

내인성 및 외인성 Estrogen이 관상동맥질환 위험인자에 미치는 영향 - 제 2 보: 내인성 및 외인성 Estrogen이 혈소판 응집에 미치는 영향 -

박유신 · 정화순* · 장유경

한양대학교 생활과학대학 식품영양학과
이화여자대학교 목동병원 임상병리과*

The Effects of Endogenous and Exogenous Estrogen on Risk Factors of Coronary Heart Disease - Part II : On Platelet Aggregation -

Park, Yoo Sin · Jung, Wha Soon* · Chang, Yu Kyung

Department of Food and Nutrition, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea
Department of Clinical Pathology,* E-Wha Women's University, Mokdong Hospital, Seoul 158-050, Korea

ABSTRACT

In the atherosclerotic subjects, arterial endothelial cell injury and plaque formation are suspected to be strong causable factors in developing acute coronary syndrome, and it was revealed that platelets have a very important role in this case. Women are exposed to atherosclerosis at a different degree after menopause or oral contraception. The purpose of this study was to determine the effects of endogenous and exogenous estrogen on the degree of platelet aggregation in platelet rich plasma (PRP) in twenty nonsmoking healthy Korean women for 12 weeks. The subjects were assigned to three groups: (1) eight women aged 49 to 60(yr) for the postmenopausal (Pst) group, (2) eight, aged 22 to 30(yr) for the premenopausal (Pre) group, (3) four, aged 23 to 30(yr) for the oral contraceptive (OC) group which used triphasic OC formulation. Fasting blood samples were obtained from the subjects, (1) once per 6 weeks in the Pst group, (2) every phase of the menstrual cycle in the Pre group, (3) each once during and after OC administration in the OC group. ADP, collagen and epinephrine were used as aggregating reagents, and platelet aggregation and time (Δt : time reaching to the maximum point of aggregation) in PRP were measured at the maximum point of aggregation in five minutes. All the data were adjusted for dietary effects, exercise, personality type and body mass index (BMI) by using analysis of covariation (ANCOVA). Platelet aggregation to ADP and collagen (MADP and MCOLL) were not significantly different among the three groups, and Δt to ADP and collagen (TADP and TCOLL) were not either. But maximum platelet aggregability and Δt to epinephrine (MEPIN and TEPIN) were significantly different among the three groups, and the OC group showed the lowest value ($p < 0.01$). Maximum platelet aggregability and Δt during the menstrual cycle were not significantly different in the Pre group. Any other significant differences in the maximum platelet aggregability and Δt were found between oral contraception phase and washing out phase (menstruation) in the OC group. In results, maximum platelet aggregability and aggregation time to ADP and collagen seemed not to be affected by endogenous and exogenous estrogen, even though MEPIN and TEPIN showed significantly low in the OC group among the three groups. (Korean J Nutrition 32(5) : 561~569, 1999)

KEY WORDS: coronary heart disease (CHD), estrogen, platelet aggregation, oral contraceptives, menopause.

서 론

최근 10여년간 우리 나라 사망원인의 수위를 차지하고 있는 관상동맥질환(coronary heart disease: CHD)은 그 발생률이 계속 증가하리라는 예측과 함께 그에 대한 관심 또한 더욱 높아지고 있다.¹⁾ 관상동맥질환의 발생 위험률은 채택일 : 1999년 7월 10일

성별에 따라 차이를 보이고 있어, 일반적으로 폐경기 이전 여성들의 관상동맥질환 발생률은 남성에 비해 매우 낮은 것으로 보고되어 왔으나, 자연적 혹은 수술에 의해 폐경이 된 여성들에서는 그 발생률이 급격히 상승하여 남성환자에 비해 좋지 않은 예후를 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁾

동맥경화증은 전신의 동맥에 영향을 미쳐, 관상동맥질환, 허혈성뇌질환, 허혈성사지괴사, 허혈성장질환 등을 초래하는데, 동맥경화증의 발병에 영향을 주는 주요 인자로는 앞

서 언급한 성별의 차이 및 여성 호르몬의 영향 외에도 고지혈증, 고혈압, 식이지방, 흡연, 운동, 성격, 비만도, 노화 등이 위험인자로 알려져 있다.³⁾ 이러한 위험인자들은 혈관내막세포(endothelial cell), 혈소판(platelet), 대식세포(macrophage), T-림파구(T-lymphocyte), 평활근세포(smooth muscle cell)와 같은 동맥경화증의 병태생리에 관련된 세포들의 항동맥경화적 정상 기능을 저해하거나 친동맥경화적 자극을 촉진하여 동맥내막의 콜레스테롤 축적, 평활근세포의 증식, 혈전증을 통해서 동맥의 경화를 초래하게 한다.⁴⁾ 최근들어 국내에서도 허혈성심혈관계 질환이 급증하고 있는 관계로, 급성관상동맥중후군(acute coronary syndrome: 심근경색증 + 불안정형 협심증)과 허혈성뇌질환을 예방하고 치료하는 것이 중요한 문제로 대두되고 있다. 동맥경화증 환자에게서, 나타나는 혈관내막세포의 손상, 혈장내 지질과 백혈구가 혈관내막조직으로 침투하여 혈관평활근 세포의 내막 내에서 증식하다가, 결정적으로 섬유성 경화반(fibrous plaque)이 파열(rupture)되어 혈소판 부착(adhesion) 및 응집반응(aggregation)이 나타나는 것이 급성관상동맥중후군의 주된 병리기전으로서 최근 연구의 중요 과제로 대두되고 있다.⁵⁾

혈소판(platelets)은 혈액중에 있는 원관상의 무핵세포로서 분비성 입자들을 다량 함유하고 있는데, 정상적인 혈관내막세포의 표면에는 혈전이 형성되기 어렵지만, 일단 손상된 내막세포에서는 하부의 collagen이 외부로 노출되어 혈장 혈소판이 내막에 부착하게 된다. 여기에, 혈소판 활성물질인 collagen, thrombin, epinephrine 등이 혈소판 수용체에 부착하면 혈소판의 형태가 변화되는 1차 응집이 일어나며, 뒤이어 혈소판내의 치밀과립(dense granule)에서 내인성 ADP가 분비되는데, 이 ADP가 혈소판의 강력한 2차 응집을 일으킨다. 또한 혈소판의 막 인지질에 존재하는 arachidonic acid가 cyclooxygenase에 의해 prostaglandin(PG)₂와 PGH₂로 전환된 후 thromboxane synthetase의 작용으로 thromboxane(TX)_{A₂}로 생성, 방출되어 혈소판 수용체에 결합함으로써 혈소판을 더욱 활성화시켜 혈소판의 응집을 촉진하고 강력한 혈관수축 작용을 하는데, 이를 내인성 ADP에 의한 혈소판 응집과 더불어 비가역적인 2차 응집이라고 한다.⁶⁾

