

난소절제 랫트에서 에스트로겐 저하가 알코올 대사에 미치는 영향

장보윤 · 김성연[#]

원광대학교 약학대학

(Received October 21, 2010; Revised November 25, 2010; Accepted November 30, 2010)

The Effect of Estrogen Deficiency on Ethanol Metabolism in Ovariectomized Rats

Bo Yoon Chang and Sung Yeon Kim[#]

College of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Research and Development, Wonkwang University, Iksan 570-749, Korea

Abstract — This study was designed to examine the effect of estrogen deficiency on the metabolism of ethanol in ovariectomized rats. Female rats were assigned to an ovariectomy (OVX) and a sham (SHAM) surgery group. Gain body weight was greater in increased in OVX group and especially uterus weight significantly decrease depending on the concentration of estrogen after 3 month of ovariectomy. Ethanol at the tolerative dose (6 g/kg) was injected to rats by oral administration to measure the concentration of ethanol in blood. The area under the blood concentration time curve (AUC) was significantly lower in OVX group than SHAM group. The significant decrease in AUC in OVX group indicates that the estrogen deficiency leads to changes of the factors related to ethanol metabolism. Activity of hepatic alcohol dehydrogenase was not significantly influenced by the ovariectomy and also the ethanol elimination rate in vivo was not different. Cytochrome P450 isozymes did not show any changes except CYP 1A1 and 2E1. Level of hepatic glutathione in OVX group was higher after treatment of ethanol. Therefore the reduction of AUC appears not to be directly associated with the difference of ethanol metabolizing enzyme, but to be related with the physical factors like body weight.

Keywords □ estrogen deficiency, ethanol, metabolism

여성들의 교육수준이 향상되고 경제활동참여가 증가하면서 사회에서 여성들의 음주의 기회는 급속하게 증가하고 있다. 남성 음주율은 2003년부터 2008년까지 5년간 80.7%에서 82.7%로 거의 증가하지 않은 반면, 여성은 49.0%에서 55.3%로 2003년 대비 12.85%가 증가되었다.¹⁾ 이러한 여성 음주률의 증가는 젊은 여성에 국한되지 않으며 폐경기 여성 음주율 또한 1995년 47.65%에서 2008년 51.5%로 증가하고 있다.¹⁻³⁾ 현재 전체 여성 중 50세 이상의 여성인구가 30.1%를 차지하고 있으나, 평균수명의 연장으로 50세 이상 폐경기 여성의 음주율은 지속적으로 증가할 것으로 사료된다.¹⁾

음주를 통해 섭취된 알코올(alcohol)은 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH)에 의해 아세트알데히드(acetaldehyde)가 되고 다시 알데히드 탈수소효소(aldehyde dehydrogenase, ALDH)에 의해 산화되어 아세트산(acetic acid)으로 되

어 일부는 요나 CO₂로 배설된다. 또한, 알코올을 과량 혹은 만성으로 섭취할 경우에는 65% 이상이 microsomal ethanol oxidizing system(MEOS)에 의하여 대사된다.^{4,5)} 간에서 알코올의 대사는 알코올 탈수소효소, 알데히드 탈수소효소, MEOS의 활성에 영향을 주는 유전형, 성별, 체격, 체액 등 여러 가지 요인들에 의해서 조절되어질 수 있다.⁸⁾ 그중 성별에 의한 알코올 대사의 차이는 에스트로겐이라는 성호르몬의 차이에 의해서도 유발될 가능성이 있다.^{9,10)}

여성에서 잦은 알코올 섭취는 혈중 에스트로겐 농도를 높여 유방암을 유발시키고 월경주기 중 에스트로겐 분비가 왕성한 시기에는 알코올 대사 효소의 분비가 저하되어 이 시기의 알코올 섭취시 혈중 알코올 농도가 평소보다 높아진다는 연구도 있다.¹¹⁾ 하지만 에스트로겐의 변화가 알코올 대사에 미치는 영향에 대한 체계적인 연구는 미흡한 상황이다. 예를 들어 급격히 저하된 폐경여성과 가임기여성의 알코올 대사 비교연구는 드물고, 그 결과 역시 일치하고 있지 않다.¹²⁻¹⁴⁾ 본 연구는 난소절제 랫트를 이용하여 에스트로겐 분비저하가 알코올의 대사에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 063-850-6806 (팩스) 063-850-7309
(E-mail) sungykim@wonkwang.ac.kr

