

건강한 폐경 여성에서 호르몬 치료 후 Adipokine 및 Inflammatory Marker의 평가

서울 여성 병원¹, 연세대학교 의과대학 산부인과학교실²,
중앙대학교 의과대학 산부인과학교실³

이상희¹ · 정다정² · 김청미² · 조시현² · 황주연² · 박기현² · 박형무³ · 이병석²

=Abstract=

Evaluation of Adipokine Levels and Inflammatory Markers in Postmenopausal Women on Hormone Therapy

Sang Hee Lee¹, Da Jung Chung², Cheong Mee Kim², Si Hyun Cho², Ju Youn Hwang²,
Ki Hyun Park², Hyung Moo Park³, Byung Seok Lee²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul Women's Hospital, Incheon

²Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul

³Department of Obstetrics and Gynecology, Jung University College of Medicine, Seoul

Objectives: To assess the changes of adipokines after menopause and effects of hormone therapy on adipokines and to evaluate the relations between cardiovascular risk factors and adipokines.

Method: Study subjects consisted of 36 premenopausal and 33 healthy, early menopausal women. 27 of the menopausal women received 6 months of hormone therapy. Initially body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), and blood pressure (BP) were measured and lipid profile, fasting glucose, insulin, hs-CRP, IL-6, TNF- α , adiponectin, and resistin were assayed. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index was calculated.

Results: Total cholesterol, HDL cholesterol and fasting glucose levels in menopausal women were significantly higher than premenopausal women (169.39 ± 30.04 vs. 197.55 ± 35.37 mg/dL, 53.94 ± 10.54 vs. 59.99 ± 11.55 mg/dL, 4.75 ± 0.36 vs. 5.04 ± 0.46 mmol/L, $P < 0.05$), but not HOMA-IR index. Adiponectin was significantly raised in menopausal women (4.56 ± 2.42 vs. 7.76 ± 4.99 μ g/mL, $P < 0.05$), but no difference was observed in levels of resistin, hs-CRP, TNF- α , and IL-6. Through multivariate regression analysis, hs-CRP and BMI were positively correlated, and adiponectin was positively correlated with age, and negatively correlated with BMI. TNF- α was significantly correlated with fasting glucose, and IL-6 with HOMA-IR index. After 6 months of hormone therapy, hs-CRP increased significantly (0.51 ± 0.30 vs. 1.22 ± 1.52 mg/L, $P < 0.05$), but levels of adiponectin, resistin, TNF- α , and IL-6 were not altered.

Conclusion: Since adiponectin levels in healthy menopausal women increase significantly, it doesn't seem to play a primary role in developing cardiovascular events and metabolic syndrome in menopausal women. Short term hormone therapy in menopausal women didn't affect the levels of adipokines. Even though hs-CRP, an inflammatory marker, was increased after short-term hormone therapy, homocysteine and insulin levels went down and lipid profile was improved.

접수일자: 2006년 1월 30일

주관책임자: 이병석, 우) 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 연세대학교 의과대학 영동 세브란스병원 산부인과
Tel: (02) 2019-3435, Fax: (02) 3462-8209, e-mail: dr222@yuhc.yonsei.ac.kr

Key Words: Menopause, Hormone therapy, Adipokines, Inflammatory markers

지방조직은 최근 중요한 호르몬과 싸이토카인을 분비하는 내분비 기관으로 알려져 있다.^{1,2} 지방조직에서 분비하는 물질을 adipocytokine이라 부르며, 이에 leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor (TNF)- α , plasminogen activator inhibitor (PAI)-1, interleukin (IL)-6 등이 있다.^{1,2} 이러한 adipokine은 대사성 및 혈관 질환과 밀접한 관계가 있다.

Adiponectin은 244개의 아미노산으로 이루어진 단백질로, peroxisome proliferators-activated receptor- γ ligand에 의해 유도된다.^{3,4} 여러 연구에서 내당능 (glucose intolerance)과 조직의 인슐린 감수성 (insulin sensitivity)에 중요한 역할을 하며, 체질량지수와 역의 관계에 있고, 제2형 당뇨, 비만, 이상지질혈증 등의 환자에서 의미 있게 감소되어 있는 것이 입증되었다.^{5~7} 또한 항염증 (anti-inflammatory), 항죽증 경화 (anti-atherosclerotic) 작용을 가지기 때문에, adiponectin 수치의 감소는 혈관 기능부전 (endothelial dysfunction)을 유발하여 심혈관 질환의 발생을 증가시키며,^{8~10} 그 감소의 정도는 심장 협혈성 질환의 발생을 예측할 수 있다고 보고되었다.¹¹

Adiponectin과 달리 지방 세포가 증가함에 따라 분비가 증가되는 TNF- α 와 resistin은 인슐린 감수성을 감소시키며, TNF- α 는 인슐린 수용체의 세린기를 인산화 시킬 뿐 아니라, 지방분해를 촉진하여 인슐린 신호 전달 체계를 방해할 수 있다. IL-6은 약 30%가 지방조직에서 기원하며, 피하 지방보다 내장지방에서 좀 더 많이 분비되고, 당대사와 지질대사에 관련하고 있는데, 간에서의 당신생과 중성 지방의 분비를 증가시키며,¹² 혈관의 염증 반응을 증가시킨다. 이와 같이 지방조직에서 일부 생산되는 hs-CRP, IL-6, TNF- α 등의 inflammatory marker는 혈관의 염증 반응을 증가시킴으로써 심혈관 질환 위험 인자로서 알려져 있으며, adipokine의 분비 조절과 작용에 관여한다.

