

## 폐경기 여성에서 지속적 에스트로겐/프로제스테론 병합요법시 프로제스테론이 골밀도 및 지질대사에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 근 용

Estrogen Replacement Therapy Continuously Combined with Progesterone:  
Effect on Bone Mineral Density and Lipid Metabolism

Keun Yong Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

### ABSTRACT

A study in 51 healthy postmenopausal women was performed to assess the effect of estrogen replacement therapy continuously combined with progesterone for 6 months on bone mineral density and lipid metabolism.

Seventeen hysterectomized women were treated with conjugated estrogen(0.625mg/D), 33 nonhysterectomized women with conjugated estrogen(0.625mg/D) and medroxyprogesterone (2.5mg/D), and 1500mg/day calcium supplementation was given to all patients.

After 6 month-treatment, serum total cholesterol and LDL-cholesterol levels were reduced significantly ( $P<0.01$ ) between the two groups. But lumbar BMD and other lipid profiles were not changed significantly between the two groups. Our data suggest that continuously applied progesterone in combined hormone replacement therapy dose not annihilate the beneficial effects on bone mineral density and lipid metabolism induced by estrogen(J Kor Soc Endocrinol 10:411~417, 1995).

**Key Words:** Progesterone, Bone mineral density, Lipid metabolism.

### 서 론

호르몬 대치료법은 폐경기 여성에서 폐경기 증후군의 치료 및 골다공증의 예방목적으로 널리 사용되고 있으며, 또한 관상동맥 질환의 위험도를 낮추는 작용을 하는 것으로 알려져 있다[1~4].

반면에, 에스트로겐이 자궁내막암을 유발할 수 있어서 이를 방지하기 위해서는 1일 10mg의 프로제스테론을 매달 최소한 12일간 병용하여야 한다[5, 6]. 그러나 이와같이 주기적으로 투여되는 프로제스테론은 소퇴성 출혈을 유발하여 폐경기 여성에서 호르몬 대치료법을 기피하게 하는 요인으로 작용하는 것으로 알려져 있다[7]. 그러나 지속적 호르몬 병합요법은 3개월내지 6개

월 투여로 자궁내막의 위축을 초래하여 소퇴성 출혈을 없애 주는 장점을 가지고 있다[8].

에스트로겐은 폐경기 여성에서 골손실 방지 뿐만 아니라 콜레스테롤과 중성 지방산의 혈중 농도를 저하시키고 고비중 콜레스테롤의 혈중농도를 증가시켜 관상동맥의 발생을 낮추는 것으로 알려져 있으나, 프로제스테론은 지질대사에서 반대작용을 가지는 것으로 알려져 있다[9, 10]. 그러나 Jensen 등[11]과 Voetberg 등[12]은 프로제스테론이 지질대사에 미치는 영향은 경미하며 오히려 폐경기 여성에서 골손실을 억제하여 에스트로겐이 골대사에 미치는 영향을 상승시키는 것으로 보고하였다.

이에 저자는 호르몬 대치료법에서 프로제스테론 투여가 지질대사 및 골밀도에 미치는 영향을 알아보고자 이 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

51명의 폐경기 여성(평균 연령: 52.6세)을 대상으로 자궁절제술을 받은 군(n=18)과 그렇지 않은 군(n=33), 두 군으로 나누었으며 혈청 estradiol: 120pmol/L 미만, 혈청 FSH: 35IU/L 이상, 혈청 LH: 10IU/L 이상인 자를 연구대상으로 하였다.

연구대상 모두에게 1일 conjugated estrogen 0.625

mg과 칼슘 1,500mg을 투여하였으며, 자궁절제술을 받지 않은 군에서는 1일 2.5mg의 프로제스테론을 병용하였다.

이 연구 시작전에 호르몬제, 지질 강하제 및 지질 대사에 영향을 미치는 약제를 복용하고 있는 경우와 골대사에 영향을 미치는 약제를 복용중이거나 질환을 가진 경우도 연구 대상에서 제외하였다. 또한 연구 대상 모두에게 이 연구에 앞서 유방 촬영술을 시행하였다.