실험방법

실험재료

실험에 사용한 ethanol, 1-propanol, EDTA, Bradford reagent, NAD, Perchloric acid NADPH, 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid), Glutathione, Glutathione reductase 등은 Sigma Chemical Co.(USA)로부터 구입, Anti-Rat CYP 1A1, 2B1, 2C11, 2D1, 2E1, 3A1, 3A2는 Detroit R&D, Inc.(USA)로부터 구입하여 사용하였다.

실험동물 및 처치

실험동물은 (주)오리엔트에서 공급된 Sprague Dawley 계 6주령 암컷 흰쥐를 1주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 투입하였다. 난소 절제그룹(OVX)은 배측 절개법을 이용해 난소를 적출하고, 난소 비(非)절제그룹(SHAM)의 경우 난소는 적출하지 않고 난소절제와 같은 스트레스를 주고 다시 봉합하는 모의수술(Sham operation)을 시행하였다.

난소절제에 의한 체내 에스트로겐의 함량 변화와 알코올 대사 관련 효소의 활성, 단백질량의 변화 및 간내 glutathione의 함량 변화를 측정하기 위하여 난소적출 12주 후 혈액 및 간을 적출하여 실험을 수행하였다.

난소절제가 알코올 흡수, 분포, 대사 미치는 영향을 평가하기 위하여, 난소절제 후 12주가 지난 랫트를 ether로 마취시킨 후 경정맥에 Medical-Grade Tubing(SILASTIC® 0.25 in ID×0.47 in OD)으로 심장에 되도록 가까이 근접하여 깊숙히 cannulation 하였다. 이 cannule을 목 뒷부분으로 유도하여 고정시킨 후 수술 부위는 AUTOCLIP으로 봉합하였다. 각각의 쥐들은 metabolic cage에서 48시간 동안 안정화시켰으며, 수술 후 매일 heparin(20 unit/ml)으로 flushing하여 혈액 응고를 방지하였다. 안정화된 랫트에 12시간 절식 후 6 g/kg의 알코올 10 ml/kg의 용량으로 경구 투여하였다.

혈중 알코올 농도 및 혈중 농도-시간 곡선하면적 계산(AUC) 측정

혈중 알코올 농도측정은 Naresh의 방법¹³⁾을 변형하여 측정하였다. 알코올 투여 후 5, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 360, 및 540분에 경정맥 cannule을 통해 채혈한 혈액 100 µl을 filter disc가 깔려 있는 vial에 spreading 하였다. 고무마개로 밀폐하고 aluminium cap으로 sealing 한 후 고무마개를 통해서 내부 표준물질 1-propanol 25 µl을 첨가 후 실온에서 30분 이상 방치하여 시료중의 휘발성 성분들이 상온에서 평형에 이른 후 분석에 사용하였다. Gas tight syringe를 밀폐된 vial에 주입하여 상부의 기체를 500 µl 취하여 flame ionization detector(FID)를 장착한 Agilent 6890A model로 ethanol의 농도를 분석하였다. Carrier gas 로는 N₂(20 ml/min) H₂(30 ml/min), compressed air(300

ml/min), 컬럼은 Agilent GC Capillary column 25 M을 사용하였다. 컬럼온도는 110°C, 인젝터 온도는 130°C, 디텍터 온도는 150°C로 유지하였으며, 사용하기 전 컬럼 온도는 50°C 정도 높여서 질소 기체만 흘려보내면서 조건을 맞추었다. 분석의 결과는 내부 표준물질에 대한 ethanol peak area ratio로 산출하였다.

혈중 농도-시간 곡선하면적 계산(AUC) 측정

경구 투여한 알코올의 혈중 약물동태학적 거동을 평가하기 위해 혈중 농도-시간 곡선하면적(area under the curve; AUC)을 약물동태학적 지표로 하면적 0시간부터 마지막 시간까지 ethanol의 농도를 non-compartment analysis(WinNonlin, Pharsight, Mountain View, CA, USA)를 이용해, 시간대 농도곡선을 먼저 작성하고, AUC는 사다리꼴 면적계산 공식을 이용하여 최종 채혈시점까지의 값을 구하였다.

