

요증 malondialdehyde의 정도와 냉증의 연관성에 대한 후향적 단면연구

경희대학교 한의과대학 한방부인과학교실
안지윤, 김민영, 황덕상, 이진무, 장준복, 이경섭, 이창훈

ABSTRACT

A Retrospective Cross-sectional Study on Correlation between the Level of Malondialdehyde in Urinalysis and Cold Hypersensitivity

Ji-Yoon Ahn, Min-Young Kim, Deok-Sang Hwang, Jin-Moo Lee
Jun-Bock Jang, Kyung-Sub Lee, Chang-Hoon Lee
Dept. of Korean Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

Objectives: This study aims to research correlation of the malondialdehyde level in urinalysis with cold hypersensitivity.

Methods: We studied 128 patients visiting ○○ Korean Hospital from March, 2013 to May, 2013. The subjects were categorized into two groups: cold hypersensitivity group (n=46) and control group (n=79). Patients in cold hypersensitivity group had been stressed because of severe cold hypersensitivity. First, We investigated the difference of the level of malondialdehyde between two groups. In addition, temperature of the two points, ST32 and LR3, was measured by using Digital Infrared Thermal Imaging (DITI) to find out whether the extent of cold hypersensitivity is related to the level of malondialdehyde.

Results: There is no different characteristics between two groups. The average of malondialdehyde in cold hypersensitivity group (1613.15 ± 1260.71) is significantly higher than in control group (1170.01 ± 1015.66) ($p=0.04$). But there is no correlation between level of malondialdehyde and the extent of cold hypersensitivity ($r=-0.22$, $p=0.13$).

Conclusions: Although the level of malondialdehyde in cold hypersensitivity group is higher than in control group, there is no significant correlation between level of malondialdehyde and the extent of cold hypersensitivity.

Key Words: cold hypersensitivity, malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), oxidative stress, Digital Infrared Thermal Imaging (DITI)

I. 서 론

최근 의학계의 주된 논의 주제 중의 하나는 항노화(anti-aging)이다. 노화는 인체기능이 저하되고 인체의 모습이 변화하는 생화학적인 변화의 과정이다. 평균 수명은 늘고 있지만 건강을 위협하는 많은 질병으로 인해 사람들은 보다 건강한 삶을 살기 위한 방법에 높은 관심을 보인다. 이러한 영향으로 노화의 원인을 설명하기 위한 많은 가설이 있는데, 그 중 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)과 노화에 대한 연관성에 대한 연구가 가장 활발하다¹⁾.

ROS는 불안정한 상태의 변형된 산소로서 세포에 손상을 입힐 수 있으나, 인체의 에너지 대사과정에서 생리적으로 생길 수 있으며 적당한 양이 있을 경우에는 유익한 작용을 한다²⁾. 하지만 이를 제거하는 기능이 떨어지거나 급격하게 유입되는 ROS는 산화적 스트레스(oxidative stress)를 유발하여 여러 질병을 일으키는 원인이 된다³⁾.

산화적 스트레스(oxidative stress)는 안정상태에서 ROS의 생성이 증가되어 있는 상태로 정의하며, 이는 자유라디칼(free radical)의 생성이 증가하거나 항산화 방어기전이 저하된 경우에 발생한다³⁾. 이러한 산화적 스트레스(oxidative stress)를 줄이기 위해서 가벼운 운동 후에 적절한 휴식을 취하고, 여러 가지 항산화 물질, 비타민 C와 E 등을 섭취하는 방법⁴⁾이 있으며 정신적인 스트레스를 줄이는 것이 가장 중요한 것으로 생각된다.

이러한 산화적 스트레스가 인체에 미치는 영향을 정량화시키는 방법은 다양하다. 자유라디칼(free radical)의 반응은

인체에서 매우 짧은 시간에 일어났다가 사라지기 때문에 직접적인 측정이 어려우므로, 말론디알데히드(malondialdehyde, MDA)와 DNA의 손상을 간접적으로 증명하는 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)을 정량하는 연구가 많다. 특히 MDA는 비교적 안정된 상태의 지질과산화물 중의 하나로 안정한 물질 분석방법에 대한 연구도 활발하게 진행되어 있어 많이 사용되고 있다⁵⁾.

