

Effect of hormone therapy on metabolic risk factors

주 종 길
부산의대

서 론

대사증후군은 심혈관 질환이나 당뇨병의 발생과 연관된 위험인자들, 즉, 비만, 이상지질혈증, 고혈압, 고혈당 등이 함께 나타나는 경우를 말하는데, 동맥경화와 관련된 심혈관 질환 및 이에 따른 사망과 밀접한 관련이 있다. 폐경여성에서 사망의 가장 큰 원인이 심혈관 질환이기 때문에 대사증후군을 진단하고 적절히 관리하는데 많은 관심이 집중되고 있다. 폐경은 그 자체로 대사증후군의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있어¹⁻³⁾, 폐경기 호르몬 치료가 대사증후군의 위험을 감소시킬 것으로 생각되었으나, WHI study에서는 이러한 결과가 도출되지 못했으며, 상반된 결과를 보고하는 연구들도 있어 명확히 결론을 내리기 힘들다. 이에 본 연재에서는 폐경과 대사증후군, 호르몬 치료와 대사증후군의 관계에 대하여 간략히 살펴보고자 한다.

본 론

1. 대사증후군

대사증후군은 별개의 질환으로 생각되는 여러 질환들이 함께 발생하는 경우로, 중심성 비만, 인슐린 저항성(insulin resistance, IR), 이상지질혈증(dyslipidemia, triglycerides, LDL cholesterol의 증가, HDL-C의 감소), 고혈압 등으로 구성된다. 진단 기준은 다양하게 제시되고 있는데, 비교적 최근에 발표된 기준은 표 1과 같으며, 다섯 가지 구성요소 중 3가지 이상을 만족하는 경우이나, 이에 대해서도 인종에 따른 복부 둘레에 대해서는 의견이 다양하여 80cm 또는 85cm 등의 의견이 있다 (Table 1)^{4,5)}

Table 1. Criteria for the diagnosis of metabolic syndrome.

Criteria
Waist circumference > 80 cm/85cm
HDL-C < 50 mg/dl
Triglycerides > 150 mg/dl
BP > 130/ > 85mmHg
FBS ≥ 100 mg/dl

대사증후군은 관상동맥질환이 3.77배 증가하고 심혈관 질환에 의한 사망이 3.55배 증가하는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

대사증후군의 유병율은 연구마다 다양한데, 그것은 최근까지 대사증후군의 진단 기준이 여러 기관에서 다양하게 제시되었기 때문으로 생각해 볼 수 있다. Roos 등은 폐경 유무에 관계없이 15.4%로 보고하고 있으며, NCEP-ATP III를 기준으로 한국인을 대상으로 한 연구에서는 폐경 전 여성에서 13.0%, 폐경 후 여성을 대상으로는 2005년 자료를 바탕으로 31.2%의 유병율이 보고되고 있다⁷⁻⁹⁾.

2. 폐경과 대사증후군 위험인자

1) Lipids

많은 연구들에서 폐경에 따라 total cholesterol, LDL-C, lipoprotein(a) 의 증가와 HDL-C의 감소를 보고하고 있다¹⁰⁾. 이러한 lipid의 변화는 주로 폐경이행기에 일어나는 복부 지방의 증가, 특히 내장 지방의 증가와 관련이 있다.

2) Blood pressure

혈압과 폐경의 관계에 대해서는 여전히 논란이 많다. 이는 혈압에 영향을 미치는 인자들이 매우 다양하며 이를 배제하고 단순히 폐경과 혈압의 관계만을 파악하기가 어렵기 때문이다. 여성에서 혈압은 폐경 전에는 같은 연령의 남성에 비해 낮으나, 폐경 이후에 증가를 보이며, 조기에 폐경이 되거나, 폐경 후 기간이 긴 경우, 저에스트로겐혈증을 보이는 여성에서 고혈압 발생의 위험이 증가한다는 보고가 있다¹¹⁻¹²⁾. 그러나 연령과 비만, arterial stiffening, IR 변화 등의 위험인자들을 고려할 때, 폐경에 따른 호르몬 변화와 혈압의 변화를 직접적으로 판단하기는 쉽지 않다. SWAN study에 기반한 follow-up study에서는 수축기, 이완기 혈압 모두 연령의 증가와 관계가 있으며, 폐경 시기와 무관한 것으로 보고하고 있다¹³⁾.

3) Glucose, insulin & diabetes

현재까지의 자료들은 폐경이 glucose나 insulin level, 2형 당뇨병의 발생과 무관한 것으로 보고하고 있다. Melbourne Midlife Health project의 결과에 따르면, 폐경 전, 폐경 이행기, 폐경기에서 공복 혈당과 insulin level은 차이가 없으며, 5년 후에 아직 폐경 전인 여성에서도 차이를 보이지 않았다. Insulin의 증가는 연령과는 무관하며, BMI의 증가와 관련이 있는 것으로 알려지고 있다¹⁴⁾.