혈청 estradiol, LH, FSH 치는 immunometric assay (Luminescence, Amerlite, Amersham, Aylesbury, United Kingdom)로 측정하였고, 혈청 콜레스테롤과 고비중 콜레스테롤은 autoanalyser(EPX)로 측정하였고, 혈청 중성 지방산은 autoanalyser Chem-I으로 측정하였고 저비중 콜레스테롤은 Friedewald 식[13]으로 계산하였다.

Apo-A<sub>1</sub>과 Apo-B는 radioimmunodiffusion법(Beckman Instruments, CA)으로 측정하였다.

골밀도는 dual photon energy X-ray absorptiometry (Lunar, DPX)를 이용하여 요추부에서(제1요추에서 제4요추까지) 측정하였다.

연구대상 모두에서 상기 검사 방법들을 치료전, 치료 6개월 후에 각각 측정하였다.

통계처리는 Wilcoxon signed rank-test와 Wilcoxon two-sample test를 이용하였으며 유의수준은 0.05로 하

Table 1. Baseline Characteristics of the Two Groups

	Hysterectomized group(n=17)	Nonhysterectomized group(n=33)
Age(yrs)	51.9 ± 5.1	52.5 ± 4.9
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	22.5 ± 1.2	23.4 ± 1.8
Diastolic BP(mmHg)	80 ± 6	81 ± 9
Lumbar(L1-L4) BMD(g/cm <sup>2</sup> )	0.96 ± 0.13	1.05 ± 0.16
Serum Lipid Profile		
Cholesterol(mmol/L)	5.1 ± 0.6	5.4 ± 0.8
Triglyceride(mmol/L)	1.0 ± 0.4	1.2 ± 0.5
LDL-Cholesterol(mmol/L)	2.9 ± 0.7	3.1 ± 0.8
HDL-Cholesterol(mmol/L)	1.5 ± 0.3	1.3 ± 0.2
Apo-A <sub>1</sub> (g/L)	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.2
Apo-B(g/L)	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.3

Values are expressed as mean±SD

Wilcoxon 2-sample test between the two groups: not significant

였다.

## 결 과

호르몬 대치료법 시작전 두군에서 연령, Body mass index, 확장기 혈압, 골밀도, Lipid profile은 유의한 차이가 없었다(Table 1).

6개월 호르몬 대치료법 시행후 두군에서 비교한 골밀도 및 혈청 lipid profile의 결과는 다음과 같다.

1) 골밀도는 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $0.96 \pm 0.13$  g/cm<sup>2</sup>,  $0.97 \pm 0.21$  g/cm<sup>2</sup>에서  $1.05 \pm 0.16$  g/cm<sup>2</sup>,  $1.09 \pm$

$0.18$  g/cm<sup>2</sup>로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ )(Fig. 1).

2) 혈청 콜레스테롤은 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $5.1 \pm 0.6$  mmol/L,  $5.4 \pm 0.8$  mmol/L에서  $4.6 \pm 0.7$  mmol/L,  $5.0 \pm 0.9$  mmol/L로 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다( $p < 0.01$ )(Fig. 2).

3) 혈청 중성 지방산은 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $1.0 \pm 0.4$  mmol/L,  $1.2 \pm 0.5$  mmol/L에서  $0.9 \pm 0.6$  mmol/L,  $1.3 \pm 0.4$  mmol/L로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ )(Fig. 3).

4) 혈청 저비중 콜레스테롤은 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $2.9 \pm 0.7$  mmol/L,  $3.1 \pm 0.8$  mmol/L에서  $2.5 \pm 0.8$  mmol/L,  $2.8 \pm 0.5$  mmol/L로 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다( $p < 0.01$ )(Fig. 4).