한의학적으로 냉증은 비위(脾胃)가 에너지를 전신으로 보내지 못하는 상태, 땀을 많이 흘려서 체내에서 따뜻하게 하는 작용이 실조된 상태, 기(氣)가 한 곳에 정체되어 있어 이로운 작용을 하지 못하고 있는 기울(氣鬱) 등으로 생각해 볼 수 있으나, 보통 신허(腎虛)를 주된 원인으로 보는데⁶⁾ 이는 생명력이 떨어져서 몸 안의 대사활동이 원활하지 못하는 상태로 노화의 주된 병리 중 하나로 생각할 수 있다. 이에 냉증을 호소하는 환자에 대해 MDA를 측정하여 산화적 스트레스에 대해 분석하고, 컴퓨터 적외선 체열 촬영검사(Digital Infrared Thermal Imaging, DITI)를 통해 냉증의 중증도와 MDA 간의 상관관계에 관하여 연구하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

1) 연구대상자의 선정

2013년 3월 1일부터 2013년 5월 31일까지 80세 이하로 성별에 상관없이 ○○한방병원 한방부인과에서 소변검사로 MDA의 양을 측정된 사람 중 DITI 검사를 받은 사람 131명을 대상으로 하였다. 진

료 시에 전신 또는 팔, 다리 등 국소적인 부위에 냉증을 호소하였으며, 그로 인한 스트레스가 일상생활에 영향을 미친다고 한 환자를 냉증군(cold hypersensitivity group, CHG)으로 분류하였다. 그 밖에 다른 증상으로 내원하였으며 냉증을 호소하지 않는 환자를 대조군(control group, CG)로 분류하였다. 제외기준에 의하여 3명을 배제하였고 검사결과가 누락된 경우 3명을 포함하여 총 6명이 제외되었다. 따라서 총 125명을 냉증을 호소하는 여부에 따라 CHG 46명, CG 79명으로 분류한 후 후향적으

로 차트 리뷰를 시행하였다(Fig. 1).

2) 제외기준

- (1) 최근의 극심한 스트레스 상태로 인해 신경정신과 진료를 받은 적이 있거나 신경정신과 약물을 복용 중인 자
- (2) 최근 1년 이내에 폐경이행기(menopausal transition) 또는 폐경기(menopause)로 인해 자각적인 상열감(hot flush)을 호소하는 여성
- (3) 기타 기질적인 질환으로 인해 신체 특정부위에 이상감각을 호소하는 자

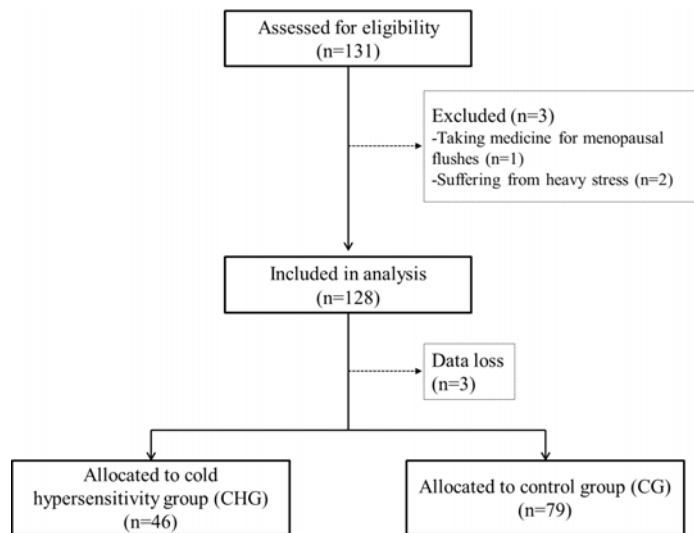


Fig. 1. Flow chart.

2. 연구방법

1) 주관적인 냉증의 평가

문진 시 손, 발 등 인체의 국소적인 부위에 냉증이 있어 일상생활에 영향을 미친다고 말한 경우를 주관적인 냉증으로 보았다. 여기에 환자 스스로 냉증으로 인한 스트레스가 있다고 한 경우 이 연구에 적합한 대상으로 선정하였다.

2) DITI를 통한 냉증의 진단

적외선 체열 촬영은 T-1000(Mesh Medical Co., Seoul, Korea)를 이용하였다. 외부로부터 빛과 열이 차단되어 실내 기류가 일정하며, 온도는 18~23℃, 습도는 40~50%를 유지하도록 한 검사실에서 전신 탈의한 상태로 약 15분간 주위 온도에 적응시킨 후 시행하였다.