폐경 후 여성은 체내 지방의 축적이 증가할 뿐 아니라, 복부 지방 세포가 상대적으로 증가함으로써 지방 세포의 재분포가 이루어진다.¹³ 이러한 복부 지방의 축적은 고혈압, 인슐린 저항성, 고인슐린 혈증, 응고와 지질대사 장애 등과 같은 폐경기 대사

성 증후군 (metabolic syndrome)을 증가시키며, 심혈관 질환의 이환율과 사망률을 증가시킨다.^{14~16} 따라서 과거 폐경 여성에게 에스트로겐을 보충함으로써 이러한 변화를 예방하고, 심혈관 질환의 위험도를 감소시킬 수 있다고 믿어져 왔으며, 대규모 관찰 연구인 Nurses' Health Study (NHS)가 심혈관 병력이 없는 폐경 여성에서 호르몬 요법 후 관상동맥 질환의 발생이 0.61로 감소되었음이 보고함으로써 이를뒷받침하였다.¹⁷ 그러나, Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), Women's Health Initiative (WHI)와 같은 대규모 임상 연구에서 호르몬 치료가 심혈관 질환의 일차, 이차적인 예방효과가 없을 뿐 아니라 심혈관 질환의 발생을 증가시킨다고 보고함으로써^{18,19} 상반된 견해가 공존해 온 가운데 호르몬 치료와 심혈관 질환 위험도에 대하여 많은 연구와 다양한 분석이 계속되고 있다.

따라서, 이러한 폐경 여성의 대사성 증후군과 심혈관 질환의 발생에 adipokine과 inflammatory marker의 역할이 중요할 것으로 생각되며, 이에 대한 규명은 폐경과 여성 호르몬 치료가 심혈관 질환의 위험도에 미치는 영향을 설명하는데 큰 실마리가 될 것이다.

본 연구의 목적은 일차적으로 폐경 후 adipokine 및 inflammatory marker의 변화와 상호관계, 인슐린 저항성을 평가하고, 이차적으로 폐경 여성에서 호르몬 치료가 adipokine 및 inflammatory marker에 미치는 영향을 평가해 보고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2005년 1월부터 2월까지 연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원에서 건강검진을 시행 받은 건강한 폐경 전 여성 36명과 2005년 5월부터 2006년 3월까지 폐경기 증상을 주소로 산부인과 외래에 내원한 건강한 폐경 여성 33명을 대상으로 하였다. 폐경 전 여성은 35세에서 45세 사이이며, 규칙적인 월경 주기를 갖고, 최근 1년 내에 호르몬 치료 또는

피임약을 복용한 적이 없으며, 임신 중이거나 수유 중이 아닌 여성은 대상으로 하였다.

폐경 여성은 46세에서 55세 사이로 최종 월경일로부터 후 1년 이상 경과하였거나 혈중 FSH > 40 mIU/ml를 만족하고, 자궁절제술을 받았거나 수술로 인한 폐경 여성은 제외하였다. 흡연력은 없으며, 당뇨, 급성 또는 만성 신장 및 간질환 그리고, 6개월 이내에 심혈관 질환의 병력과 혈당 강하제, glucocorticoid, 지질 저하제 등의 약물 복용의 과거력과 체중의 변화가 없었고, 각 대상자로부터 문서로 된 동의서를 받았다.

2. 연구방법

모든 여성은 신장, 체중, 둔부와 허리둘레 및 혈압을 측정하였으며, 체질량지수 (body mass index, BMI=kg/m²), 허리엉덩이 둘레비 (waist to hip ratio, WHR)를 계산하였으며, 폐경 여성은 Activelle® (NovoNordisk A/S, Bagasvaerd, Denmark, estradiol 1 mg plus norethisterone acetate 0.5 mg)로 호르몬 치료 시작 후 3개월, 6개월에 외래 추적 관찰하여 순응

도를 평가하였다.