혈중 에스트로겐 농도 측정

난소절제 12주 후 복대동맥에서 혈액을 채취하여 실온에서 30분 방치후, 3000 rpm으로 원심분리하여 얻은 혈청을 실험에 사용하였다. 혈청에 estradiol-6 5ReadyPack primary시약(Simens, Inc., USA)을 반응후, Chemiluminescent Immunoassay 방법인 ADVIA Centaur(Simens, Inc., USA)를 이용하여 측정하였으며 위 실험은 (재)서울의과학연구소에 검사의뢰하여 수행되었다.

간 조직의 microsome 및 cytosol 분리

무게의 2배 용량의 Homogenizing buffer(1 mM EDTA, 50 mM Tris-HCl을 포함하는 0.154 M KCl, pH 7.4)을 가하여 Tissue grinder(Wheaton Millville, NJ, USA)을 homogenate (IKA®-WERKE)에 연결시켜 분쇄 시킨후, 4°C, 10,000 g로 23분간 원심분리후(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA. J2 rotor) 상등액을 취하여 4°C, 100,000 g로 65분간 초원심분리(Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA., 50 Ti rotor)하고, 여기서 얻은 상등액(Cytozol)은 dehydrogenase 활성측정에 사용되었다. Microsomal pellet은 buffer에 재분산하여 4°C, 100,000 g로 다시 65분간 초원심분리 하였다.¹⁴⁾ 이때 얻어진 microsomal pellet은 buffer로 homogenate하여 Cytochrom P450 분석까지 -80°C에서 보관하였다. Cytozol과 microsomal protein concentration의 측정은 Bovine serum albumin을 standard로 Bio-Rad Protein assay kit(Bio-rad, Hercules, CA, USA.)로 측정하였다.¹⁵⁾

Alcohol dehydrogenase(ADH) 활성 측정

Alcohol dehydrogenase의 활성은 Crow¹⁶⁾ 방법에 의해 측정하였다. 42 mM NAD⁺ 용액 0.2 ml, 0.15 M ethanol 용액 0.2 ml 과 cytozol 분획 20 ml를 넣고 0.5 M Tris-HCl buffer(pH 7.2)를 넣어 전체 반응액의 부피가 3 ml이 되게 하여, 최종 기질의 농도

는 10 mM Ethanol과 2.8 mM NAD⁺로 하였다. 반응액을 잘 섞은 후 340 nm에서 약 5분간 NAD⁺ 환원으로 나타나는 흡광도의 변화를 37°C에서 측정하였다. Alcohol dehydrogenase의 활성은 단위시간당 NAD⁺(mmole)의 환원량으로 나타내며, molar extinction coefficient 6.22 cm²/μmole 을 이용하여 계산하였다.

Cytochrom P450 동종효소 단백질 함량 측정

난소 절제 후 12주가 지난 랫트의 간에서 분리한 microsome에서 western blotting을 통해 Cytochrom P450 지표 중 1A1, 2B1, 2C11, 2D1, 2E1, 3A1, 3A2을 측정하였다. Mini-ProteanII system(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)을 이용해 membrane을 blocking한 뒤, Primary antibody와 Secondary antibody를 반응시키고 chemiluminescence kit를 이용해 발현량을 측정하였다. 실험결과는 Image J, 1.38e 프로그램을 이용하여 분석하였다.

간 Glutathione 함량 측정

Glutathione은 enzymatic recycling method를 사용하였다.¹⁷⁾ 급성 알콜 섭취한 암컷 랫트의 간 조직 2 g에 EDTA 2 mM이 함유된 1 M HClO₄ 용액을 5 ml 가하고 Polytron(IKA®-WERKE)으로 분쇄하여 20% homogenate를 만들었다. Homogenate를 5,000 rpm에서 5분간 원심분리한 후 상등액을 취해서 phosphate 완충액을 이용하여 glutathione 농도가 표준 검량선 농도범위 내에 들도록 희석한 후 총 glutathione 정량을 위한 검체로 사용하였다. Microcuvette에 0.3 mM NADPH 용액 0.7 ml, 6 mM DTNB 용액 0.1 ml에 검체 또는 glutathione 표준액 0.2 ml을 가해서 섞은 후 상온에서 4분간 방치하였다. 여기에 glutathione reductase(50 unit/ml)을 가해서 섞어준 후 412 nm에서 약 1분간 흡광도의 변화를 측정하여 기울기 변화를 구했다.