체간 및 팔, 다리의 앞면에 대해 적외선 체열 촬영을 시행하였으며, 복토(ST32)와

태충(LR3)에 동일한 크기의 원을 그려 평균온도를 측정하였다. 김 등⁷⁾의 논문에 의하면 위의 두 혈자리 온도차가 2°C 이상인 경우 민감도 94.0%, 특이도 76%로 냉증을 진단할 수 있다고 하였으며, 이 논문에서 냉증을 호소하는 CHG의 온도차의 평균은 2.56°C 이었다. 각 혈자리의 온도는 양쪽 모두 측정하였으며 온도차가 더 큰 수치를 분석에 활용하였다.

3) urine analysis를 통한 MDA의 측정
소변검사를 통한 MDA의 측정은 BS-401 (Bionics Co., Yong-in, Korea)를 이용하였다. 검체는 아침에 일어난 직후 또는 수시로 중간뇨를 깨끗하고 잘 건조된 용기에 채취하였다. 채취한 지 1시간 이내의 소변을 스트립에 충분히 묻힌 후 BS-401에 스트립을 올려놓고 약 1분간 분석하여 결과를 도출하였다. 이 검사기기는 분광광도계에 의해 수행되던 정색측정의 구조를 고가의 분광광도계를 디지털 광스캐닝모듈로 대체하되 디지털 chip LED를 광원으로 사용하고 간섭광을 차단할 수 있는 IR차단필터가 내장된 SMD chip colorsensor를 측정부로 하였다. 측정된 RGD 디지털 데이터를 의료분석용 수치로 출력하기 위해 MDA 1분자와 TBA 2분자를 532nm 급 파장대로 측정하고 이를 내장된 DB와 비교, 보정, 치환 등의 자사 기술 소프트웨어 알고리즘을 통해 임상데이터로 출력한 것이다. 단위는 free radical point(FP)로 표시하였다.

4) 통 계

통계처리는 SPSS for windows 18.0 (Korean version)를 이용하였다. 요증 MDA는 평균과 표준편차로 표시하였고, 냉증으로 인한 불편감을 호소하는 CHG과 대조군인 CG 두 군간의 비교는 독립표

본 T 검정(independent samples T-test)로 분석하여 p-value가 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

CHG에 포함되는 사람들의 DITI로 측정된 온도 차와 MDA 간의 상관관계의 분석은 Spearman의 상관계수(Spearman correlation)를 이용하였으며 p-value가 0.05보다 작은 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

연구대상자들은 80세 이하의 환자로써 위의 제외기준에 따라 선별하였으며 CHG는 남성 3명과 여성 43명, CG는 남성3명과 여성 76명으로 구성되었다. 또한 두군의 평균나이는 CHG 42.13±14.09세, CG 46.07±15.21세로 CG의 평균나이가 다소 많았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.15).

Table 1. Characteristics of the Two Groups

	CHG (n = 46)	CG (n = 79)	p-value
Age (y)	42.13 ±14.09	46.07 ±15.21	0.15
Male/Female	3/43	3/76	

* Statistically significant by Independent Samples T-test (p<0.05)

CHG : cold hypersensitivity group

CG : control group

2. 요증 MDA 수치의 비교

냉증이 있다고 호소하거나 냉증으로 인한 스트레스가 일상생활에 영향을 미친다고 한 환자군인 CHG에서 요증 MDA 수치의 평균이 1613.15±1260.71로 CG 1170.01

±1015.66 보다 통계적으로 유의성있게 높았다(p=0.04).

Table 2. Comparison of Urinary MDA Concentration

	CHG	CG	p-value
MDA (fp)	1613.15 ±1260.71	1170.01 ±1015.66	0.04*

* Statistically significant by Independent Samples T-test (p<0.05)

CHG : cold hypersensitivity group

CG : control group

FP : free radical point

3. 냉증의 중증도에 따른 요증 MDA 수치

CHG 46명에 대해 냉증의 중증도가 요증 MDA와 상관관계를 가지고 있는지 알아보기 위해 Spearman의 상관분석(Spearman correlation)을 수행하였으나 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(r=-0.22, p=0.13).