1) 지질대사, 당대사와 인슐린 저항성의 생화학적 평가 (biochemical assays)

모든 대상 여성은 10시간 이상 급식한 상태에서 채혈하여 원심 분리기를 이용하여 혈청을 분리하여 -70°C에 동결 보관하였다. 공복 혈당, 인슐린, 중성지방, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, homocysteine, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)을 측정하였다. 폐경 여성은 호르몬 치료 6개월 후 상기 검사를 재측정하였다. 인슐린 저항성은 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index (공복 인슐린 농도 [U/mL] × 공복 혈당 [mmol/L] / 22.5)으로 계산하여 평가하였다.

2) 혈중 adipokine 및 inflammatory marker의 측정

Adiponectin과 resistin은 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (R&D system Europe Ltd., Abingdon, UK)로, TNF-α와 IL-6 high-sensitive ELISA (R&D system Europe Ltd., Abingdon, UK)로 측정하였다.

Table 1. The comparison of clinical and metabolic parameters between premenopausal and postmenopausal women

Parameters	Premenopausal women (n=36)	Postmenopausal women (n=33)	P
Age (yr)	40.89±3.65	51.97±5.41	<0.01
Weight (kg)	55.92±6.84	55.87±6.44	NS
BMI (kg/m ²)	22.53±2.56	22.66±2.66	NS
WHR	0.78±0.04	0.81±0.05	<0.05
SBP (mmHg)	113.28±11.34	121.38±13.19	<0.01
DBP (mmHg)	70.67±8.23	75.19±10.95	NS
Total cholesterol (mg/dL)	169.39±30.04	197.55±35.37	<0.01
Triglyceride (mg/dL)	94.11±43.34	96.52±46.18	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	53.94±10.54	59.88±11.55	<0.05
LDL-cholesterol (mg/dL)	99.49±32.34	118.36±29.90	<0.05
Fasting glucose (mmol/L)	4.75±0.36	5.04±0.46	<0.01
Fasting insulin (μIU/mL)	4.51±2.25	5.33±2.74	NS
HOMA-IR	0.95±0.47	1.22±0.73	NS

Results are shown as mean ± SD.

BMI: body mass index

SBP: systolic blood pressure

LDL: low density lipoprotein

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

NS, non-significant.

WHR: waist to hip ratio SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

HDL: high density lipoprotein

3) 자료의 분석 및 통계 처리

통계적 분석은 SPSS for window 프로그램 (SPSS 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 모든 결과는 평균 \pm 표준오차로 표시하였다. 폐경 전 여성과 폐경 여성의 비교, 호르몬 치료 전과 6개월 후의 비교는 Students paired t-test를 이용하였으며, 인자들간의 연관관계는 Pearson linear correlation과 multiple regression analysis를 통해 분석하였다. 유의 수준은 $P<0.05$ 로 하였다.

결과

1. 폐경 전 여성과 폐경 여성의 비교

폐경 전 여성 (36명)의 평균 연령은 40.89세, 폐경 여성 (33명)의 평균 연령은 51.97세이었다 (Table 1). 체질량지수는 두 군간에 차이를 보이지 않았으나 (22.53 ± 2.56 vs. 22.66 ± 2.66), 허리엉덩이 둘레비와

Table 2. The comparison of adipokines and inflammatory markers between premenopausal and postmenopausal women

Parameters	Premenopausal women (n=36)	Postmenopausal women (n=33)	P
hs-CRP (mg/L)	0.63 ± 0.51	0.63 ± 0.67	NS
TNF- α (pg/mL)	3.32 ± 4.44	2.74 ± 3.20	NS
IL-6 (pg/mL)	0.89 ± 0.64	2.59 ± 4.31	NS
Adiponectin (μ g/mL)	4.56 ± 2.42	7.76 ± 4.99	<0.01
Resistin (ng/mL)	16.23 ± 8.30	12.89 ± 7.27	NS

Results are shown as mean \pm SD. NS, non-significant.

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, TNF- α : tumor necrosis factor- α , IL-6: interleukin-6

Table 3. Changes in clinical and metabolic parameters of postmenopausal women after 6 months of hormone therapy (n=27)

Parameters	Before HRT	After HRT	P
Weight (kg)	54.35 ± 5.58	54.60 ± 5.63	NS
BMI (kg/m^2)	22.12 ± 2.42	22.23 ± 2.40	NS
WHR	0.81 ± 0.06	0.81 ± 0.06	NS
SBP (mmHg)	120.42 ± 13.58	118.58 ± 10.87	NS
DBP (mmHg)	74.85 ± 11.71	75.96 ± 8.28	NS
Total cholesterol (mg/dL)	196.30 ± 36.06	174.96 ± 32.47	<0.01
Triglyceride (mg/dL)	98.62 ± 47.73	92.23 ± 64.63	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.04 ± 10.53	63.46 ± 13.82	NS
LDL-cholesterol (mg/dL)	109.12 ± 32.67	102.36 ± 30.45	NS
Fasting glucose (mmol/L)	5.00 ± 0.50	4.74 ± 0.34	<0.05
Fasting insulin (μ IU/mL)	5.03 ± 2.72	4.57 ± 3.69	NS
HOMA-IR	1.123 ± 0.768	1.033 ± 0.868	NS
Homocysteine (μ mol/L)	6.64 ± 1.42	5.85 ± 0.85	<0.01

Results are shown as mean \pm SD.