통계처리

실험결과는 각 군의 평균(mean)±표준편차(SD)로 표시하였으며, two tailed student's *t*-test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 따로 기술하지 않는 한 *p*<0.05인 경우 유의성 있는 차이가 있는 것으로 판정하였다.

실험결과

난소절제술에 의한 체중, 주요 장기 무게 및 혈중 에스트로겐 농도의 변화

전 실험기간에 걸쳐 난소 비절제 그룹(SHAM)과 난소 절제 그룹(OVX) 모두 체중의 증가가 관찰되었다. 각 그룹의 체중은 실험 시작 시 유의적인 차이가 없었으나, 난소절제 3주째부터 실험 종료일까지 OVX 그룹이 SHAM 그룹에 비해 현저한 체중의 증가가 관찰되었다. 난소절제 12 주 후 체중은 SHAM 그룹 310.3

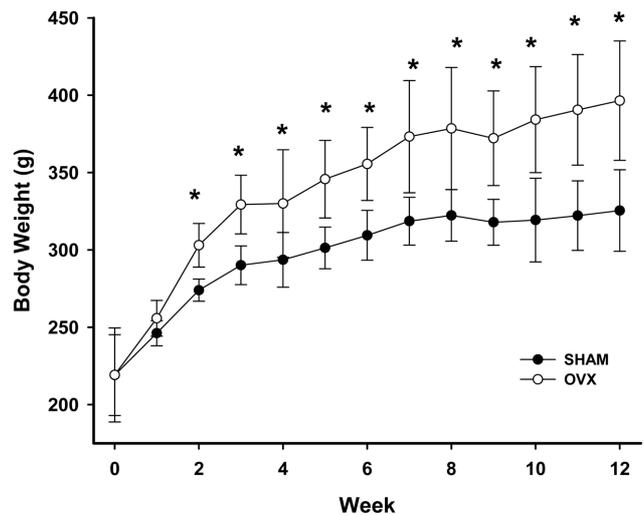


Fig. 1 – Body weight changes in OVX and SHAM group for 12 weeks. Values are presented as mean±standard deviation (SD). **p*<0.05 statistically significantly different from the SHAM group.

Table I – Effect of estrogen deficiency on the body weight, liver and uterus

Parameter	Operation	
	SHAM	OVX
Body weight (g)	310.3±27.16	380.8±17.76***
Liver weight (%)	2.99±0.28	3.26±0.34
Uterus weight (%)	0.221±0.034	0.027±0.003***

Values are presented as mean±standard deviation (SD). ****p*<0.001 statistically significantly different from the SHAM group.

Table II – Estrogen level in OVX and SHAM group

Group	Estrogen level (pg/ml)
SHAM	55.2±8.3
OVX	17.6±2.7***

Values are presented as mean±standard deviation (SD). ****p*<0.001 statistically significantly different from the SHAM group.

±27.1 g, OVX그룹 380.3±17.7 g으로 OVX 그룹의 몸무게가 20% 이상 증가되었다(Fig. 1, Table I). 난소 절제에 따른 상대적 간 무게의 유의적 변화는 없었으나, 자궁의 무게는 SHAM 그룹에 비해 난소절제에 의해 12% 수준으로 감소하였으며(Table I). 혈중 에스트로겐 농도는 난소를 절제함에 따라 OVX 그룹이 SHAM 그룹에 비해 유의적으로 감소하였다(Table II).

혈중 알코올 농도와 area under the Blood Concentration Time Curve(AUC)

혈중 에스트로겐의 농도의 저하가 알코올 대사 능력에 미치는 영향을 확인하기 위하여 난소절제 12주 후 알코올을 투여하고

Table III – Effect of estrogen deficiency on the area under the blood concentration time curve (AUC)

Group	AUC (µgmin/ml)
SHAM	616.1±92.56
OVX	489.5±90.44*

Values are presented as mean±standard deviation (SD). **p*<0.05 statistically significantly different from the SHAM group.

