 외인성 estrogen 복용군으로 경구피임약을 사용하는 폐경이전의 여성들만을 대상으로 하여 OC군을 설정하였으나, 현재 죽상경화증 및 골다공증(osteoporosis)의 예방을 위하여 폐경이후의 여성에게 estrogen 대체요법을 행하는 사례가 점점 늘어나고 있음을 감안해 볼 때^{47),48)} 폐경이후의 여성으로서 합성 estrogen을 투여 받고 있는 대상자를 또다른 실험군으로 하여 폐경 이전과 이후의 여성들에게 있어서 estrogen이 혈청 지질 농도에 미치는 영향에 대해 함께 연구할 것을 제안한다. 그러면 연령에 관계없이 외인성 estrogen이 혈청 지질 농도에 미치는 영향에 대해 알아볼 수 있으리라 생각된다. 실제로 폐경 이후의 여성들에게 합성 estradiol을 투여하자 비록 혈청 TG와 VLDL치는 상승하였으나, HDL치가 상승하고 TC와 LDL치가 감소함으로써 심근경색, 관상동맥협착증 등의 심장순환기계 질환의 위험이 12~25% 정도 감소하였다는 보고들이 있어, 폐경 이후의 호르몬 대체요법의 중요성이 크게 부각되고 있다^{51),49)}. 또한 본 연구에서는 과거에 경구피임약을 복용한 경험이 없거나 복용기간이 6개월 미만인 20대 초반에서 30대 초반의 비흡연 여성을 대상으로 단기간(12주간) 실험하였으나, 가능하다면 과거에 경구피임약을 복용했던 기간이 길고 경구피임약의 사용 빈도가 가장 높은 30대 중반에서 40대 후반까지의 여성을 대상으로 하여 low-dose 3단계식 경구피임약이 체내 지질 대사에 미치는 장기적인 영향에 대해 더 심도 있게 연구할 것을 함께 제안한다. 본 연구는 각 군간 또는 각 집단 내에서 혈청 지질치에 유의적인 차이가 있었음에도 불구하고 조사 대상자의 수, 특히, OC군의 대상자 수가 충분

치 못하였고 세군의 연령이 큰 차이를 보이므로 세 군간 및 각 집단 내에서의 혈청 지질 수준의 차이가 estrogen 수준의 차이에만 기인한다고 결론을 내리기는 어려웠다. 그러나 본 연구에서 얻은 내인성 및 외인성 estrogen이 혈액 지질 수준의 변화에 미치는 영향에 대한 기초자료를 통해, 여성의 관상심장질환의 예방 및 치료 시에는 일반적으로 알려진 질병 유발 인자들 외에도 경구피임약 복용 여부, 월경주기 및 폐경 여부 등 여성 개인의 생리적 특성을 고려하여야만 효과적인 영양지도를 실시할 수 있다는 점을 강조하고자 한다.

결론

본 연구는 내인성 및 외인성 여성 호르몬이 여성의 혈청 지질 농도에 미치는 영향을 보고자 20명의 비흡연 여성을 대상으로 12주간 실시하였다. 대상자는 22~30세의 폐경전기 여성 8명(Pre군), 49~60세의 폐경후기 여성 8명(Pst군) 그리고 23~30세의 경구피임약 복용 여성 4명(OC군)으로 이루어졌으며, 경구피임약은 3단계 형식의 Trinordiol이 사용되었다. 측정된 혈액 지질치는 Pre군과 OC군에서 각각의 여성 호르몬 수준에 따라 혼란변수인 보조인자(식이 및 운동정도, 성격유형, 비만도)를 공변량분석으로 제어하여 유의성을 검증하였다. 폐경 이후의 여성은 급격히 감소한 혈중 estrogen 수준으로 인해 관상심장질환의 발생 위험이 높아지는 것으로 알려져 있는데, 본 연구 결과에서도 Pst군의 혈청 TG, L/H ratio, TC/H치가 다른 두군에 비해 유의적으로 높았다. OC군의 혈청 TC, LDL-C와 HDL-C치는 Pre군 및 Pst군에 비해 낮게 나타났는데, 이는 OC군이 경구피임약을 복용한 후 일어난 혈청 지질치의 변화에 의한 것으로 보였다. Pre군에서 정상적인 생리주기동안의 내인성 estrogen의 변화에 따른 혈청 지질의 농도 변화는 유의적이지는 않았으나, estrogen 농도가 상대적으로 가장 높은 level 1에서 혈청 TC, TG, LDL-C치 및 LDL-C/HDL-C와 TC/HDL-C가 낮은 경향을 나타내었다. OC군에서 경구피임약의 호르몬 수준에 따른 혈청 지질의 농도변화는 TG에서만 유의적인 차이가 있어 phase 2에서 가장 높고 월경기간 중에는 가장 낮았으며, TC, HDL-C, LDL-C치 및 LDL-C/HDL-C와 TC/HDL-C는 유의적인 차이가 없었다. OC군에서 경구피임약 복용이전과 이후간의 혈청 지질농도의 시간적인 변화를 보면, 경구피임약 복용이후에 혈청 TC치는 감소하고 TG치는 증가함을 보였고, HDL-C와 LDL-C치 및 LDL-C/HDL-C와 TC/HDL-C의 변화는 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 본 연구는 조사 대상자의 수가 충