NS, non-significant

BMI: body mass index

WHR: waist to hip ratio

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

LDL: low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

Table 4. Changes in adipokines and inflammatory markers of postmenopausal women after 6 months of hormone therapy (n=27)

Parameters	Before HRT	After HRT	P
hs-CRP (mg/L)	0.51±0.30	1.22±1.52	<0.05
IL-6 (pg/mL)	2.59±4.31	3.97±5.14	NS
TNF-α (pg/mL)	2.94±3.51	3.94±5.07	NS
Adiponectin (μg/mL)	8.81±5.70	7.92±6.25	NS
Resistin (ng/mL)	13.37±7.77	14.49±7.57	NS

Results are shown as mean ± SD. NS, non-significant

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein, TNF-α: tumor necrosis factor-α, IL-6: interleukin-6

수축기 혈압은 유의한 차이를 보였다 (각각 0.78±0.04 vs. 0.81±0.05, 113.28±11.34 vs. 121.38±13.19 mmHg, P<0.05).

당대사와 지질대사 인자를 비교해 보면, 폐경 여성에서 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤과 공복 혈당 (각각 169.39±30.04 vs. 197.55±35.37 mg/dL, 53.94±10.54 vs. 59.99±11.55 mg/dL, 4.75±0.36 vs. 5.04±0.46 mmol/L, P<0.05)이 의미 있게 높았으나, triglyceride, HOMA-IR index는 유의한 차이를 보이지 않았다.

두 군 사이에 hs-CRP는 차이는 없었지만 (0.63±0.51 vs. 0.63±0.67 mg/L), adiponectin은 폐경 여성에서 의미 있게 증가되어 있는 반면 (4.56±2.42 vs. 7.76±4.99 μg/mL, P<0.05), resistin, TNF-α, IL-6는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

2. 폐경 여성의 호르몬 치료 전과 6개월 후의 비교

폐경 여성 33명 중 호르몬 복용 및 검사 과정의 불순응으로 6명이 제외되어 33명 중 27명에서 호르몬 치료 전과 6개월 후 검사를 시행하였다.

치료 6개월 후 체질량지수, 허리엉덩이 둘레비, 혈압은 유의한 변화는 보이지 않았으며, 당대사와 지질대사의 경우 총콜레스테롤과 공복 혈당은 유의하게 감소하였지만 (각각 196.30±36.06 vs. 174.96±32.47 mg/dL, 5.00±0.50 vs. 4.74±0.34 mmol/L, P<0.05). HOMA-IR score의 의미 있는 감소는 관찰되지 않았다 (Table 3).

Hs-CRP는 치료 후 유의한 증가를 나타냈으며, homocysteine은 유의한 감소를 나타내었다 (각각

0.51±0.30 vs. 1.22±1.52 mg/L, 6.64±1.42 vs. 5.85±0.85 μmol/L, P<0.05). Adiponectin, resistin, TNF-α, IL-6는 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

3. Adipokine과 inflammatory marker의 임상적, 대사적 인자와의 관계

모든 대상 여성 (66명)의 adipokine과 inflammatory marker의 임상적, 대사적 인자와의 상관관계 및 상호관계를 분석한 결과, hs-CRP는 체질량지수와 양의 상관관계, adiponectin은 연령, HDL-콜레스테롤과 양의 상관관계를 나타내었으며, resistin은 공복 혈당과 음의 상관관계를 나타내었다 (Table 5). TNF-α는 공복 인슐린, HOMA-IR index, IL-6과 양의 상관관계를, IL-6는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 공복 인슐린, HOMA-IR index와 양의 상관관계를 나타내었다.

각각의 adipokine 및 inflammatory marker에 미치는 임상 및 대사 인자를 다변량 회귀 분석하였을 때, hs-CRP는 BMI와 양의 상관관계를 보였으며, adiponectin은 연령과 양의 상관관계, BMI와는 음의 상관관계를 보였다 (Table 6). TNF-α는 공복 혈당과, IL-6는 HOMA-IR과 유의한 양의 상관관계를 보였다.