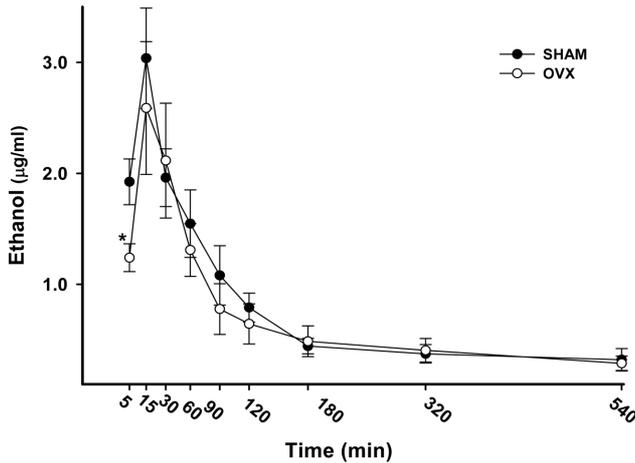


Fig. 2 – Blood concentration of ethanol in OVX and SHAM group. Blood ethanol concentrations were measured after oral administration of ethanol (6 g/kg) to rats. Values are presented as mean±standard deviation (SD). **p*<0.05 statistically significantly different from the SHAM group.

혈중 농도의 변화를 측정하였다. 혈중 알코올의 농도는 초기 시간인 알코올 투여 5분 후에 SHAM 그룹과 OVX 그룹은 각각 $1.92 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ 와 $1.13 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ 으로 난소절제군에서 혈중 알코올의 농도가 비절제 군에 비해 유의적으로 낮음이 관찰되었다. 이후 OVX 그룹의 혈중 알코올의 농도는 낮은 경향을 나타내었으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 알코올 투여 후 540분까지 측정된 혈중 알코올의 농도를 통해 얻어진 AUC는 OVX 그룹이 SHAM 그룹에 비해 유의적으로 낮게 나타났다(Table III). 단위 시간당 알코올 제거율은 SHAM 그룹 $1.146 \pm 0.174 \mu\text{g/ml/hr}$, OVX 그룹 $1.128 \pm 0.324 \mu\text{g/ml/hr}$ 으로 차이가 없었다.

Alcohol dehydrogenase(ADH) 활성 및 간 내 Cytochrom P450 함량 측정

난소 절제에 의한 AUC 감소 원인을 알아보기 위하여 알코올 대사의 주요 효소인 ADH 활성을 측정하였다. 난소절제 12주 후 랫트의 간에서 분리한 cytosol에서 ADH 활성을 측정한 결과 난소절제는 알코올 대사의 주요효소인 ADH의 활성에 영향을 미치지 않음이 관찰되었다(Table IV). 난소절제 후 에탄올 등을 포함한 외인성 물질의 주요 간내 대사효소인 cytochrom P450 1A1,

Table IV – Effect of estrogen deficiency on hepatic alcohol dehydrogenase activity

Group	Alcohol dehydrogenase (µmole/mg protein/min)
SHAM	0.043±0.004
OVX	0.041±0.002

Values are presented as mean±standard deviation (SD).

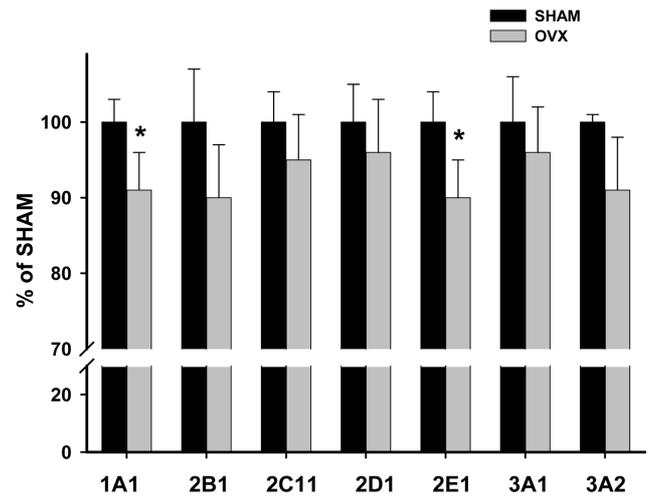


Fig. 3 – Effect of estrogen deficiency on the hepatic cytochrome P450 isozymes expression. Hepatic cytochrome P450 1A1, 2B1, 2C11, 2D1, 2E1, 3A1 and 3A2 were measured by western blot analysis. *Significantly different from the control group (Student's *t*-test, *p*<0.05)