혈소판의 활성화를 유도하는 혈소판 길항물질(agonist)은 약한 것과 강한 것으로 나뉘는데, ADP와 같은 약한 길항물질은 혈소판을 활성화시켜서 1차 응집을 유도한 후 내인성 ADP를 분비하고 prostanoid의 합성을 일으키며 뒤이어 이들 물질에 의해 혈소판의 비가역적인 2차 응집을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ Epinephrine도 ADP와 마찬가지로

로 혈소판의 2차 응집을 일으키는 약한 길항물질인데, 이때의 반응은 혈소판막에 존재하는 α -adrenergic 수용체가 자극을 받음으로써 이루어지며, 2차 응집은 1차 응집때 분비된 ADP에 의해 초래된다. 반면, 강한 길항물질인 collagen은 혈소판의 비가역적인 1차 응집을 유도하므로 1차 응집에 의해 내인성 ADP가 분비되어도 2차 응집은 일어나지 않는다.⁸⁾ 이러한 혈소판 길항물질에 의한 응집 실험은 전혈(whole blood)이나 platelet rich plasma(PRP)에서 이루어지며, 여기에서 나타나는 결과는 생체내에서 일어나는 응집을 반영한다고 하겠다.⁹⁾

여성의 경우에는 estrogen 함량이 많은 경구피임약 복용시에 혈전응고에 의한 색전증, HDL 농도의 감소, 혈압상승, 심장질환 발병률의 상승 등이 나타난다는 여러 보고들이 있고,¹⁰⁻¹²⁾ estrogen 함량이 낮은 경구피임약을 복용한 여성에서는 뇌졸중과 심장마비의 빈도가 현저히 감소했다는 보고들도 있다.¹³⁾¹⁴⁾

또한 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형도 혈소판 응집정도에 영향을 미치는데, Beswick 등¹⁵⁾은 다가불포화지방산(polyunsaturated fatty acid)과 포화지방산(saturated fatty acid)간의 섭취비(P : S ratio)가 0.5를 넘으면 ADP에 대한 혈소판의 2차 응집이 감소하며, 식이지방이 허혈성심질환에서의 혈소판 활성에서 중도(中道)적인 역할을 한다고 보고하였고, Malle 등¹⁶⁾도 혈중지질농도가 정상인 환자를 대상으로 n-3계 지방산을 식이로 보충(3.8g EPA, 2.9g DHA/일)시킨 경우에 collagen과 thrombin으로 유도한 혈소판 응집정도와 TXB₂ 생성정도가 약 45% 정도 감소되었다고 하였다. 또한 Wood¹⁷⁾은 고도 비만이나 고지방 식사를 한 후에는 혈중 유리지방산의 농도가 증가하며 혈소판이 과잉응집 된다고 보고하였다.

운동정도와 혈소판 응집 정도와의 관계를 보면, Harrison 등¹⁸⁾의 보고에 따르면 운동직후에 ADP와 epinephrine에 의한 혈소판 응집이 현저히 증가한다고 하였다. 그러나, 일상적인 운동을 중등도로 규칙적으로 하는 경우에는 비만도를 낮추므로 안정된 상태에서 혈액채취시에는 오히려 혈소판의 과잉응집을 일으키지 않는 것으로 추정되고 있다.¹⁹⁾ 스트레스에 대한 혈소판의 반응은 혈소판상의 β -adrenoceptors의 활성화에 의해 조절되며 이에 의해 혈소판 응집 정도가 감소되는 것 같은데,²⁰⁾ Harrison 등¹⁸⁾에 의하면 정신적인 스트레스를 받기 3일전과 받은지 30분 후를 비교시에 ADP와 epinephrine에 의한 혈소판 응집 정도가 스트레스를 받은 후에 크게 상승하였다고 하였다.

여성의 경우 폐경여부와 경구피임약의 복용여부에 따라 체내 estrogen의 수준이 크게 차이가 나는데, 폐경이전 여

성의 월경주기에 따른 estrogen 수준을 보면, 난포기(follicular phase) 초기에는 낮은 상태였다가 점차로 상승하여 배란(ovulation)전에 최고조에 달한 후 배란과 함께 급격히 감소했다가 황체기(luteal phase)에는 다시 상승하게 된다. 반대로 progesterone은 난포기와 배란 시에는 낮은 수준을 유지하다가 황체기에 급격히 상승하여 높게 나타난다. 그리고, 폐경이후에는 난소에서 생성되는 주된 estrogen인 estradiol의 혈액수준이 극감된다.²¹⁾ 경구피임약 복용 시에는 정상적인 월경주기 때보다 estrogen과 progesterone이 모두 매우 높은 수준으로 상승하게 된다.¹⁰⁾

본 연구에서는 폐경이후 내인성 및 외인성 estrogen의 영향을 받지 않는 여성군(대조군)과 경구피임약 복용 여부에 의해 체내 estrogen 수준이 서로 다른 두 집단의 폐경이전 여성 군을 대상으로 하여 내인성 및 외인성 estrogen이 혈장 혈소판 응집에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구 방법

1. 대상자

본 연구의 대상자는 22세에서 60세 사이의 성인 여자 지원자 20명으로 구성되었는데, 이들은 각각 세 집단으로 나뉘었다. 이들 중 8명은 정상적인 월경주기를 가진 가임기 여성(Premenopausal group: Pre군)이었고, 다음 8명은 자연폐경 및 인공폐경(자궁만을 적출한 경우) 여성(Postmenopausal group: Pst군)으로서 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy)을 받아 본 경험이 없는 여성들이었으며, 나머지 4명은 경구피임약 복용자(Oral Contraceptive group: OC군)로서 본 연구를 위해 연구를 시작하기 한달 전부터 피임약을 복용한 여성으로 구성되었다. 모든 대상자들은 연구기간동안 흡연 및 혈소판 응집에 영향을 주는 약물(ex: aspirin, flubiprofen, indobufen, 항염 steroids)을 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 혈소판 응집정도에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 하였다. 내인성 estrogen의 영향을 받는 Pre군은 월경주기에 따라, 외인성 estrogen의 영향을 받는 OC군은 경구피임약 복용기간과 월경기간에 맞추어 혈액을 채취하였다. Pre군

의 혈액은 월경주기동안 변화하는 혈청 estrogen(estradiol)의 수준에 따라 estradiol 수준이 가장 높은 배란직전 1~3일 동안을 Level 1, estradiol 수준이 두번째로 높은 황체기를 Level 2, estradiol 수준이 극감하는 월경기간을 Level 3, estradiol 수준이 낮은 난포의 초기 증식기를 Level 4로 구분한 후 각 level에서 혈액을 채취하였다. 월경주기는 대상자들의 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. 처음 1달간은 경구피임약 적응기간으로 하였고, 나머지 2달동안 경구피임약 복용단계(phase)와 경구피임약을 복용하지 않는 7일간의 출혈기간인 월경기간(mense)으로 구분하여 혈액을 채취하였다.