고찰

최근 adipokine과 여러 대사성 및 혈관 질환과의 연관성과 그 기전이 밝혀짐에 따라 지방조직으로부터 분비를 조절하는 인자를 규명하고자 많은 노력이 있었다. 특히 남성이 같은 연령의 여성에 비해

Table 5. Correlation coefficients of the associations of adipokines and inflammatory markers with other variables in all studied women

Parameters	hs-CRP	TNF- α	IL-6	Adiponectin	Resistin
Age (yr)	-0.046	-0.040	0.232	0.378**	-0.096
BMI (kg/m^2)	0.247*	0.007	0.160	-0.219	-0.136
WHR	0.121	0.078	0.242	0.047	0.194
SBP (mmHg)	0.180	-0.184	0.103	0.122	-0.059
DBP (mmHg)	0.104	-0.017	0.239	-0.022	-0.235
Total cholesterol (mg/dL)	0.073	0.034	0.297*	0.099	-0.027
Triglyceride (mg/dL)	0.079	0.004	0.0231	-0.155	-0.107
HDL-cholesterol (mg/dL)	-0.136	0.121	-0.043	0.262*	-0.071
LDL-cholesterol (mg/dL)	0.101	-0.023	0.272*	0.065	0.020
Fasting glucose	-0.051	0.035	0.261	0.064	-0.248*
Fasting insulin	0.130	0.325**	0.325*	-0.179	-0.065
HOMA-IR	0.108	0.316**	0.386**	-0.127	-0.098
hs-CRP		-0.186	-0.063	-0.157	-0.136
TNF- α			0.488**	0.003	0.062
IL-6				0.207	-0.112
Adiponectin					0.119

Pearson correlation

*P<0.05, **P<0.01

BMI: body mass index

WHR: waist to hip ratio

SBP: systolic blood pressure

DBP: diastolic blood pressure

LDL: low density lipoprotein

HDL: high density lipoprotein

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

Table 6. Multiple regression analysis of the association between adipokines and metabolic parameters

Dependent variables	Independent variables	Standardized B Coefficient	P
hs-CRP	BMI	0.313	0.016
Adiponectin	Age	0.521	0.000
	BMI	-0.280	0.018
TNF- α	Fasting insulin	0.323	0.013
IL-6	HOMA-IR index	0.383	0.005

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein

IL-6: interleukin-6

TNF- α : tumor necrosis factor- α

HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance

BMI: body mass index

adiponectin의 수치가 낮은 것을 볼 때 에스트로겐이 그 분비를 조절하는 인자 중 하나 일 것이라고 생각되었다.^{20~22} 그러나, Combs 등은 에스트로겐이 adiponectin의 분비를 오히려 감소시켰다는 실험 결과를 보고하였고,²³ 몇몇의 연구에선 에스트로겐이

아무런 영향을 미치지 않는다고 하였으나,²¹ Gui 등은 지방조직에서의 adiponectin messenger RNA를 유의하게 증가시킨다고 보고하였다.²⁴ 따라서 여성 호르몬과 지방 세포와 상호관계, 그리고 분비 기능을 이해 하는 것은 폐경이라는 내인성 여성 호르몬

결핍 후 증가되는 대사성 증후군과 심혈관 질환의 위험도와 기전 및 호르몬 치료의 영향을 설명하는 데 중요할 것이다.

폐경 후 adiponectin이 의미 있는 변화가 없었다는 몇몇의 보고도 있지만,²⁵ 건강한 폐경 여성은 폐경 전 여성에 비하여 낮은 수치를 보였으며,²⁶ 특히, 비만한 폐경 여성의 경우는 adiponectin이 유의한 감소를 보였다.²⁷ Adiponectin은 인슐린 저항성 지표와 콜레스테롤과 음성, HDL 콜레스테롤과는 양성의 상관관계를 나타내며,²⁸ hs-CRP, IL-6의 inflammatory mediators의 증가와 밀접한 관계를 보임으로써 심혈관 질환의 지표로서의 중요한 역할을 한다고 하였다.²⁹

따라서 본 연구에서는 폐경 후 여성의 대사적 변화와 상응하는 adipokine의 변화가 있을 것으로 가정하였다. 즉 폐경 전 여성과 비교할 때 폐경 여성에서 adiponectin이 감소되고, resistin과 hs-CRP, IL-6의 inflammatory marker가 증가될 것으로 예상하였다. 본 연구 결과, 이미 알려진 바와 같이 폐경 여성에서 허리엉덩이 둘레비, 수축기 혈압, 총콜레스테롤, 공복 혈당의 증가와 같은 대사 인자의 변화가 있음에도 불구하고, hs-CRP는 차이가 없었으며, 오히려 adiponectin은 유의하게 증가, TNF- α 와 resistin은 감소하는 경향의 상반된 결과를 보였다.