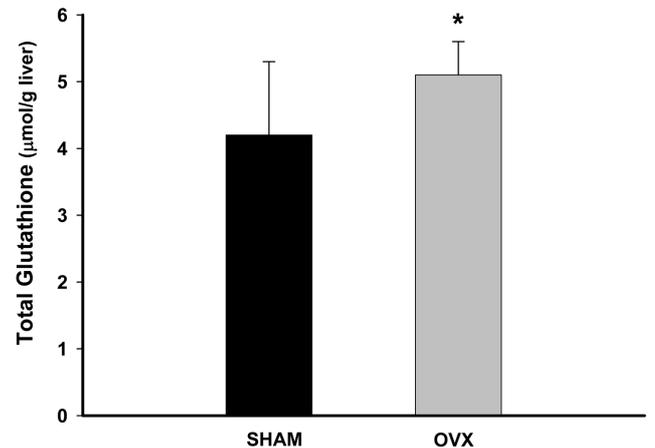


Fig. 4 – Change of hepatic glutathione in OVX and SHAM group induced by an ethanol administration. Rats were sacrificed for the assay 18 hr following the ethanol treatment. Values are presented as mean±standard deviation (SD). **p*<0.05 statistically significantly different from the SHAM group.

2B1, 2C11, 2D1, 2E1, 3A1, 3A2의 함량을 비교 분석한 결과, CYP 1A1과 CYP 2E1이 OVX 그룹에서 발현이 저하됨이 확인되었다(Fig. 3).

간 Glutathione(GSH)함량 변화

난소 절제 12주 후 난소절제에 의한 GSH의 함량의 변화는 관찰되지 않았으나(data not shown), 급성적 알코올 투여 후 간내 GSH의 함량은 SHAM 그룹 $4.06 \pm 0.97 \mu\text{mol/g liver}$, OVX 그룹 $5.06 \pm 0.25 \mu\text{mol/g liver}$ 로 측정되어, 급성으로 알코올에 의한 간내 GSH 감소가 완화됨을 확인하였다(Fig. 4).

고 찰

인체에 흡수된 알코올의 대사는 알코올 탈수소효소, 알데히드 탈수소효소, MEOS의 활성화에 영향을 주는 유전형, 성별, 체격, 체액 등 여러 가지 요인들에 의해서 조절되어질 수 있다.⁶⁾ 그중 성별에 의한 알코올 대사능의 차이는 에스트로젠이라는 성호르몬의 차이에 의해서도 유발될 가능성이 있다.^{7,8)} 여성에서 에스트로젠 결핍에 따른 알코올 대사능 실험결과는 명확하지 않으며, 생리주기에 따른 알코올대사 또한 영향이 작은 것으로 보고되고 있다.^{10-12,18-20)} 따라서 본 연구는 난소절제 랫트를 이용하여 에스트로젠 분비저하가 알코올의 대사에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

본 실험결과 난소절제 12주경과 후 혈중 에스트로젠 농도는 대조군 대비 30% 수준임을 확인하였으며, 에스트로젠 농도의 감소는 자궁무게 감소를 유발하였음을 확인할 수 있었다. 이는 다른 연구들과도 일치하는 결과이다.²¹⁻²³⁾ 혈중 에스트로젠의 농도가 저하된 상태에서 투여된 알코올의 혈중농도 측정결과, 난소 절제에 따른 혈중알코올 농도의 초기에서만 차이를 나타냈으며, AUC는 난소절제 그룹이 21% 가량 낮아진 것으로 관찰되었다. 이는 알코올이 SHAM 그룹과 OVX 그룹에 동일하게 투여되었으나 전체적인 혈중 알코올의 양은 SHAM 그룹이 더 높은 것을 의미한다.