5) 혈청 고비중 콜레스테롤은 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $1.5 \pm 0.3$  mmol/L,  $1.3 \pm 0.2$  mmol/L에서  $1.5 \pm 0.2$  mmol/L,  $1.4 \pm 0.1$  mmol/L로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ )(Fig. 5).

6) 혈청 Apo-A<sub>1</sub>은 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $1.4 \pm 0.4$  g/L,  $1.4 \pm 0.2$  g/L에서  $1.5 \pm 0.3$  g/L,  $1.4 \pm 0.9$  g/L로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p >$

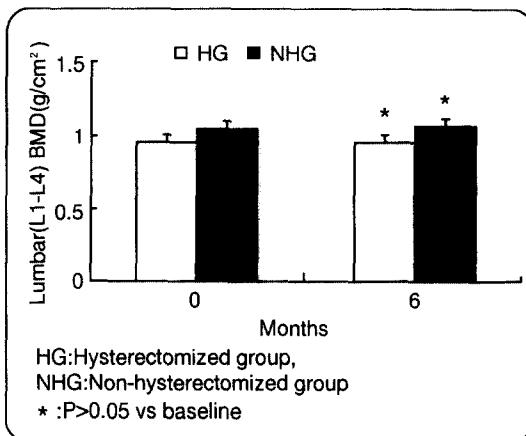


Fig. 1. Changes in lumbar(L1-L4) BMD after 6 months of treatment between the two groups.

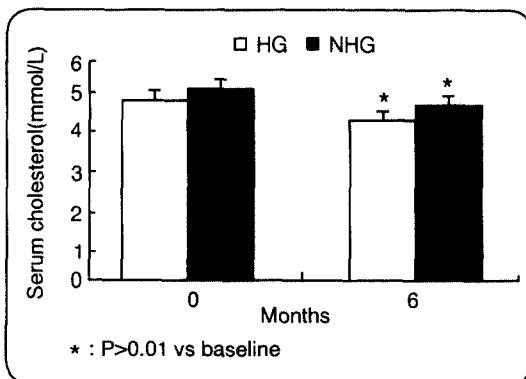


Fig. 2. Changes in serum cholesterol levels after 6 months of treatment between the two groups.

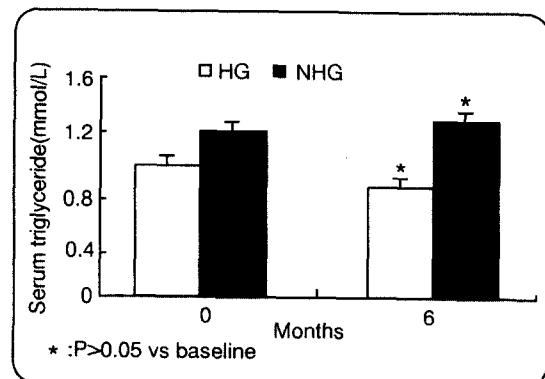


Fig. 3. Changes in serum triglyceride levels after 6 months of treatment between the two groups.

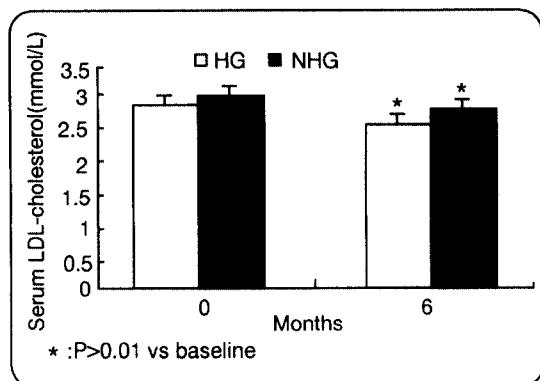


Fig. 4. Changes in serum LDL-cholesterol levels after 6 months of treatment between the two groups.