IV. 고찰

냉증이란 냉증을 호소하지 않는 사람들이 차다고 느끼지 못하는 일상적인 온도에서 신체의 특정 부위에 차가움을 느끼는 것으로 냉각과민증(cold hypersensitivity)이라 한다⁸⁾. 체온은 시상하부에 의해 피부혈관의 수축, 땀 분비, 근육의 운동 및 대사활동을 통해 조절된다. 인체는 전신의 온도를 거의 일정하게 유지하고 있는데, 이는 따뜻한 혈액이 말초까지 순환하면서 열을 공급하기 때문이다. 만약 일정부위의 혈액순환이 잘 이루어지지 않아 열 공급이 원활하지 않게 되면 그 부위에 냉증을 호소하게 된다⁹⁾.

냉증은 증상 자체로서의 의미보다는

그로 인해 인체 전반적으로 여러 가지 병리 과정을 유발한다는 점에서 중요하게 여겨진다. 최 등¹⁰⁾은 DITI 검사 상 객관적인 냉증으로 진단된 환자들이 소화불량, 불규칙한 대변 상태 등 위장관계 증상과 대하(vaginal discharge), 월경곤란증과 같은 부인과적 증상을 더 많이 동반하는 경향을 보인다고 하였다. 즉, 냉증을 호소하는 것은 전신의 순환이 잘 안 되는 상태를 말해주는 것이다. 전신의 순환이 원활하게 이루어지지 않는 상태는 여러 질병의 원인이 될 뿐만 아니라 인체의 기능을 전반적으로 저하시켜서 노화를 촉진한다고 한다¹¹⁾.

노화에 대한 연구는 의학계에서 지속적인 관심을 받는 주제지만 아직 명확한 이론은 확립되지 않았다. 그 중 ROS와의 연관성에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. ROS는 과산화성 산소음이온(superoxide anion: O₂⁻), 과산화수소(hydrogen peroxide: H₂O₂)와 하이드록실기(hydroxyl radical: OH⁻) 등과 같은 활성이 큰 산소를 말하며, 정상적인 세포대사의 부산물이다¹²⁾.

스트레스, 과격한 운동, 과식, 음주, 흡연, 방사선 및 환경오염은 산화스트레스로 작용하여 ROS의 생성을 촉진하고 인체 스스로 활성산소를 조절하는 기능을 방해한다¹³⁾. 그 결과 인체 내에 과다하게 존재하는 ROS는 모든 기관에서 작용하여 세포막을 공격하고 세포를 변형시키므로 노화를 촉진하는 원인이 된다. 이 같은 유해산소는 동맥경화, 뇌졸중, 심근경색, 협심증 등의 심혈관계 질환에 직접적인 원인이 되며 노인성 질환, 면역체계의 이상을 일으키는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

ROS는 일반적으로 반응성이 크고 측정을 위해 사용되는 probe 및 detection 기술의 한계로 직접적인 측정이 어려우며, 각각의 특성에 따라 다른 측정법이 사용되고 있다¹⁵⁾. 그 중 가장 간편한 측정방법으로 임상적으로 많이 사용되는 것은 과산화지질정량법을 이용해 혈청 MDA의 농도를 구하는 것이다. 지질과산화의 최종산물인 MDA와 thiobarbituric acid를 산성에서 가열 반응 시 pink chromogen을 형성하는데 이것을 532 nm에서 흡광도를 측정하여 표준물질로서 1,1,3,3,-tetraethoxypropane을 사용하여 계산하며 mmol/L 단위로 표시한다¹⁶⁾. 최근에는 소변검사를 통해 MDA를 측정하여 인체 내의 ROS로 인한 손상을 보다 간단한 방법으로 평가할 수 있게 되었다.

이 논문에서는 소변검사를 통해 MDA 측정 후 냉증을 호소하는 환자군과 정상군 사이에 비교하여 냉증과 인체 내 활성산소와의 관계에 대해 살펴보았다. 더 나아가 환자의 주관적인 냉증 호소뿐만 아니라 DITI 검사를 통해 냉증의 객관적인 중증도에 따라 활성산소가 차이를 보이는 지에 대해 연구하였다. 첫 번째로 성별에 상관없이 80세 이하의 주관적으로 냉증을 호소하는 환자를 CHG, 냉증을 호소하지 않는 환자를 CG로 분류한 후 소변검사를 통해 MDA를 비교한 결과 CHG의 평균이 1613.15 ± 1260.71 로 CG 1170.01 ± 1015.66 보다 높게 측정되었다($p=0.04$). 즉, 냉증을 호소하는 환자군의 활성산소가 더 많은 것으로 나타났다.