3. 일반 신상 조사

본 연구를 시작하기전 설문조사를 통해 대상자들의 신체 및 임상적 특징, 운동정도, 성격유형 등에 대해 조사하였다. 운동정도는 중등도 이상인 운동에 대한 1일 운동시간을 조사하였다.²²⁾ 성격유형(personality type)은 Friedman 등²³⁾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 각각 분류하였다.

4. 영양소 섭취량의 조사

영양소 섭취량은 매번 혈액 채취전 연속 3일 동안 섭취한 음식의 종류 및 양을 3일 식사 기록법(3-day dietary records)²⁴⁾으로 조사한 후, 식품성분표²⁵⁾를 이용하여 각 대상자들이 섭취한 1일 총 열량, 단백질, 지방, 탄수화물, 섬유질, 콜레스테롤, 포화지방산(SFA), 단일 불포화지방산(MUFA), 다가 불포화지방산(PUFA)과 P/S ratio를 계산하였다.

5. 혈액 채취 및 분석 방법

대상자의 혈액은 12시간 절식 후 등록된 간호사에 의해 채취하였다. Pst군에서는 6주마다 한번씩 총 2회에 걸쳐 각각 9ml의 혈액을 채취하였으며, Pre군은 4단계(level)로 구분한 월경주기동안 각 단계에서 총 4회에 걸쳐 Pst군과 동일한 방법으로 혈액을 채취하였다. OC군에서는 1달 동안의 경구피임약 적응기간이 지난 후, 경구피임약 복용기간 중에 매달 2회씩, 맨 마지막 월경기간 중에 1회 혈액을 채취하였다.

혈소판 응집은, 혈장 혈소판의 수를 $250,000 \pm 50,000$ 개로 희석 조정된 후에 platelet aggregometer(Kyoto Dai-ichi, Model PA-3210)를 이용하여 혈소판으로 혼탁상태인 혈장내에 ADP(adenosine-5'-diphosphate, 2×10^{-5} M), collagen(soluble calf skin, 0.19mg/ml), epinephrine(1×10^{-4} M)을 응집제(aggregation agents)로 첨가하여 혈소판을 응집시킨 후 650nm에서의 빛의 투과도(transmittance, %)를 측정하였다. 혈소판 응집검사 시간은 5분간으로 하였으며, 이 시간 동안의 최대 응집정도 및 최대 응집에 도달하는 시간을 측정하였다.²⁶⁾

6. 통계 처리

자료는 SPSS program을 이용하여 통계 처리하였으며 평균과 표준오차로 나타내었다. 세 군간의 1일 영양소 섭취량 및 운동정도, 성격유형 점수는 분산분석(analysis of variance(ANOVA))으로 분석하고 Tukey's test를 사용하여 다중 비교하였다. 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집에 도달하는 평균시간의 세 군간과 각 군내에서의 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 혈소판의 응집에 미치는 영향을 세 군간과 각 군내에서 비교하였다.

결과 및 고찰

1. 대상자들의 일반 신상

대상자들의 신체적, 임상적 특성은 Table 1²⁷⁾과 같다. Pst군, Pre군 및 OC군의 평균 연령은 각각 54, 24 및 28세였으며, 신장과 체중 및 BMI는 Pst군을 제외한 두 군 모두 한국인의 표준 체위²⁸⁾에 가까웠다. Pst군은 신장과 체중 및 BMI가 모두 표준을 초과하는 상태였는데, 난소절제 후 식욕이 증가된 동물에게 estradiol을 주사시 식품 섭취량이 감소하는 것²⁹⁾으로 보아, 폐경이후 체내 성호르몬인 estrogen이 감소되어 식욕조절 및 체중조절에 영향을 미친 것으로 추정되었으나,²⁹⁾ 아직 정확한 기전은 알려진 바 없다.

Pre군과 OC군의 평균 월경주기는 각각 30일과 31.5일로서 Yoo & Yu³⁰⁾와 Yu & Rhyu³¹⁾의 결과와 유사하였으며, Pst군의 평균 폐경연령은 자연폐경자(6명)의 경우 47.8세로 폐경연령 약 6년이 경과한 상태였고, 인공폐경자(2명)의 경우 폐경연령은 39세로 자궁적출술을 행한지 평균 14년이 된 상태였다.

2. 영양소의 섭취 실태, 운동정도 및 성격

대상자들이 3일 식사기록법을 이용하여 기록한 음식의 종류 및 양으로부터 조사하여 식품성분표를 이용하여 계산한

Table 1. Clinical profiles of the subjects¹⁾

| Group | Age (yr) | Height (cm) | Weight (kg) | BMI ²⁾ | Menstrual cycle(day) | Menopausal age(yr) | Uterectomized age(yr) |
|---|--------------------------|-------------|-------------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| Pst ³⁾ (n = 8) ⁶⁾ | 53.6 ⁴⁾ ± 1.3 | 159.3 ± 1.3 | 63.9 ± 2.4 | 25.2 ± 0.8 | - ⁵⁾ | 47.8(n = 6) ± 1.2 | 39.0(n = 2) ± 0.0 |
| 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) Published in Korean J Nutr 30(3): 307 - 317, 1997

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

3) Pst: Postmenopausal group; Pre: Premenopausal group; OC: Oral contraceptive group