이러한 결과는 무엇보다 본 연구의 대상이었던 33명의 폐경 여성의 폐경 전 여성과 비슷한 정상 체질량지수 (평균값, 22.66 kg/m²)를 가지며, 높은 HDL 콜레스테롤 수치를 나타내는 것으로 보아 매우 건강한 여성 (healthy women)이었다는 것을 가장 큰 이유로 들 수 있겠다. 즉, 건강한 폐경 여성의 adiponectin은 연령이 증가함에 따라 독립적으로 증가되어 있으며, 폐경 후 대사 변화에 선행하는 일차적인 원인이 아니라는 것이다. Gavrla 등의 연구에서도 폐경 여성에서 adiponectin이 증가되어 있었으며, 연령과 관련되어 증가를 보였다고 보고한 바 있다.³⁰

그러나, 본 연구에서 폐경 여성에서 IL-6은 증가되어 있는 경향을 보인다. IL-6은 간에서의 CRP의 생산을 증가시키고, 지방조직에서의 adiponectin gene의 발현과 분비를 억제하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{31,32} 따라서, 본 대상군이 평균 연령 51.97

세로 비교적 폐경 후 기간이 짧았던 것을 감안할 때, 폐경 후 기간이 보다 길었다면 초기 가정과 같이 adiponectin의 감소, inflammatory marker의 증가는 연쇄적인 변화가 반영되었을 수도 있었을 것이다. 폐경 연령이 잠복성 동맥 경화의 정도와 관련되어 있으며, 폐경 후 기간의 경과에 따라 동맥경화가 활발히 진행되는 이미 알려진 사실이다.

당뇨 환자에서 나타나는 adiponectin의 감소, resistin의 증가와 같은 adipokine과 인슐린 저항성과의 관계와 달리, 폐경 후 공복 혈당이 의미 있게 증가함에 따라 HOMA-IR score는 증가하는 경향의 결과에도 불구하고 adiponectin이 증가, resistin이 감소되어 있는 것으로 보아, 건강한 여성의 경우 폐경 후 증가하는 인슐린 저항성을 일정 한도 내에서 상쇄, 교정하는 지방조직의 항상성 (homeostasis) 유지 기능을 제시해 볼 수 있지만, 이는 보다 많은 대상군과 다른 변수들의 배제, 그리고 객관적이고 분자 생물학적인 증거가 필요할 것이다.

과거 폐경으로 인한 내인성 에스트로겐 결핍증을 외인성 호르몬 보충으로 지질대사의 개선과 혈관 확장효과로 심혈관 질환을 20~50%까지 감소 시킬 수 있는 것으로 알려져 왔으며, 특히 NHS (Nurse's Health Study)는 장기간의 대규모 관찰 연구를 통해 이를 뒷받침하였고, 많은 연구에서 저용량의 호르몬 치료로도 이러한 효과가 있다고 보고되었다.¹⁷ 그러나, HERS와 WHI 연구에서 상반된 결과를 발표하였고,^{18,19} 호르몬 대체 요법이 혈관 염증 반응 및 혈액 응고 기전에 작용하여 심혈관 질환을 증가시킨다는 연구 보고가 있어,^{33,34} 호르몬 치료와 심혈관 질환의 관계에 대한 새로운 분석과 연구가 계속되고 있다.

폐경 후 호르몬 치료가 adipokine에 미치는 영향은 다양한 결과가 보고되어 있다. Sumino 등은 폐경 여성에서 6개월간의 호르몬 요법 (0.625 mg Conjugated equine estrogen, 2.5 mg medroxyprogesterone acetate) 후 leptin과 adiponectin의 의미 있는 변화는 없었고,³⁵ Sieminska 등도 Activelle® (estradiol 1.0 mg, norethisterone acetate 0.5 mg)의 치료 후 호르몬 치료를 하지 않은 폐경 여성과 비교해 차이가 없어 혈중 에스트라디올 (estadiol)과 연관이 없다고 보고하였다.³⁶ 임 등은 평균 8.4년의 장기간 호르몬 치료를

받은 폐경 여성에서 호르몬 치료를 하지 않은 폐경 여성에 비하여 adiponectin이 감소되어 있음으로써 심혈관 질환을 증가시킨다고 설명한 바 있다.³⁷

처음 가정과 같은 백락에서, 폐경이라는 내인성 에스트로겐의 결핍이 adipokine에 부정적 영향을 미친다면, 여성 호르몬 치료가 긍정적인 영향 (positive effect)을 미칠 것으로 가정하였으나, 본 연구 결과 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 오히려 adiponectin은 감소, resistin은 증가하는 경향을 보였다.

그러나, 본 연구는 호르몬 치료가 adipokine에 미치는 영향을 단정짓기에는 6개월은 단기간의 연구였으며, 저용량의 경구 에스트로겐 단일 비교보다는 점, 프로게스테론 (progesterone)의 영향은 배제하지 못했다는 점에서 한계를 갖는다. 또한, 동일 환자군을 대상으로 치료 전후를 비교함으로써 다른 요인을 배제하고자 하였으나, 폐경 기간 경과에 따라 adipokine과 inflammatory marker의 변화가 연쇄적일 수 있다면 호르몬 치료를 하지 않은 여성의 동일 기간 경과 후 변화량을 감안하여 비교했어야 했으며, 폐경 후 기간이 긴 고연령의 여성에 대한 평가도 추가적으로 필요하다.