4) Body weight

체중은 정상이거나 과체중인 사람 모두에서 연령증가에 따라 증가한다. 폐경이행기를 포함한 3년간 2.5kg의 체중증가가 관찰되는 것으로 보고되고 있으나, 이는 동일 연령의 폐경 전 여성에서의 체중증가와 유사한 것으로 보인다. 이와는 별도로 폐경은 내장지방 및 허리둘레를 증가시키는데 연령과 무관하게 독립적인 요소로 작용하는 것으로 여겨진다. Lovejoy등은 4년의 차이를 두고 CT를 이용해 시행한 연구에서 연령 증가는 폐경 유무와 무관하게 피하지방을 증가시킨다고 보고하고 있으며, 반면에 내장지방과 총 지방량은 폐경 후 여성에서만 증가하였다고 보고하고 있다¹⁵⁾. 이처럼 폐경 후 체중의 증가는 연령을 고려하였을 때, 큰 의미는 없는 것으로 생각되며, fat redistribution에 관여할 것으로 생각된다.

5) 대사증후군

폐경이 대사증후군의 증가와 관련이 있을 것으로 생각되나, 연령의 증가가 더 중요한 유병률 상승의 원인으로 생각된다. 폐경이행기를 기점으로 여러 대사증후군 구성요소들의 변화는 fig. 1과 같다.

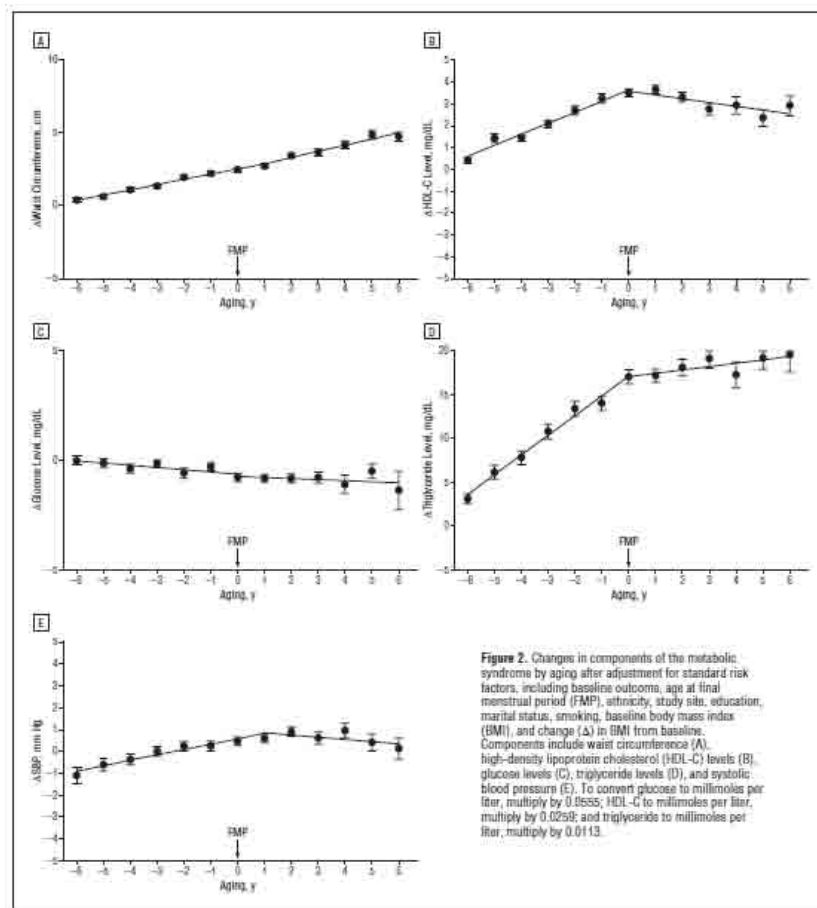


Fig. 1. Changes in components of the metabolic syndrome by aging after adjustment for standard risk factors, including baseline outcome, age at final menstrual period (FMP), ethnicity, study site, education, marital status, smoking, baseline body mass index (BMI), and change (Δ) in BMI from baseline¹⁶⁾.