4) Mean ± SEM

5) Not determined

6) n: Number of subjects

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 the three groups¹⁾

| Group | Energy(kcal) | Protein(g) | Fat(g) | CHO(g) | Fiber(g) | Cholesterol(mg) | SFA(g) | MUFA(g) | PUFA(g) | P/S ratio ²⁾ |
|---|-------------------------------|--------------|--------------|----------------|---------------------------|-----------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|
| Pst ³⁾ (n = 8) ⁵⁾ | 1708.53 ⁴⁾ ± 97.66 | 71.91 ± 5.13 | 50.43 ± 4.43 | 242.90 ± 13.34 | 6.81 ^{ab} ± 0.32 | 321.17 ± 40.66 | 17.08 ± 1.57 | 20.32 ^a ± 1.77 | 14.16 ± 1.04 | 0.94 ^{ab} ± 0.07 |
| Pre (n = 8) | 1826.11 ± 49.25 | 72.25 ± 2.59 | 54.82 ± 1.97 | 254.23 ± 8.34 | 5.65 ^a ± 0.28 | 367.38 ± 27.63 | 17.61 ± 0.76 | 20.20 ^a ± 0.89 | 15.01 ± 0.81 | 0.90 ^a ± 0.04 |
| OC (n = 4) | 1817.22 ± 75.15 | 67.56 ± 3.73 | 48.83 ± 3.37 | 277.93 ± 11.13 | 7.04 ^b ± 0.53 | 327.98 ± 32.72 | 14.18 ± 1.18 | 16.27 ^b ± 1.23 | 13.75 ± 0.98 | 1.10 ^b ± 0.07 |
| | NS ⁶⁾ | NS | NS | NS | p < 0.05 | NS | NS | p < 0.05 | NS | p < 0.05 |

1) Published in Korean J Nutr 30(3): 307 - 317, 1997

2) PUFA / SFA ratio

3) Pst: Postmenopausal group; Pre: Premenopausal group; OC: Oral contraceptive group

4) Mean ± SEM

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

5) n: Number or subjects

6) No significant difference at $\alpha = 0.05$ by Tukey's test

1일 평균 영양소 섭취량은 Table 2²⁷⁾와 같다. 1일 평균 열량 섭취량은 Pst군, Pre군 및 OC군 모두 한국인의 영양 권장량²⁸⁾보다 낮았으며, 평균 단백질 섭취량은 한국인 영양 권장량인 체중 1kg당 1.13g²²⁾을 참고로 하여 환산한 72.21g, 59.44g, 58.53g과 비교해 보았을 때 Pst군을 제외한 Pre군과 OC군의 단백질 섭취량은 권장량보다 높은 것으로 나타났다. 평균 지질 섭취량은 Pst군, Pre군 및 OC군에서 각각 총 열량의 26.6%, 27.0%, 24.2%로 OC군을 제외하고는 국내 권장량인 15~25% 보다 많은 양을 섭취하고 있는 것으로 나타나, 총 지방 열량의 섭취가 양적으로 증가함을 보였다. 세 군의 평균 탄수화물 섭취량은 각각 총 열량의 56.9%, 55.7%, 61.2%로서 국내 권장량인 60~70%의 하한선에 해당하였다. 이들 3대 영양질 섭취량을 세 군간에 비교해 보았을 때 유의한 차이는 없었다. 평균 섬유질 섭취량은 OC군에서 가장 많아 Pre군과 유의한 차이를 나타내었으나(p < 0.05), 세 군 모두 총 식이 섬유질의 1일 권장량인 20~25g에는 크게 미달하였다. 평균 콜레스테롤 섭취량은 세 군에서 모두 우리 나라와 미국에서 제시한 권장수준²⁹⁾인 < 250~300mg / 일을 초과하였으나 유의한 차이는 없었다. 세 군간의 평균 SFA 섭취량은 유의한 차이는 없었으나, 평균 MUFA의 섭취량도 다른 군에 비해 OC군이 유의하게 낮았고(p < 0.05), PUFA의 경우에는 세 군간에 유의한 차이가 나타나지 않았다. 평균 P / S ratio는 1.10을 보인 OC군에서 유의하게 높았고(p < 0.05), Pre군 및 Pst군은 권장 비율인 1~2 보다 약간 작은 값을 나타내었다.

각 군에서의 1일 평균 운동시간 및 성격유형에 대한 점수는 Table 3²⁷⁾과 같다. 1일 평균 운동시간은 Pst군이 다른 군에 비해 유의하게 많았는데(p < 0.001), 이는 폐경이후의 여성들이 건강을 위하여 의도적으로 중등도 이상의 운동을 하기 때문인 것으로 보인다. 성격유형에 대한 점수는 총점이 세 군 모두 80~140점으로 type A에 해당하였으며, 그 중에서도 OC군이 유의하게 높은 점수를 얻었다(p < 0.01). 이 유형에 들어가는 사람들은 진취적이고 성격이 급하며 시간 관념이 투철하고 경쟁적이어서 스트레스를 많이 받는 성

향을 띠며, type B나 AB인 사람들에 비해 관상동맥질환의 발생 위험율이 훨씬 더 높은 것으로 알려져 있다.³²⁾

3. Estrogen 수준에 따른 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간

1) 세 군간의 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간의 비교

Estrogen의 체내수준이 서로 다른 세 군의 여성들을 대상으로한 본 연구에서, 혈소판 응집에 영향을 줄 수 있는 인자들인 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형을 통계적으로 제어한 가운데, 응집제로 ADP, collagen, epinephrine을 각각 사용하여 측정된 혈소판 최대 응집 정도(maximum platelet aggregability to ADP, collagen or epinephrine: MADP, MCOLL, MEPIN) 및 최대 응집 도달시간(maximum platelet aggregation time to ADP, collagen or epinephrine: TADP, TCOLL, TEPIN)의 평균을 세 군간에 비교한 결과는 Table 4와 같다. ADP와 collagen에 의한 혈소판 최대 응집 정도(MADP, MCOLL)는 세 군간에 유의한 차이를 보이지 않았으나, MEPIN은 OC군이 다른 두 군에 비해 유의하게 낮은 수치를 보였다(p < 0.01). 본 연구 결과는 estradiol 함량이 50µg 이상 함유되어 있는 1단계식 경구피임약을 사용하여 실험해 온 연구들^{10),35)}에서 경구피임약 복용시 혈소판 응집 정도가 증가한 것과는 다른 결과를 보였으나, 적절한 유산소 운동을 하는 여성과 low-dose estrogen을 함유하는 경구피임약을 복용중인 여성을 비교한 Beisiegel 등³⁶⁾과는 유사한 결과를 보여 ADP에 의한 혈소판 응집정도가 경구피임약 복용여부와는 무관하여 아무런 차이도 나타나지 않았다.