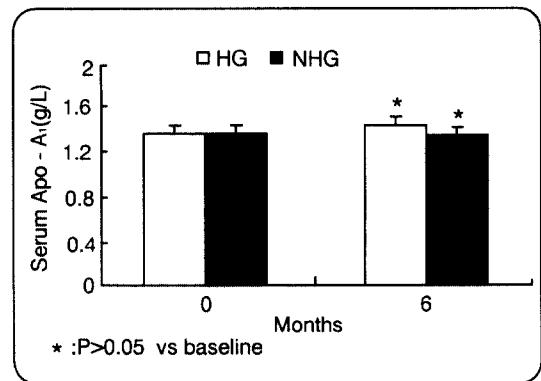


Fig. 6. Changes in serum Apo A1 levels after 6 months of treatment between the two groups.

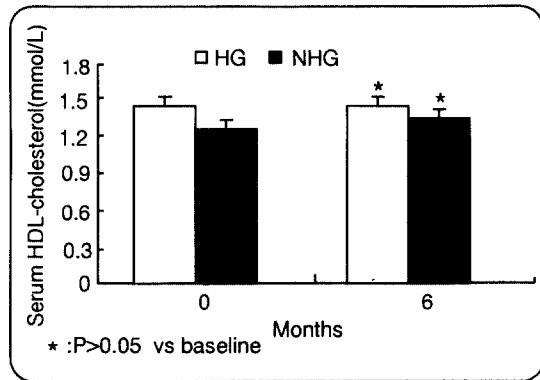


Fig. 5. Changes in serum HDL-cholesterol levels after 6 months of treatment between the two groups.

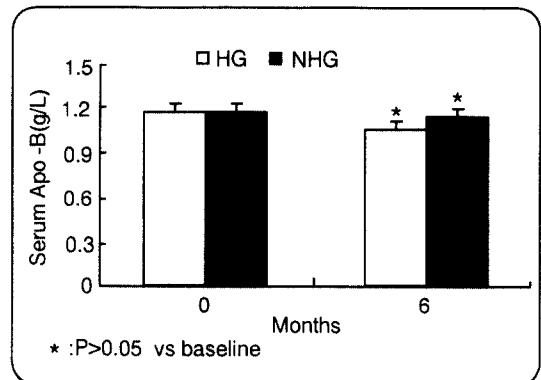


Fig. 7. Changes in serum Apo B levels after 6 months of treatment between the two groups.

0.05)(Fig. 6).

7) 혈청 Apo-B는 자궁절제술을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 치료 전과 치료 6개월 후에 각각  $1.2 \pm 0.1\text{g/L}$ ,  $1.2 \pm 0.3\text{g/L}$ 에서  $1.1 \pm 0.4\text{g/L}$ ,  $1.2 \pm 0.2\text{g/L}$ 로 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ) (Fig. 7).

## 고 찰

호르몬 대치료법은 폐경기 여성에서 저비중 콜레스테롤을 감소시키고 관상동맥 질환을 약 50% 정도 감소시키는 것으로 알려져 있다[14~16]. 이와 같이 관상동맥 질환의 위험도를 낮추는 것은 에스트로겐이 혈관 확

장과 혈류를 개선시키고, 혈청 고비중 콜레스테롤치를 상승시키기 때문으로 알려져 있다[17,18].

폐경기 여성에서 에스트로겐 단독 투여는 자궁내막암 유발의 높은 위험도를 가지므로 이를 방지하기 위해서는 프로제테론 제제의 병용이 불가피하다[19]. 그러나 프로제스테론은 저비중 콜레스테롤을 상승시키고 고비중 콜레스테롤을 감소시켜 에스트로겐의 지방과 지단백 개선효과를 감소시키는 작용을 가진다[20, 21]. 따라서 자궁절제술을 받지 않은 폐경기 여성에서는 에스트로겐의 단독투여에 의한 효과보다는 에스트로겐과 프로제스테론 제제의 병합투여가 지질대사에 미치는 영향을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