분치 못하고 세 군의 연령 차가 크므로 세 구간 및 각 집단 내에서의 혈청 지질 수준의 차이가 estrogen 수준의 차이만에 기인한다는 결론을 내리기는 어려운 점이 있었다. 그러나 본 연구에서 얻은 기초 자료를 통해, 여성의 관상심장질환의 예방 및 치료를 위한 영양지도시 일반적으로 알려진 죽상동맥경화증의 유발 요인들에 대한 교육 외에도 여성 개개인의 나이, 경구피임약 복용 여부, 월경 주기 및 폐경 여부 등의 생리적 특성을 고려함으로써 더욱 효과적인 영양지도를 할 수 있음을 제안한다.

Literature cited

- 1) 사망원인통계연보. 제13호, 통계청, p21-40, 서울, 1993
- 2) Glendy RE, Levine SA. Coronary disease in youth : Comparison of 100 patients under 40 with 300 persons past 80. *JAMA* 109 : 1775-1778, 1937
- 3) Tikkanen, Nikkila EA. High density lipoprotein2 and hepatic lipase : eciprocal change produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metabol* 54(2) : 1113-1117, 1982
- 4) McGill HC. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 34(8B) : B33-B39, 1988
- 5) Matti J, Tikkanen. Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerotic disease, with special reference to sex hormone effects. *Am J Obstet Gynecol* 163(1 pt 2) : 296-304, 1990
- 6) Steinberg D, Parthasarathy S. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 320 : 915-924, 1989
- 7) Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal woman. *Lancet Jan* 29 : 343(8892) : 269-270, 1994
- 8) Negre SA, Pieraggi MT, Mabile L, Salvayre R. Protective effect of 17 beta-estradiol against the cytotoxicity of minimally oxidized LDL to cultured bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis May* ; 99(2) : 207-217, 1993
- 9) Riedel M, Rafflenbeul W, Lichtlen P. Ovarian sex steroids and atherosclerosis. *Clin Investig May* ; 71(5) : 406-412, 1993
- 10) 정영태. 인체생리학. 개정 3판. p383-414, 청구문화사, 서울, 1994
- 11) Hammond CB, Jelovsek FR. Effects of long-term estrogen replacement therapy, 1 : Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 133 : 525-536, 1979
- 12) Kim HJ, Kalkhoff RK. Changes in lipoprotein composition during the menstrual cycle. *Metabolism* 28 : 663-668, 1979
- 13) Lee JS. Fluctuation of serum lipid levels in premenopausal and postmenopausal women. Master Thesis, The