그러나, 본 연구에서는 호르몬 치료 후, 지질대사 및 당대사는 개선되었으며, 혈청 homocysteine 수치는 의미 있게 감소함으로써 심혈관 질환의 위험 요인을 감소시킨다는 다른 연구와 일치되는 결과를 보였다. 더불어, 폐경 여성에서 심혈관 질환의 독립 위험 인자로 알려진 hs-CRP가 의미 있게 증가,³⁸ IL-6과 TNF- α 도 증가하는 경향을 보임으로써 호르몬 치료가 inflammatory marker를 증가시킴으로써 심혈관 위험도를 증가시키는 요인으로 작용한다는 보고와도 일치되는 결과이다. 따라서, 호르몬 치료가 HRT가 심혈관 질환의 위험도에 미치는 영향은 보다 총체적인 평가가 필요하다 하겠다. 또한 경구 호르몬의 대사로 인해 간에서의 inflammatory marker의 분비가 보다 증가하므로 경피적 호르몬 치료에 대해 재평가가 있어야 하며, adipokine 또한 비교가 필요하다.

지방조직은 adiponectin, resistin의 고유 분비 기관일 뿐 아니라 inflammatory marker 또한 일부를 분비하기 때문에 상호관계를 이해한다면 분비 조절과 동맥 경화 발생 기전을 보다 잘 설명할 수 있을 것

이다. hs-CRP와 adiponectin 수치는 역의 관계에 있음이 여러 연구에서 보고되었으며,^{29,39} IL-6은 adiponectin의 분비를 억제시킴으로써 역의 관계에 있지만, adiponectin은 대식 세포 (macrophage)로부터의 IL-6의 분비를 바꾸지 못한다,^{39~41} 인슐린 저항성을 유도하는 것으로 알려진 TNF- α 는 hs-CRP, IL-6의 분비를 조절하며, adiponectin은 대식 세포와 혈관내피 세포의 TNF- α 생산과 작용을 억제함으로써 혈관 세포에서의 염증 작용을 상호 억제하는 작용이 있다고 알려져 있다.⁴² 본 연구에서는 IL-6과 TNF- α 간의 양의 상관관계를 보였을 뿐, 알려진 바와 같이 hs-CRP, adiponectin과 다른 marker와의 상호 연관성은 관찰되지 않았다. 하지만, 임상, 대사 인자와의 다변량 회귀 분석으로부터 hs-CRP와 adiponectin 모두 BMI가 변수인 것으로 보아 상호 연관성이 매우 크며, IL-6과 TNF- α 는 인슐린 저항성과 관련되어 있음으로써 adipokine과 밀접한 관계임을 확인할 수 있었다.

결론적으로, 폐경 후 기간이 짧은 건강한 여성에서 adiponectin은 증가하고, resistin은 감소하는 것으로 보아 심혈관 위험도 증가와 대사성 증후군의 발현에 adipokine의 변화가 일차적으로 기여하지 않는다.

또한 폐경 여성의 경구 호르몬의 단기 치료는 adipokine에 영향을 미치지 않으며, hs-CRP의 inflammatory marker가 증가하지만, homocysteine의 감소, 인슐린 저항성의 감소, 지질대사는 개선됨을 확인하였다.

향후 폐경 후 기간에 따른 adipokine 변화의 차이와 장기간의 호르몬 치료가 미치는 영향에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 51-9.
2. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin*

- Lipidol 2002; 13: 241-5.
3. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to Clq, produced excessively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
 4. Kihara S, Arita Y, Ouchi N, Maeda K, Masahiko T, Yamashita S. A novel adipocyte-derived factor, adiponectin, inhibits growth of vascular smooth muscle cell. Eight International Congress on Obesity. Paris, France. *Int J Obes* 1998; 22(3 Suppl): 1.
 5. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 20: 1595-9.
 6. Kwon K, Jung SH, Choi CH, Park SH. Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin in healthy premenopausal women. *Int J Cardio* 2005; 101: 385-90.
 7. Giannopoulou I, Fernhall B, Cargart R, Weinstock RS, Baynard T, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Met Clin Exp* 2005; 54: 866-75.
 8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
 9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.
 10. Ouchi N, Khaha S, Arita Y, Meada K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein, adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-6.
 11. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 134-41.
 12. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2854-64.
 13. 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.
 14. Lemieux S, Prud'Homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 685-93.
 15. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormone and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-52.
 16. Missos ML, Jang C, Adams J, Tran J, Murata Y, et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition. *Maturitas* 2005; 51: 299-306.
 17. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Wile WC, Speizer FE, Syamfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933.
 18. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
 19. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. 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.
20. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel Adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
 21. Nishizawa H, Shomomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
 22. Cnop M, Havel J, Utzscheider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2004; 46: 459-69.
 23. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretary protein adiponectin. *Diabetes* 2003; 52: 268-76.
 24. Gui Y, Silha GY, Murphy LJ, Sexual dimorphism and regulation of resistin, adiponectin, and leptin expression in the mouse. *Obes RES* 2004; 12: 1481-91.
 25. Jurimae J, Rembel K, Jurimae T, Rehand M. Adiponectin is associated with bone mineral density in perimenopausal women. *Horm Metab Res* 2005; 37: 297-302.
 26. Piche ME, Lemieux S, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 92-7.
 27. Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-4.
 28. Milewicz A, Zatonska K, Demissie M, Jedrzejuk D, Dunajska K, et al. Serum adiponectin concentration and cardiovascular risk factors in climacteric women. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(2): 68-73.
 29. Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2002; 52: 942-7.
 30. Gavrla A, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but nor directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4823-31.
 31. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-71.
 32. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 1045-50.
 33. Lakoski SG, Herrington DM. Effects of hormone therapy on C-reactive protein and IL-6 in postmenopausal women: a review article. *Climacteric* 2005; 8: 317-26.
 34. Vitale C, Gebara O, Mercure G, Wajngarten M, Silvestri A, Rossini P, et al. Value of C-reactive protein levels and IL-6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. *Matritas* 2005; 50: 239-46.
 35. Sumono H, Takahashi T, Itoh T, Kusaka K, Yamakawa J, et al. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Int Med Res* 2004; 32: 639-45.
 36. Sieminska L, Wojciechowska C, Niedziolka D, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, et al. Effects of postmenopause and hormone replacement therapy on serum adiponectin levels. *Metab Clin Experim* 2005; 54: 1610-4.
 37. Im JA, Lee JW, Lee HR, Lee DC. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. 2005; Sep 28.
 38. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.