또한 Huch 등³⁶⁾도 혈소판을 platelet aggregometer에서 ADP, collagen, epinephrine에 노출시킨 경우에 경구피임약 복용여부에 따른 혈소판의 응집활성에 유의한 차이가 없었다고 보고하여 본 연구 결과와 유사한 결과를 나타내었다. 혈소판의 최대 응집에 도달하는 시간은 TADP와 TCOLL의 경우 세 군간에 유의한 차이가 없었고, TEPIN에

Table 3. Comparison of the exercise duration and personality type score of three groups¹⁾

| Variable | Pst ²⁾ (n = 8) ³⁾ | Pre(n = 8) | OC(n = 4) | |
|------------------------------------|---|----------------------------|----------------------------|-----------|
| Exercise ⁴⁾ (min / day) | 43.63 ± 5.34 ^{5a)} | 30.63 ± 3.18 ^{b)} | 19.75 ± 2.71 ^{b)} | p < 0.001 |
| Personality ⁶⁾ (score) | 86.00 ± 1.40 ^{b)} | 85.25 ± 1.32 ^{b)} | 91.50 ± 1.37 ^{a)} | p < 0.005 |

1) Published in Korean J Nutr 30(3): 307 - 317, 1997

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

3) Pst: Postmenopausal group; Pre: Premenopausal group; OC: Oral contraceptive group

4) Total exercise duration in a day

5) Mean ± SEM

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

6) Personality type score

Table 4. Comparison of the maximum aggregability and aggregation time(Δt)¹⁾ of platelets to ADP, collagen, epinephrine of three groups

| Group | MADP ²⁾ (%) | MCOLL(%) | MEPIN(%) | TADP(sec) | TCOLL(sec) | TEPIN(sec) |
|---|----------------------------|--------------|--------------|----------------|---------------|----------------|
| Pst ³⁾ (n = 8) ⁵⁾ | 88.46 ± 4.46 ⁴⁾ | 82.72 ± 1.09 | 62.35 ± 5.94 | 265.50 ± 11.79 | 289.38 ± 1.74 | 283.13 ± 3.67 |
| Pre (n = 8) | 77.77 ± 3.06 | 84.53 ± 1.53 | 61.29 ± 4.59 | 257.13 ± 11.46 | 283.56 ± 2.31 | 287.31 ± 1.77 |
| Oc (n = 4) | 83.88 ± 1.53 | 84.00 ± 1.02 | 24.61 ± 6.35 | 279.65 ± 12.77 | 289.88 ± 2.27 | 244.82 ± 15.05 |
| | NS ⁶⁾ | NS | p < 0.01 | NS | NS | p < 0.01 |

1) Time reaching to the maximum point of aggregation

2) MADP: Maximum platelet aggregability to ADP; TADP: Δt to ADP; MCOLL: Maximum platelet aggregability to collagen; TCOLL: Δt to collagen; MEPIN: Maximum platelet aggregability to epinephrine; TEPIN: Δt to epinephrine

3) Pst: Postmenopausal group; Pre: Premenopausal group; OC: Oral contraceptive group omitting the data during menstruation

4) Mean ± SEM

5) n: Number of subjects

6) NS: No significant difference at $\alpha = 0.05$ by ANCOVA which adjust the values for all the covariates**Table 5.** Fluctuation of the maximum aggregability and aggregation time(Δt)¹⁾ of platelets to ADP, collagen, epinephrine during the menstrual cycle of the premenopausal group

| Group | MADP ²⁾ (%) | MCOLL(%) | MEPIN(%) | TADP(sec) | TCOLL(sec) | TEPIN(sec) |
|---|----------------------------|--------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Level 1 ³⁾ (n = 8) ⁵⁾ | 84.51 ± 6.52 ⁴⁾ | 87.39 ± 5.38 | 64.94 ± 7.54 | 277.25 ± 8.77 | 291.50 ± 3.06 | 279.75 ± 5.08 |
| Level 2 (n = 9) | 79.73 ± 6.76 | 81.02 ± 1.50 | 60.00 ± 9.29 | 250.44 ± 21.90 | 275.78 ± 4.38 | 292.00 ± 1.94 |
| Level 3 (n = 8) | 73.59 ± 4.23 | 86.39 ± 0.82 | 64.81 ± 10.38 | 254.75 ± 27.99 | 285.50 ± 4.17 | 285.25 ± 2.85 |
| Level 4 (n = 7) | 72.30 ± 6.71 | 83.66 ± 2.56 | 54.77 ± 10.87 | 245.43 ± 31.95 | 282.29 ± 5.63 | 292.29 ± 1.41 |
| | NS ⁶⁾ | NS | NS | NS | NS | p < 0.05 |

1) Time reaching to the maximum point of aggregation

2) MADP: Maximum platelet aggregability to ADP; TADP: Δt to ADP; MCOLL: Maximum platelet aggregability to collagen; TCOLL: Δt to collagen; MEPIN: Maximum platelet aggregability to epinephrine; TEPIN: Δt to epinephrine

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

서만 OC군이 다른 두 군에 비해 유의하게 낮은 응집시간을 보여 주었는데(p < 0.01), Sudhir 등³⁸⁾도 압컷 토끼를 대상으로한 실험에서 low-dose estrogen 경구피임약을 투여 시 혈소판 응집시간이 현저하게 감소하였다(p < 0.01)는 유사한 결과를 보여주었다. 혈소판 응집에 대한 정상 범위는 실험방법에 따라 다소 차이가 있으나 일반적으로 ADP와 epinephrine에 의해서는 PRP에서의 총 혈소판 응집에 따른 빛의 투과율 정도가 70~90%인 것을 정상 범위로 정하고 있으며, collagen의 경우에는 60~80%를 정상 범위로 보고 있다.³⁷⁾

따라서, MADP는 세 군 모두 정상 범위에 들어 있었으며, MCOLL은 정상 범위보다 약간 높은 값을 보이나 정상적인 응집 정도이었고, MEPIN은 OC군이 정상범위보다 낮은 값을 나타내었다. Epinephrine에 의한 혈소판 응집 정도가 낮게 보고된 예로는, 정상인의 20~50% 정도가 비정상적으로 1차 응집만 일어나 혈소판 최대 응집 정도가 낮게 나타난다는 MacMillan³⁹⁾의 보고가 있다. 일반적으로 혈소판의 응집 정도가 크고 응집 시간이 짧을수록 혈소판 응집이 급속하게 일어나 혈관벽에 거칠게 응집되어 죽상경