Christiansen 등[22]은 65명의 폐경기 여성을 대상으

로 estradiol valerate와 cyproterone acetate 병합요법이 혈청 lipid와 lipoprotein profile에 미치는 영향을 연구한 결과 호르몬 대치료법을 시행한 환자군에서 혈청 총 콜레스테롤과 저비중 콜레스테롤이 placebo군보다 유의하게 감소하였으나 혈청 중성 지방산과 고비중 콜레스테롤은 두군에서 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 또한 Margo 등[23]은 고콜레스테롤혈증을 가진 32명의 폐경기 여성을 대상으로 conjugated estrogen과 medroxy progesterone을 지속적 병합요법으로 3개월간 투여후 혈청 저비중 콜레스테롤은 유의하게 감소되었고 혈청 고비중 콜레스테롤은 유의하게 증가되었다고 보고하였다.

저자의 연구에서는 conjugated estrogen과 medroxyprogesterone으로 지속적 병합요법을 6개월간 시행하여 혈청 총콜레스테롤과 저비중 콜레스테롤은 통계학적으로 유의한 감소( $p<0.01$ )를 보여 Christiansen 등 [22]과 Margo 등[23]과 같은 결과를 보였고, 혈청 고비중 콜레스테롤과 혈청 중성 지방산은 저자의 연구에서 두군에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보지 못하여 Christiansen 등[23]의 연구 결과와 유사하였다. 또한 Tikkannen 등[24]은 estradiol과 levonorgestrel 병합요법을 시행한 결과 고비중 콜레스테롤의 현저한 저하를 보고하였는데 이는 HDL-2 subfraction의 저하로 기인된다고 하였다.

Voetberg 등[12]은 165명의 폐경기 여성을 대상으로 hydrogesterone의 투여 용량에 따라 네군으로 나누어 estradiol과 6개월간 지속적 병합요법을 시행한 결과 혈청 총 콜레스테롤과 혈청 저비중 콜레스테롤은 각군에서 통계학적으로 유의한 감소를 보여 저자의 연구 결과와 유사하였다.

또한 혈청 apolipoproteins은 Voetberg 등[12]의 결과에서는 1일 hydrogesterone 15mg을 사용한 군을 제외한 나머지 군에서는 통계학적으로 의미있는 감소를 보여 저자의 연구와 상이한 결과를 나타내었다.

에스트로겐과 병용하는 프로제스테론 제제는 저용량으로 자궁내막암의 발생을 예방하고, 미약하나 골손실을 감소시키며[25], 해면골에 대한 에스트로겐의 작용을 상승시킨다는 보고도 있다[26]. 반면에 Riis 등[27]은 프로제스테론이 골대사에 어떤 영향도 미치지 않는

다고 보고하였다. 저자의 연구에서는 두군에서 치료 6개월후 측정한 골밀도에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 프로제스테론이 골대사에 미치는 영향에 대해서는 많은 추시가 필요할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 볼 때 지속적 호르몬 병합요법에 사용되는 프로제스테론은 에스트로겐이 골밀도 및 지질대사에 미치는 영향을 상쇄시키지 않는 것으로 생각된다.

## 요 약

51명의 폐경기 여성(평균연령: 52.6세)을 대상으로 자궁절제술을 받은 군( $n=18$ )과 그렇지 않은 군( $n=33$ ), 두군으로 나누어 연구대상 모두에게 1일 conjugated estrogen 0.625mg과 칼슘 1,500mg을 투여하였고, 자궁절제술을 받지 않은 군에서는 1일 2.5mg의 medroxyprogesterone을 병용하여 프로제스테론 투여가 지질대사 및 골밀도에 미치는 영향을 알아 보고자 이 연구를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 골밀도는 치료 6개월 후 두군에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

2) 혈청 콜레스테롤과 저비중 콜레스테롤은 두군에서 모두 치료 6개월 후 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다( $p<0.01$ )

3) 혈청 중성지방산, 고비중 콜레스테롤, apolipoproteins은 두군에서 각각 치료 6개월 후 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

이상의 결과로 볼 때 지속적 호르몬 병합요법에 사용되는 프로제스테론은 골밀도 및 지질대사에 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

- Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C: *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis*. Am J Med 94:646-650, 1993
- Nabulsi AA, Folsom AR, White A: *Association of hormone-replacement therapy with various*

- cardiovascular risk factors in postmenopausal Women. NEJM 328:1069-1075, 1993
3. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D: A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. Arch Intern Med 53:1421-1427, 1993
  4. Walsh BW, Schitt I, Rosner B: Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. NEJM 325:1196-1204, 1991
  5. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, Van Belle G: Risk of endometrial cancer. Lancet 2:274-277, 1991
  6. Lane G, Siddle NC, Ryder TA: Effects of dydrogesterone on the oestrogenized postmenopausal endometrium. Br J Obstet Gynaecol 93:55-62, 1986
  7. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J, Hendrix JW: Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. Obstet Gynecol 17:39-43, 1988.
  8. Krausis RM, Burkman RJ Jr: The metabolic impact of oral contraceptives. J Clin Endocrinol Metab 53:1123-1132, 1981.
  9. Sullivan JM, Zwaag MRV, Lemp GF: Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. Ann Int Med 108: 358-363, 1988.
  10. Lobo RA: Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 73:925-930, 1991
  11. Jensen JB, Riis J, Strom V: Long-term and withdrawal effects of two different estrogen-progestogen combination on lipid and lipoprotein profiles in post-menopausal women. Maturitas 11: 117-128, 1989
  12. Voetberg GA, Netelenbos JC, Kenemans P, Van de Weijer PHM: Estrogen replacement therapy continuously combined with four different dosages of dydrogesterone: Effect on calcium and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 79: 1465-1469, 1994
  13. Mulder K, Van Leeuwen C, Schouten JA: An evaluation of three commercial methods for the determination of LDL-cholesterol. Clin Chim Acta 143: 29-35, 1984
  14. Wren BG: The effect of estrogen on the female cardiovascular system. Med J Aust 157:204-208, 1992
  15. Barrett-Connor E, Bush TL: Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 265:1861-1867, 1991
  16. Stampfer M: Estrogen replacement therapy in coronary heart disease. Prev Med 20:47-63, 1991
  17. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS: Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. Circulation 81:1680-1687, 1990
  18. Jensen J: Lipid and lipoprotein profiles in postmenopausal women: Effects of combined hormone replacement therapy. Dan Med Bull 39: 64-80, 1992
  19. Grady D, Rubin SM, Petitti DB: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Int Med 117:1016-1037, 1992
  20. Hirvonen e, Malkonen M, Manninen, Manninen V: Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. NEJM 304: 560-563, 1981
  21. Knopp RH, Walden CE, Wahl PW: Oral contraceptive and postmenopausal estrogen effects on lipoprotein triglycerides and cholesterol in an adult female population: Relationships to estrogen and progestin potency. J Clin Endocrinol Metab 53:1123-1132, 1981
  22. Christiansen C: Cyproterone acetate in hormone replacement therapy. Dan Med Bull 37:1-8, 1992
  23. Margo AD: Effects of continuous combined

— 박근용: 에스트로겐/프로제스테론 병합요법시 프로제스테론이 골밀도 —

- hormone replacement therapy on lipid levels in hypercholesterolemic postmenopausal women.*  
NEJM 29:29-35, 1995
24. Tikkanen MJ, Nikkila MJE, Kuusi T: *high density lipoprotein-2 and hepatic lipase: Reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel.* J Clin Endocrinol Metab 54:1113-1117, 1982
25. Lindsay R, Hart DM, Purdie P, Ferguson MH, Clark AC, Kraszewski A: *Comparative effects of estrogen and progestogen on bone loss in post-*
- menopausal women.* Clin Sci Mol Med 54:193-195, 1978
26. Gallagher JC, Kable WJ, Goldgar D: *Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: Comparison with estrogen.* AM J Med 90: 171-178, 1991
27. Riis BJ, Thomsen K, Strøm V, Christiansen C: *The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss.* Am J Obstet Gynecol 156:61-65, 1987