또한 CHG에 속하는 46명의 DITI 결과를 바탕으로 복토(ST32)와 태충(LR3)의 온도 차와 MDA에 대해 Spearman 상관분석을 하였으나 통계적으로 유의한

상관성을 보이지 않았다(Spearman's correlation coefficient -0.22 , $p=0.13$). 이는 활성산소가 냉증을 호소하는 환자군에서 더 높게 측정되지만, 냉증의 정도를 반영하지는 못한다는 것을 보여준다.

한의학적으로 냉증은 실한(實寒)과 허한(虛寒)로 나누어서 생각할 수 있다. 실한(實寒)은 외감풍냉(外感風冷)이나 찬 음식, 날 것을 많이 먹어 장부기능이 전반적으로 감퇴되고 체내에 열량부족을 초래한다. 심하면 음한(陰寒)이 양(陽)의 따뜻한 기운을 퍼뜨리는 작용을 방해하여 혈액순환에 장애를 일으킨다. 허한(虛寒)은 선천부족(先天不足)이나 실혈과다(失血過多)로 인해 기(氣)의 온조작용(溫煦作用)을 할 수 없게 된 상태이다¹⁷⁾. 《東醫寶鑑》⁶⁾에서는 사지(四肢)가 양의 근본이라고 생각하였는데, 이는 중기부족(中氣不足)이나 중초정체(中焦停滯)로 인해 양기(陽氣)의 운행이 잘 되지 않거나 원기(元氣)가 허약하여 십이경맥(十二經脈)으로의 소통이 잘 되지 않을 때에도 수족 냉증을 유발할 수 있다고 본 것이다¹⁸⁾. 또한 신허(腎虛)하면 손발이 차고 마음이 즐겁지 않다고 하여⁶⁾ 수족냉증의 원인을 정기(精氣)가 고갈된 것으로 보았고, 일상생활에서의 활기가 떨어져 정신적으로 우울한 상태와도 연관 지어 생각하였다.

이와 같이 냉증의 주된 원인으로 언급되고 있는 기허(氣虛), 양허(陽虛), 정허(精虛)는 곧 인체 노화의 원인이기도 하다. 《東醫寶鑑》⁶⁾에서는 나이에 따라 인체의 기의 성쇠를 관찰하여 기가 쇠함에 따라 노화가 진행되는 과정에 대해 자세히 논술하고 있다.

냉증은 기혈의 순환을 더디게 하고 인체 신진대사를 원활하게 하지 못하는 상

태로서 노화에 영향을 주는 요인인 것은 분명하지만, 냉증이 직접적으로 ROS를 증가시켜 검사상 MDA의 양이 많아지는 과정에 대한 개연성은 부족하다. 하지만 Stancliffe RA 등¹⁹⁾은 산화스트레스와 비만과 같은 대사증후군의 연관성에 대해 밝힌 바 있어, 냉증이 활성산소를 직접적으로 많아지게 하지는 않지만 인체의 모든 대사과정에 관여하기 때문에 그로 인한 2차적인 결과로 산화스트레스를 증가시키는 것으로 생각된다. Liu F 등²⁰⁾도 자궁내막증(endometriosis)이 있는 여성에 대해 활성산소에 대해 연구한 결과 ROS가 높고 SOD가 낮았으나, 이 같이 증가된 산화스트레스와 in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)의 성공 여부 사이에 직접적인 영향을 주는지는 증명하기 어렵다고 하였다.

이 등²¹⁾의 연구에서는 냉증을 호소하는 여성의 심박변이도(heart rate variability, HRV)를 정상군과 비교하여 very low frequency(VLF)가 유의하게 낮았다고 보고하였다. VLF는 스트레스 상태를 반영하고 있는 수치이며²²⁾, 이는 냉증을 호소하는 환자들이 보다 많은 스트레스를 받고 있으며 스트레스에 대한 자정능력이 부족하다는 것을 말해준다. 이처럼 냉증을 호소하는 환자들은 이로 인해 생길 수 있는 일상생활에서의 불편감으로 인해 정상군보다 많은 스트레스를 받고 있을 뿐만 아니라 스트레스에 대한 저항력도 떨어진 상태이기 때문에 이것이 산화스트레스를 증가시키는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 보인다.

결론적으로 냉증은 인체의 대사과정을 방해하여 산화스트레스(oxidative stress)를 증가시킬 수 있는 소인이며, 냉증으

로 인해 일상생활에 지장을 받는 상태 또는 증상 자체로 인한 스트레스가 ROS를 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다.