화를 더 쉽게 일으킨다고 알려져 있으나 OC군에서 epinephrine에 의한 최대 응집 정도와 시간을 비교해 볼 때 큰 의미는 없다고 할 수 있다. 왜냐하면, epinephrine에 의한 혈소판 응집은 워낙 불안정해서, 동일 개체내에서도 날마다 극심하게 다르게 나타나고,³⁹⁾ 피험자의 심리상태에 따라서도 다양하게 변화하여 많은 논란의 대상이 되고 있기 때문이다. 심리적인 스트레스로 인한 체내 adrenalin(epinephrine) 활성화에 의해 혈소판 응집이 증진된다는 보고⁴⁰⁾가 있는 반면, 스트레스나 운동 또는 체내로 adrenalin을 소량 주사시에 혈소판 응집 효과가 거의 없었고⁴¹⁾ 오히려 감소하는 것 같았다는 보고들⁴²⁾⁴³⁾도 있었다. 심리적인 스트레스 상태에 있는 경우에 생체내에서는 혈소판 응집이 증가되었으나, epinephrine 하나만으로는 혈전응고의 효과를 다 설명할 수는 없으며 여기에는 pro-aggregator로서의 역할을 하는 LDL-C(low density lipoprotein cholesterol)과 anti-aggregator로서의 역할을 하는 HDL-C(high density lipoprotein cholesterol) 같은 혈청 지단백의 조성변화가 미치는 영향을 함께 고려해야 하는 것으로 결론지을 수 있다.⁴⁴⁾

2) 내인성 Estrogen에 따른 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간의 변화

Pre군에서 혈소판 응집에 영향을 줄 수 있는 인자들인 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형을 통계적으로 제어한 가운데, 월경주기에 따른 내인성 estrogen(estradiol)의 수준 변화에 의한 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간의 변화는 Table 5에 나와 있다. 혈소판 최대 응집 정도는 MADP, MCOLL과 MEPIN 모두에서 내인성 estrogen의 변화에 따른 유의한 차이가 없었으며, TADP와 TCOLL 역시 유의한 차이가 나타나지 않았다. TEPIN은 월경주기 중 내인성 estrogen 수준이 가장 높은 배란 1~3 일전인 Level 1에서 유의하게 짧았으며(p < 0.05), 내인성 estrogen 수준이 가장 낮은 난포기 초기(Level 4)에는 유의하게 긴 응집 시간을 나타내었다(p < 0.05). 내인성 estrogen이 관상동맥질환을 예방하는 기전을 보면, estrogen이 동맥내막세포 내에서의 LDL-C의 분해를 증진시키고 대식세포 내에서의 LDL의 산화를 방지함으로써 죽상경화로의 진행을 막아주고 동맥내막의 증식과 세포외조직의 생성을 억제함으로써 동맥계와 관상동맥의 혈관 이완을 현저히 유도하여 혈관계질환의 발생 위험을 낮춘다는 견해가 널리 인정받고 있다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 내인성 estrogen이 혈전생성(hemostasis)에 미치는 효과는 폐경이후 여성에게 호르몬 대체요법을 행함으로써 추정할 수 있는데, 과량의 합성 estrogen을 복용시 일어나는 혈전생성 증가와 같은 부작용이 호르몬 대체요법을 시행하는 여성에서는 확실히 나타나지 않고 오히려 estrogen(17-beta-estradiol)에 의한 혈소판 응집 억제와 같은 유의한 임상효과가 나타났다는 보고⁴⁷⁾에서 보듯이 내인성 estrogen도 체내에서 혈소판 응집이 과도하게 일어나지 않고 오히려 체내에 유의한 효과를 줄 것으로 기대할 수 있다. 본 연구에서도 내인성 estrogen의 수준이 월경주기에 따라 변화하는 것과 혈소판의 응집 정도 및 시간간에, epinephrine에 의한 응집시간을 제외하고는, 아무런 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

3) 외인성 Estrogen에 따른 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간의 변화

경구피임약의 복용을 통해 외인성 estrogen을 투여한 OC군에서 혈소판 응집에 영향을 줄 수 있는 인자들인 영양소 섭취량, 비만도, 운동정도 및 성격유형을 통계적으로 제어한 가운데, 경구피임약 복용단계와 비복용단계(월경기간)간의 혈소판 최대 응집 정도 및 최대 응집 시간을 비교한 결과는 Table 6에 나와 있다. 혈소판 최대 응집 정도는 MADP, MCOLL, 및 MEPIN에서 경구피임약 복용단계와 비복용단계간에 유의한 차이가 없었으며, 최대 응집 시간도 TADP, TCOLL 및 TEPIN에서 유의한 차이는 나타나지 않았다.

경구피임약 복용에 따른 혈액 응고 및 혈소판 응집 기능은 estrogen(ethinyl estradiol)의 함량에 의하여 크게 영향을 받는 것으로 보고되어왔다. 초기의 경구피임약은 합성steroids 호르몬인 estrogen과 progestogen이 복합된 형태(combination type)로서, estrogen 함량이 80 또는 100µg로 일정한 1단계식(mono-phase) 경구피임약이었는데 이를 복용했을 때 혈전증³⁵⁾과 심근경색,¹⁰⁾ 뇌졸중⁴⁸⁾ 등의 부작용이 나타남에 따라 1980년대 후반부터 estrogen과 progestogen의 함량을 2단계(di-phase) 또는 3단계(tri-phase)로 조정하되 50µg 미만으로 낮춘 경구피임약들이 사용되기 시작하였다. Gerstman 등⁴⁹⁾은 1단계식 경구피임약의 estrogen 함량을 50µg 미만으로 감소시킨 cohort study에서 심(deep) 정맥의 혈전색전증 질환의 발생율이 크게 감소하였다고 보고한 바 있다. 또한, Bonnar⁵⁰⁾는 경구피임약의 estrogen 함량을 50µg에서 30µg으로 감소하였을 때 혈액 응집 인자인 factor VII과 X의 수준이 유의하게 감소하였고 항응집 인자인 antithrombin III는 유의하게 증가하였음을 보고하였다. 두 종류의 경구피임약 모두에서 혈소판의 기능은 향진되었고, 응집 시간은 유의하게 단축되었는데, 이에 대해 Bonnar는 estrogen의 함량뿐만 아니라 동일한 30 µg estrogen을 함유하고 있는 경구피임약이라 할지라도 복