- C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction and cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
39. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26: 1745-51.
40. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 301: 1045-50.
41. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96: 1723-32.
42. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion Lipidol* 2003; 14: 561-6.

= 국문초록 =

목 적: 최근 지방조직에서 분비되는 adipo(cyto)kine은 비만, 당뇨, 관상동맥 질환과 같은 대사성 및 혈관 질환의 병인에 중요한 역할을 하는 인자로 활발히 연구되고 있다. 폐경 후 여성은 지방조직의 재분포가 일어나며, 인슐린 저항성, 고혈압, 고지혈증과 같은 대사성 증후군과 심혈관 질환의 위험도가 증가한다. 이러한 폐경 여성의 변화에 adipokine이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 따라서, 본 연구는 폐경 후 adipokine의 변화와 이에 여성 호르몬 대체 치료가 미치는 영향을 알아보고, adipokine 변화와 inflammatory marker의 상호관계를 알아보고자 하였다.

연구방법: 36명의 폐경 전 여성과 33명의 건강한 폐경 여성을 대상으로 하였으며, 폐경 여성 중 27명은 6개월간 호르몬 치료를 시행하였다. 각각 체질량지수, 허리엉덩이 둘레비 및 혈압을 측정 하였으며, 지질대사인자 (lipid profile), 공복 혈당, 인슐린, hs-CRP, IL-6, TNF- α , adiponectin, resistin 을 측정하였으며, 인슐린 저항성은 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index로 계산하여 평가하였다.

결 과: 폐경 전 여성과 비교할 때 폐경 여성에서 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 공복 혈당 (각각 169.39 ± 30.04 vs. 197.55 ± 35.37 mg/dL, 53.94 ± 10.54 vs. 59.99 ± 11.55 mg/dL, 4.75 ± 0.36 vs. 5.04 ± 0.46 mmol/L, $P < 0.05$)이 유의하게 높았으나, HOMA-IR index는 유의한 차이를 보이지 않았다. Adiponectin은 폐경 여성에서 유의하게 증가되어있는 반면 (4.56 ± 2.42 vs. 7.76 ± 4.99 μ g/mL, $P < 0.05$), resistin, hs-CRP, TNF- α , IL-6는 유의한 차이를 보이지 않았다. 다변량 회귀 분석하였을 때, hs-CRP 는 체질량지수와 양의 상관관계를 나타내었으며, adiponectin은 연령과 양의 상관관계, 체질량지수와 음의 상관관계를 나타내었고, TNF- α 는 공복 혈당과, IL-6는 HOMA-IR과 유의한 양의 상관 관계를 나타내었다. 호르몬 치료 6개월 후 hs-CRP는 치료 후 유의한 증가를 보였으나 (0.51 ± 0.30 vs. 1.22 ± 1.52 mg/L, $P < 0.05$), adiponectin, resistin, TNF- α , IL-6는 유의한 차이를 보이지 않았다.

결 론: 결론적으로, 건강한 여성에서 폐경 후 adipokine의 변화가 심혈관 질환 위험도와 대사성 증후군의 발현에 일차적인 원인이 되지 않으며, 폐경 여성의 경우 호르몬 단기 치료는 hs-CRP 는 증가시키지만 adipokine에 영향을 미치지 않는다.

중심단어: 폐경, 호르몬 치료, Adipokines, Inflammatory marker