다만 이 연구는 임상적으로 관찰된 결과를 정리한 것으로 인체생리학적으로 개연성을 설명하기 어려운 부분이 있어 향후 이에 관한 다양한 연구를 통해 근거를 마련해야 할 것으로 생각된다.

V. 결 론

2013년 3월 1일부터 2013년 5월 31일까지 ○○한방병원 한방부인과에 내원한 사람 중 성별에 상관없이 80세 이하의 환자 125명을 대상으로 하였다. 냉증을 호소하는 군과 정상군으로 나누어 요중 MDA의 양을 비교하고, 냉증을 호소하는 군에서 냉증의 중증도와 MDA와의 상관성에 대한 분석을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 냉증을 호소하는 군에서 요중 MDA의 수치가 1613.15 ± 1260.71 로 측정되어 대조군 1170.01 ± 1015.66 에 비해 유의성 있게 높다($p=0.04$).
2. 냉증을 호소하는 환자군의 DITI 상 측정된 복토(ST32)와 태층(LR3)의 온도차와 요중 MDA에 대해 Spearman 상관분석을 시행하였으나 유의한 상관성을 보이지 않았다(Spearman's correlation coefficient -0.22 , $p=0.13$).

□ 투 고 일 : 2014년 7월 25일

□ 심 사 일 : 2014년 7월 28일

□ 게재확정일 : 2014년 8월 4일

참고문헌

1. 이호성, 박우영. 신체활동과 활성산소. 대한운동사회 스포츠건강의학 학술지. 2007;9(2):21-31.
2. Lee SR, et al. Reversible inactivation of protein-tyrosine phosphatase 1B in A431 cells stimulated with epidermal growth factor. *J Biol Chem*. 1998; 273(25):15366-72.
3. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
4. 손원목, 강신범, 백영호. 복합운동과 비타민 C, E 섭취가 중년여성의 활성산소 및 혈중지질에 미치는 영향. 한국생활환경학회지. 2012;19(1):34-41.
5. 김현수 등. 염화비닐 노출 근로자의 오중 Malondialdehyde 농도 수준. 한국산업위생학회지. 2007;17(2):81-8.
6. 허준. 동의보감. 경남:동의보감출판사. 2006:12, 13, 40, 41, 773-803.
7. 김동환, 김용섭, 이경섭. DITI를 이용한 수족 냉증 진단의 표준화. 대한한방부인과학회지. 2001;14(2):129-34.
8. 이수림, 이경섭, 송병기. 부인 냉증에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1996;9(1):55-80.
9. 현대건강연구회. 완벽한 냉증 치료법. 서울:진화당. 1994:16, 100.
10. 최석영 등. 젊은 여성의 냉증과 건강 지표들의 상관성에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2011;24(4):62-70.
11. 사이토 마사시. 체온 1도가 내 몸을 살린다. 서울:나라원. 2011:10-50.
12. Barry H, John G. Free radicals in biology & medicine. 4th ed. New York:Oxford. 2007:1-35.
13. 장재봉, 박옥란, 윤택은. 활성산소, 신체활동, 노화 그리고 항산화제. 한국정체경락학회지. 2010;2(1):19-27.
14. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Med and Sci Sports and Exer*. 2003;25(2):225-31.
15. 남상윤 등. 생물 시스템에서 활성산소종의 발생 및 측정. *J Vet Med Biotechnol*. 2004;5(1):5-14.
16. Lee BJ, et al. Carnosine and related compounds protect against copper-induced damage of biomolecules. 한국생화학학회지. 1999;32(4):350.
17. 전국한의과대학 병리학교실. 한방병리학. 서울:일지사. 2002:33, 163, 164.
18. 정행규. 특강 동의보감. 경남:동의보감출판사. 2007:772-81.
19. Stancliffe RA, Thorpe T, Zemel MB. Dairy attenuates oxidative and inflammatory stress in metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(2):422-30.
20. Liu F, et al. The expression and role of oxidative stress markers in the serum and follicular fluid of patients with endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(3):372-6.
21. 이미주 등. 강남경희한방병원에 내원한 냉증을 호소하는 여성의 heart rate variability 특성 연구. 대한한방부인과학회지. 2011;24(3):109-15.
22. Tsuji H, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham heart study. *Circulation*. 1994;90:878-83.