Table 6. Comparison of the maximum aggregability and aggregation time(Δ t)¹⁾ of platelets to ADP, collagen, epinephrine to the changes of exogenous estrogen in the oral contraceptive group

| Group | MADP ²⁾ (%) | MCOLL(%) | MEPIN(%) | TADP(sec) | TCOLL(sec) | TEPIN(sec) |
|--|----------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Phase ³⁾ (n = 17) ³⁾ | 83.88 ± 1.53 ⁴⁾ | 84.00 ± 1.02 | 24.61 ± 6.35 | 279.65 ± 3.10 | 289.88 ± 2.27 | 244.82 ± 15.05 |
| Mense (n = 4) | 78.28 ± 1.08 | 86.53 ± 1.43 | 13.70 ± 3.93 | 274.50 ± 6.80 | 287.00 ± 7.33 | 252.50 ± 22.63 |
| | NS ⁶⁾ | NS | NS | NS | NS | NS |

1) Time reaching to the maximum point of aggregation

2) MADP: Maximum platelet aggregability to ADP; TADP: Δ t to ADP; MCOLL: Maximum platelet aggregability to collagen; TCOLL: Δ t to collagen; MEPIN: Maximum platelet aggregability to epinephrine; TEPIN: Δ t to epinephrine

3) Phase: During administration of oral contraceptives; 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

합되어 있는 progestogen의 종류 및 함량에 의하여 estrogen의 효과가 조정되어 혈액 응고의 양상에 다양한 영향을 미쳤다고 보고하였다. Sabra 등¹³⁾은 estrogen과 progestogen이 혈액 응고 및 기타 체내 대사에 최소한의 영향을 미치는 복합형태는 30 μ g estrogen과 150 μ g levonorgestrel의 조합으로서, 이 단계에서부터 시작하여 혈관의 혈전응고 질환의 위험을 더욱 더 낮출 수 있는 최소량의 혼합형을 개발하는 연구의 필요성을 제안한 바 있고, 30명의 건강한 비흡연 여성에게 20 μ g estradiol과 150 μ g desogestrel의 조합으로 구성된 경구피임약을 9개월간 복용시킨 Massafra 등¹⁴⁾의 연구에서 혈소판 응집 및 혈액응고 인자, 혈청지질 내에 아무런 유의한 변화도 일어나지 않았다는 결과도 보고된 바 있다. 본 연구에서 사용한 경구피임약은 Sabra 등¹³⁾이 제안한 30 μ g estrogen과 150 μ g levonorgestrel 혼합형을 3단계로 함량을 재조정된 것으로서, MEPIN이 낮은 응집율을 보인 것을 제외하고는 MADP와 MCOLL은 모두 정상적인 응집 범위에 속하였으며, 경구피임약 비복용 여성과 비교시에도 MEPIN이 유의하게 낮은 것을 제외하고는 혈소판 응집 정도에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

결 론

본 연구는 내인성 및 외인성 estrogen이 여성의 혈소판 응집에 미치는 영향을 보고자 20명의 비흡연 여성을 대상으로 12주간 실시하였다. 대상자는 49~60세의 폐경후기 여성 8명(Pst군), 22~30세의 폐경전기 여성 8명(Pre군) 그리고 23~30세의 경구피임약 복용 여성 4명(OC군)으로 이루어졌으며, 경구피임약은 3단계 형식의 Trinordiol이 사용되었다. 모든 혈액 측정치들은 혼란변수인 보조인자(영양소 섭취량, 운동정도, 성격유형 및 비만도)를 공변량분석으로 제어함으로써 유의성을 검증하였다. 연구 결과, Pst군, Pre군 및 OC군간의 비교에서 epinephrine에 의한 혈소판 최대 응집 정도가 다른 두 군에 비해 OC군에서 가장 낮았고($p < 0.01$), 응집 시간도 짧은 것으로 나타났으나($p < 0.01$), ADP와 collagen에 의한 응집 양상은 세 군간에 유의한 차이가 없었다. Pre군에서 정상적인 월경주기동안의 내인성 estrogen의 수준 변화에 따른 혈소판 최대 응집 정도 및 시간의 변화는, TEPIN이 배란 1~3일 전에 유의적으로 감소하는 것을 제외하고는 ADP, collagen, epinephrine 모두에 대하여 유의한 차이가 나타나지 않았다. OC군에서 경구피임약 복용단계와 비복용단계를 비교할 때도, ADP, collagen, epinephrine에 의한 혈소판 최대 응집 정도와 시간에서 아무런 유의한 차이도 발견되지 않았

다. 본 연구 결과에서 세 군간의 비교시 epinephrine에 의한 혈소판 응집 정도 및 시간이 유의하게 감소하는 모습을 보인 것은 MacMillan,³⁶⁾ Siess 등,⁴²⁾ Jones 등⁴³⁾과도 일치하였는데, 이는 epinephrine에 의한 혈소판 응집 반응이 워낙 불안정해서 심리적인 스트레스 유무와 흥분, 불안 등에 의한 영향을 쉽게 받기 때문인 것으로 여겨진다.

결론적으로 본 연구는 각 군간 또는 각 군내에서 epinephrine에 의한 결과를 제외하고는 혈소판 응집 정도 및 시간에 전반적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나, 본 연구 대상자(특히, OC군)의 수가 충분하지 못하였고, 각 군의 혈중 estrogen 농도를 측정하지 않았기 때문에 in vitro상에서 얻은 이 연구 결과를 그대로 체내에 적용하여, 내인성 및 외인성 estrogen이 체내 혈소판 최대 응집 정도와 최대 응집 시간에 아무 영향도 미치지 않는다고 단정하기에는 어려움이 있었다.