이와 같이 연령이 주요한 요소이나, 폐경기의 여러 변화도 대사증후군 증가의 원인으로 받아들여지고 있다. SWAN cohort에서는 폐경 전후 각각 6년 동안 대사증후군이 증가하였으며, 이는 연령이나 다른 심혈관 질환 위험인자와 무관한 것으로 밝히고 있는데 앞서 언급한 바와 같이 폐경은 glucose나 insulin level에는 영향이 없기 때문에 이외의 다른 인자들의 변화가 대사증후군 증가의 원인으로 작용할 것으로 생각된다. 호르몬 변화와 관련해서 estradiol이나 total testosterone의 변화와는 무관하며, bioavailable testosterone이나 SHBG의 증가가 위험도 증가와 관련이 있었다¹⁶⁾. SWAN cohort에 대한 추가적인 분석에서는 상대적인 androgen 과다, 즉 testosterone/estradiol ratio의 증가가 대사증후군 발생과 관련이 있다고 하였다¹⁷⁾. 이는 androgen의 IR에 대한 부정적인 영향을 고려할 때, 대사증후군 유병율 증가 기전으로 생각해 볼 수 있으나, 앞으로 더 연구가 필요할 것이다.

3. 대사증후군 위험인자와 호르몬 치료

대사증후군 위험인자의 호르몬 치료에 따른 변화는 분석이 쉽지 않다. 각 연구들이 인종, 연령의 차이, 복용한 호르몬 제제의 종류, 사용기간 등이 모두 다양하기 때문이다. Meta 분석으로 비교적 최근에 시행된 2006년 Salpeter 등의 연구를 중심으로 호르몬 치료와 대사증후군 위험인자 간의 관계를 살펴보고자 한다¹⁸⁾.

1) Weight gain & fat mass

일반적으로 호르몬 치료를 받는 여성들이 호르몬 복용에 따라 체중이 증가한다고 여기고 있으나, 실제로 호르몬 치료의 영향을 밝히는 것은 쉽지 않다. 많은 연구들이 있으나, 다양한 약제와 복용기간 등의 변수를 온전히 통제할 수 없기 때문이다. 2006년의 meta 분석에서는 호르몬 치료에 따라 abdominal fat 은 6.8% 감소하나, waist circumference의 변화는 미미한 것으로 보고되고 있다.

2) Insulin resistance

IR과 호르몬 치료의 관계에 대해서도 많은 연구들이 상반된 결과를 보이고 있다. 인종적 차이, 호르몬 제제, 복용 기간, IR 측정법 등이 각기 달라 논란의 여지가 있으나 2006년의 meta 분석에 의하면 호르몬 치료는 insulin sensitivity를 개선하여 IR에 긍정적인 효과를 보이는 것으로 생각된다. 호르몬 치료에 따른 IR의 감소는 12.9%였다. 이는 주로 estrogen의 영향이며, progestin이 추가된 경우에는 효과가 감소되는 것으로 생각된다 (fig. 2).

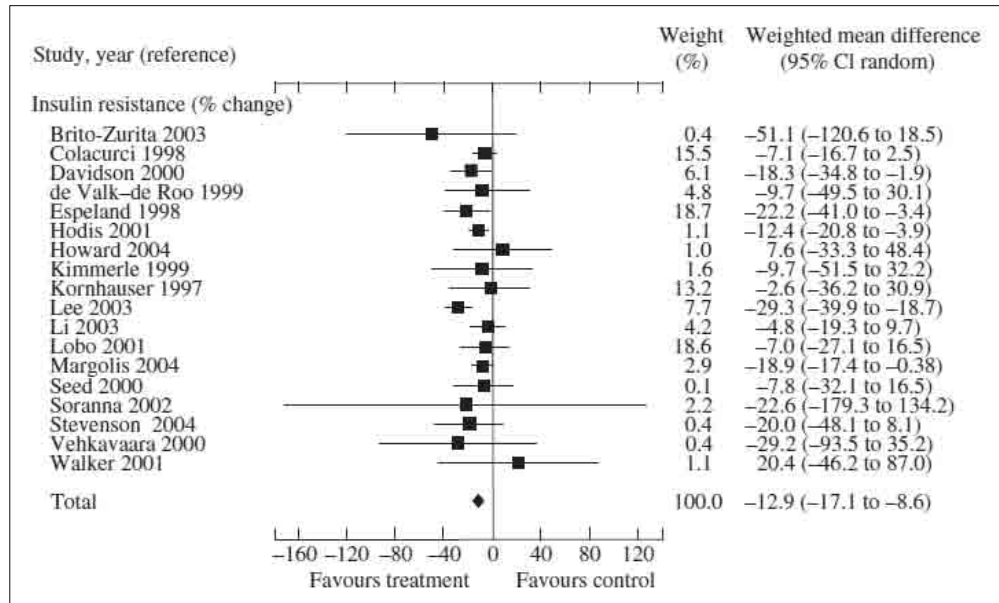


Fig. 2. Effect of hormone-replacement therapy on calculated insulin resistance in women without diabetes (% change)¹⁸⁾.

3) Lipid & blood pressure

호르몬 치료는 HDL-C를 증가시키며, LDL-C, LDL/HDL ratio, lipoprotein(a)를 감소시키나 TG에는 영향이 없는 것으로 알려지고 있다. LDL/HDL ratio는 경구제제에서는 -17.4%, 경피제제에서는 -8.4%의 변화를 보이며, estrogen 단독인 경우와 E-P 제제에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, TG는 경구제제에서는 6.0% 증가, 경피제제에서는 6.5% 감소로 분석되었다¹⁸⁾.