Ohio State University, 1987

- 14) Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305 : 612-618, 1981
- 15) Wolfgang Patsch, Brown SA. The effect of triphasic oral contraceptives on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 161(5) : 1396-1401, 1989
- 16) Lussier-Cacan S, Davignon J. Influence of a triphasic oral contraceptive preparation on plasma lipids and lipoproteins. *Fertility and Sterility* 53(1) : 28-34, 1990
- 17) Cesare R, Sirtori, Calabresi L. Comparison of the lipoprotein and hemostatic changes after a triphasic and a monophasic low dose oral contraceptives in premenopausal middle-aged women. *Atherosclerosis* 84 : 203-211, 1990
- 18) 한국인 영양 권장량, 제6차 개정판. p329-342, 사단법인 한국영양학회, 서울, 1995
- 19) Friedman M, Rosenman R. Type A behavior and your heart. New York : Random House, Inc 1974
- 20) 김화영. 식이섭취조사 방법의 문제. *식품영양정보* 제 3 호 : 13-32, 1987
- 21) Burris JE. Methodological considerations in evaluating the evidence. In : Diet and Health, p23-84, National Research Council, National Academy Press, 1990
- 22) 식품성분표, 제 4 차 개정판. 농촌진흥청 농촌영양개선연수원. 1991
- 23) Enzymatic colorimetric method(COD-PAP) for the quantitative determination of total cholesterol and triglycerides in serum. Wako Pure Chemical Industries, Ltd 1992
- 24) Enzymatic colorimetric method(COD-PAP) for the quantitative determination of HDL-Cholesterol in serum and plasma. Wako Pure Chemical Industries, Ltd 1992
- 25) 서정돈. 관상동맥질환의 위험인자. *대한내과학회잡지* 38(5) : 591-599, 1990
- 26) 이상선 · 유정환. 난소절제가 체조성에 미치는 장기적 영향. *한국영양학회지* 22(2) : 102-107, 1989
- 27) Schemmel RA, Teague RJ, Brau GA : Obesity in Osborne-Mendel and S4B/P1 rats : Effects of sucrose solution, castration and treatment with estradiol or insulin. *Am J Physiol* 243 : R347-R353, 1982
- 28) Wade GN : Gonadal hormones and behavioral regulation of body weight. *Physiol Behavior* 8 : 523-534, 1972
- 29) 유정옥 · 유한기. 정상월경주기에 있어서 혈청성선자극호르몬(FSH, LH) 및 성스테로이드호르몬(Estradiol, progesterone)의 분비에 관한 연구. *대한의학협회지* 33(1) : 51-58, 1990
- 30) 유한기 · 유경자. 폐경전기 여성의 월경주기중 혈중 뇌하수체 홀몬(LH, FSH)과 난소홀몬(Estradiol, Progesterone)의 변화에 관한 연구. *대한산부회지* 28(11) : 1537-1547, 1985
- 31) Larsson PT, Hjemdahl P. Platelet aggregability in humans : Contrasting in vivo and in vitro findings during

- sympatho-adrenal activation and relationship to serum lipids. *European J Clin Invest* 20 : 398-405, 1990
- 32) Lorenz JPvan Doornen, Orlebeke KF. Stress, personality and serum-cholesterol level. *J Human Stress* 8(4) : 24-29, 1982
- 33) Consensus Conference Statement. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 253 : 2080-2086, 1985
- 34) Gordon T, Castelli WP. Diabets, blood lipids and thd role of the obesity in CHD risk for women : Framingham study. *Ann Intern Med* 87 : 393-397, 1977
- 35) Tavia G, William BK. Menopause and coronary heart disease : Framingham study. *Ann Intern Med* 89 : 157-161, 1978
- 36) 김병창 · 김동호. 폐경기 여성에서의 증상, 지질변화 및 호르몬 변화에 대한 연구. *대한산부회지* 31(6) : 784-794, 1988
- 37) Lebech AM, Kjaer A. Metabolic changes during the normal menstrual cycle : A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 414-416, 1990
- 38) Mann JI, Inman WHW. Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction. *Br Med J* 2 : 445-447, 1976
- 39) Mann JI, Vessey MP. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J* 2 : 241-245, 1975
- 40) Gevers Leuven JA, Dersjant-Roorda MC. Effects of oral contraceptives on lipid metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1410-1413, 1990
- 41) Anderson FD. Selectivity and minimal androgenicity of norgestimate in monophasic and triphasic oral contraceptives. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 156 : 15-21, 1992
- 42) Herbert Kuhl, Winfried Mrz. Time-dependent alterations in lipid metabolism during treatment with low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 363-369, 1990
- 43) Janaud A, Rouffy J, Upmalis D, Dain MP. A Comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 156 : 33-38, 1992
- 44) Jain AK. Cigarette smoking, use of oral contraceptives and myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 126 : 301, 1976
- 45) Walsh BW, Sacks FM. Effects of low-dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 91(5) : 2126-2132, 1993
- 46) Upton GV. Lipids, cardiovascular disease, and oral contraceptives : A practical perspective. *Fertility and Sterility* 53(1) : 1-12, 1990
- 47) 이은화. 호르몬 대체요법과 그 전망. *가정의* 7(6) : 32-36, 1986
- 48) Lars Fahraeus. The effects of estradiol on blood lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 72 : 18S-22S, 1988
- 49) 정도영 · 구자훈. Estrogen이 과지질혈증에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *최신의학* 255(26) : 91-98, 1983