Literature cited

- 1) Annual Report on the Cause of Death Statistics. National Statistical Office, Seoul, 1997
- 2) Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Eng J Med* 330: 1062-1071, 1994
- 3) McGill HC. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 34(8B): B33-B39, 1988
- 4) Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Eng J Med* 330: 1431-1438, 1994
- 5) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 92: 657-671, 1995
- 6) Verstraete M, Fuster V. Thrombogenesis and antithrombotic therapy. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's Heart*. 9th Ed, pp.1501-1532, McGraw-Hill, 1998
- 7) Holmsen H. Physiological Functions of Platelets. *Annals of Medicine* 21: 23-30, 1989
- 8) Riess H, Braun G, Brehm G, Hiller E. Critical evaluation of platelet aggregation in whole human blood. *Am J Clin Pathol* 85: 50-56, 1986
- 9) Carter AJ, Heptinstall S. Platelet aggregation in whole blood: The role of thromboxane A₂ and adenosine diphosphate. *Thrombosis and Haemostasis* 54(3): 612-616, 1985
- 10) Stadel BV. Oral contraceptives and cardiovascular disease(1st of 2 parts). *N Eng J Med* 305: 612-618, 1981
- 11) Cecily CK. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives and abnormalities of the hemostatic system: Relation to the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 163: 392-395, 1990
- 12) Meade YW. Oral contraceptives, clotting factors, and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 142: 758-761, 1982
- 13) Sabra A, Bonnar J. Hemostatic system changes induced by 50 μ g and 30 μ g estrogen / progestogen oral contraceptives. Modification of estrogen effects by levonorgestrel. *J Reprod Med* 28(1 suppl): 85-91, 1983
- 14) Vessey MP. Oral contraceptives and stroke: Finding in a large prospective study. *Br Med J* 289: 530-531, 1984
- 15) Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Renaud S, Giddings. Long-term diet modification and platelet activity. *J Int Med* 229: 511-515, 1991
- 16) Malle E, Sattler W, Prenner E, Leis HJ, Hermetter A, Gries A, Kostn-

- er GM. Effects of dietary fish oil supplementation on platelet aggregability and platelet membrane fluidity in normolipemic subjects with and without high plasma Lp(a) concentrations. *Atherosclerosis* 88: 193-201, 1991
- 17) Wood L. Treatment of atherosclerosis and thrombosis with aspirin. *Lancet* 532, 1972
 - 18) Harrison MJG, Emmons PR, Mitchell JRA. The variability of human platelet aggregation. *Atheroscler Res* 7: 197, 1967
 - 19) Pechavanne M. Influence of diet and life habits on platelet function. *Rev Prat Nov* 1: 39(25): 2223-2227, 1989
 - 20) Longenecker GL. The Platelets. In: *Physiology and Pharmacology*. pp.1-489, Academic Press, Oradano, U.S.A., 1985
 - 21) Jung YT. *Human Physiology*. 3rd revised, pp.383-414, Chungku Press, Seoul, 1994
 - 22) The Korean Nutrition Society. Recommended dietary allowances for Korean, 6th revision, pp.329-342, Seoul, 1995
 - 23) Friedman M, Rosenman R. Type A behavior and your heart. New York: Random House, Inc., 1974
 - 24) Burris JE. Methodological considerations in evaluating the evidence. In: *Diet and Health*, pp.23-84, National Research Council, National Academy Press, 1990
 - 25) Rural Nutrition Institute, R.D.A. Food composition table, 5th revision, 1997
 - 26) Triplett DA, Harms CS, Newhouse P, Clark C. Platelet function laboratory evaluation and clinical application, Chap.9 Specialized laboratory procedures. American Society of Clinical Pathologists, 1978
 - 27) Steinberg D, Parthasarathy S. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* 320: 915-924, 1989
 - 28) 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
 - 29) Lee SS, Park JHY. Long-term effect of ovariectomy on body composition. *Korean J Nutrition* 22(2): 102-107, 1989
 - 30) Yoo JO, Yu HK. Patterns of circulating gonadotropins(FSH and LH) and steroid hormones(estradiol and progesterone) during the normal menstruation cycles. *J Korean Med Assoc* 33(1): 51-58, 1990
 - 31) Yu HK, Rhyu KJ. Hormonal changes of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of premenopausal women. *J Korean Obs & Gyn* 28(11): 1537-1547, 1985
 - 32) 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
 - 33) Beisiegel B, Treese N, Hafner G, Meyer J, Darius H. Increase in endogenous fibrinolysis and platelet activity during exercise in young volunteers. *Agents Actions Suppl* 37: 183-189, 1992
 - 34) Huch KM, Elam MB, Chesney CM. Oral contraceptive steroid induced platelet coagulant hyperactivity: Dissociation of in vivo and in vitro effects. *Thromb Res Oct* 1: 48(1): 41-50, 1987
 - 35) Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Engelund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: A report to the committee on safety of drugs. *Br Med J* 2: 203-209, 1970
 - 36) Sudhir S, Gupta LC, Singh J, Garg KN. Enhanced platelet aggregation by oral contraceptives: Effect of PG synthetase inhibitors. *Indian J Physiol Pharmacol* 26(3): 231-234, 1982
 - 37) For use in the evaluation of platelet aggregation. BIO / DATA Corp
 - 38) MacMillan DC. Secondary clumping effect in human citrated platelet rich plasma produced by adenosine diphosphate and adrenalin. *Nature* 211: 140, 1966
 - 39) O'Brien JR. Platelet stickiness. *Ann Rev Med* 17: 275, 1966
 - 40) Kjeldsen SE, Neubig RR, Weder AB, Zweifler AJ. The hypertension-coronary heart disease dilemma: The catecholamine-blood platelet connection. *J Hypertens* 7: 851-860, 1989
 - 41) Larsson PT, Hjemdahl P, Olsson G, Angelin B, Hornstra G. Platelet aggregability in humans: Contrasting in vivo and in vitro findings during sympatho-adrenal activation and relationship to serum lipids. *Eur J Clin Invest* 20: 398-405, 1990
 - 42) Siess W, Lorenz R, Roth P, Weber PC. Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking or norepinephrine infusion. *Circulation* 66: 44-48, 1982
 - 43) Jones CR, Giebeyz M, Hamilton CA, Rodger JW, Whyte K, Deighton N, Elliott HL, Reid JL. Desensitization of platelet α_2 -adrenoceptors after short-term infusions of adrenoceptor agonist in man. *Clin Sci* 70: 147-153, 1986
 - 44) Aviram M, Brooks JG. Platelet activation by plasma lipoproteins. *Prog Cardiovasc Dis* 30: 61-72, 1987
 - 45) Tikkanen MJ. 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
 - 46) Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal woman. *Lancet* 29: 343(8892). 269-270, 1994
 - 47) Riedel M, Rafflenbeul W, Lichtlen P. Ovarian sex steroids and atherosclerosis. *Clin Invest* 71(5): 406-412, 1993
 - 48) Notelovitz M, Kitchens CS, Coone L, McKenzie L, Carter R. Low-dose oral contraceptive usage and coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 141: 71-75, 1981
 - 49) Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 133: 32-37, 1991
 - 50) Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 157: 1042-1048, 1987
 - 51) Massafra C, Butin P, Cavion MA, Minuto SM, Colombini G. Evaluation of risk of thrombosis during use of low-dose ethyl estradiol-desogestrel oral contraceptive. *Adv Contracept* 9(3): 195-203, 1993