혈압과 관련해서는 1.7%의 혈압 감소가 있으나, subgroup 분석에서는 conjugated estrogen에서는 2.2% 감소, 경피제, esterified estrogen에서는 유의한 차이가 없는 것으로 분석되었다.

4) Other factors

CRP는 호르몬 치료로 37.6%의 증가를 보였다. 경구제제에서 특히 많은 증가를 보이고(47%), 경피제제에서는 유의한 차이가 없었다 (2.0%). Estrogen 단독에서 더 많이 증가되며, 고용량에서 증가가 심한 것으로 보인다.

PAI-1과 fibrinogen은 호르몬 치료로 각각 -25.1%, -5.5%의 변화를 보이며, protein C, S는 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

5) 한국여성에서 대사증후군

한국여성에서 호르몬 치료에 따른 대사증후군의 변화에 대해 Kim 등의 2011년 보고에서는 대사증후군의 유병율은 22.1%였으며, 연령 증가에 따라 유병율의 증가가 확인되었다. 연령 등을 보정한 경우, 호르몬을 복용중이거나, 과거에 복용한 군에서 폐경 후 대사증후군의 위험이 감소되었으며, 특히 현재 호르몬 치료

를 받는 군에서는 abdominal obesity의 감소와 glucose 대사의 호전이 보였고, 과거에 호르몬 치료를 받았던 군에서는 abdominal obesity와 고혈압의 위험이 감소되는 것으로 나타났다¹⁹⁾.

6) 대사증후군을 가진 여성에서의 호르몬 치료의 영향

WHI 자료를 통해 대사증후군을 이미 가진 여성과 그렇지 않은 여성에서 호르몬 치료의 영향에 대한 연구에서는 대사증후군의 유무가 호르몬 치료에 따른 심혈관 질환의 위험도의 변화에 영향이 있는 것으로 밝혀졌다. 대사증후군을 가진 여성은 호르몬 치료에 따라 심혈관 질환의 위험도가 2.26배 증가하는데 비해, 대사증후군을 가지지 않은 여성은 호르몬 치료에서 심혈관 질환의 위험도가 0.97배로 나타나 호르몬 치료를 시작하기 전에 대사증후군과 같은 심혈관 질환의 위험도에 대한 평가를 시행할 것을 권유하고 있다²⁰⁾.

결론

폐경은 대사증후군의 위험인자들에 변화를 가져오며, 호르몬 치료는 대체적으로 위험인자들을 개선하는 효과를 가져와, 전반적으로 대사증후군의 발생을 감소시킬 수 있는 것으로 생각된다. 그러나 많은 연구들이 상이한 대상군과 다양한 호르몬 제제를 통해 이루어져, 일반적인 결론으로 받아들여지는 아직 이르다. 좀 더 구체적이고 세분화된 연구들, 즉, 대사증후군을 이미 가진 여성과 그렇지 않은 여성에서 호르몬 치료의 영향, 약제에 따른 차이, 투여 경로에 따른 차이, progestin의 역할 등이 앞으로 연구를 통해 규명되어야 할 것이다.

References

1. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
2. Kim HM, Park J, Ryu SY, et al. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care* 2007; 30: 701-6.
3. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1568-75.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
5. Lee SY, Park HS, Kim DJ, et al. Appropriate waist circumference cutoff points for central obesity in Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 72-80.
6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
7. Roos A, Bakker SJL, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic

- syndrome in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 491-6.
8. Jeon SK, Hong HR, Yi KW, et al. Relationship between metabolic syndrome and bone mineral density in middle-aged women. *J Korean Soc Menopause* 2010; 16: 142-7.
 9. Cho GJ, Park HT, Shin JH, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women : Korean National Health and Nutrition Survey 2005. *Menopause* 2009; 16; 998-1003.
 10. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
 11. Izumi Y, Matsumoto K, Ozawa Y, et al. Effect of age at menopause on blood pressure in postmenopause women. *Am J Hypertens* 2007; 20: 1045-50.
 12. Mercuro G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas* 2004; 47: 131-8.
 13. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2366-73.
 14. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, et al. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ;25 :646-51.
 15. Lovejoy AJ, Santoro N. Menopause and cardiovascular disease: endogenous reproductive hormone exposure affects risk factors. *Menopause Manage* 2007; 16: 21-5.
 16. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1568-75.
 17. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 189-207.
 18. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausalwomen. *Diabetes, Obesity Metabol* 2006; 8: 538-54.
 19. Kim SM, Kim SH, Lee JR, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women. *Climacteric* 2011; 14: 66-74.
 20. Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: A nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause* 2013; 20: 254-60.