그 기전을 확인하기 위해, 간으로 흡수된 알코올중 약 90% 정도를 대사하는 ADH를 측정 결과 난소절제에 따른 ADH 활성의 차이는 없었다. 이러한 결과는 13주령의 난소절제술과 비 절제술의 ADH 활성의 유의적 차이가 없었던 Gloria²⁴⁾의 연구와도 일치되는 결과이다. ADH는 출생 후 점차 증가하기 시작하여 생후 4주 이후부터 증가가 둔화되며 연령이 증가할수록 활성이 떨어지는 것으로 알려져 있다. ADH는 에스트로젠 영향보다는 성별, 연령과 같은 인자의 영향을 많이 받는 것으로 해석 할 수 있다.^{25,26)} 본 실험결과 얻어진 단위 시간당 알코올 제거율이 각 그룹간 차이가 나타나지 않음은, 알코올 대사 주효소인 ADH 활성의 차이가 없음에 기인한 것으로 사료된다.

흡수된 알코올 중 대부분 ADH에 의해 대사가, 나머지는 부분은 MEOS(microsomal ethanol oxidizing system cytochrome)의 주효소인 CYP2E1이나 catalase에 의해 분해되어 아세트알데히드로 대사된다.^{27,28)} 알코올의 대사체인 아세트알데히드는 acetaldehyde protein adducts의 생성과 지질 과산화(lipid peroxidation)에 의한 생성물을 일으켜 간 독성에 관여한다.²⁷⁻²⁹⁾

Cytochrome P450은 인체 내에서 주로 간세포 등에 존재하며 주로 지방산, 콜레스테롤, 스테로이드와 같은 내인성물질의 대사에 주로 관여하는 것으로 알려져 있으며 약물, 살충제 발암유발 물질 및 환경 오염물질과 같은 생체이물질의 대사 및 제거에 매우 중요한 역할을 한다.³⁰⁾ 이러한 생체 이물질의 대표적인 예인 알코올은 주로 CYP 2E1에 의해 대사된다. Cytochrome P450의 isozyme의 종류와 양은 동물의 종에 따라 다르며, 같은 동물에서 성별, 나이에 따라 다르고, 동일개체도 영양상태, 온도, 병적상태, 약물, 호르몬에 의해서도 다르게 나타난다.³¹⁾ 난소절제는 CYP 2E1과 CYP 1A1의 9~10% 함량 변화를 유발하였다. 비록 이러한 변화가 혈중 알코올 농도 변화에 주요한 요인은 아니어도, CYP 2E1과 CYP 1A1에 의해 대사를 통해 활성화가 되는 많은 외인성물질의 독성발현에 큰 영향을 미칠 수 있을 것이다.

생체의 대표적인 antioxidant인 GSH(glutathione)은 여러 가지 radical과 반응성이 큰 물질과 작용하여 세포의 방어기능을 담당한다. 알코올 투여 시 알코올에 의한 GSH의 감소는 잘 알려져 있다.^{32,33)} 본 실험에서 난소절제 그룹에서 알코올에 의한 간내 GSH의 함량이 비절제군에 비해 23% 높은 수준을 유지한다는 것은 산화적 스트레스인 요인인 체내 알코올 양이 작다는 것을 의미한다.³²⁾ 이는 난소절제 그룹에서 혈중 알코올의 AUC가 낮은 것과 일치하는 결과이다.

에스트로젠은 지방조직의 지단백 리파아제(lipoprotein lipase)의 활성을 저하시키고 호르몬 민감성 리파아제의 활성을 증가시켜 지방 축적을 억제하는 것으로 알려져있다.³⁴⁾ 폐경기 여성의 경우 체내 에스트로젠의 양이 감소하게 되어, 체중이 증가를 유도한다. 연구의 결과 또한 난소절제그룹에서 체중이 22.7% 증가되었다. 몸무게 증가 역시 폐경 여성에서는 에스트로젠 분비저하로 체중이 증가한다는 연구³⁵⁾와 일치하는 결과로서, 체중증가로 체중 지탱 능력(Weight bearing activity)을 키우고 에스트로젠 생성이 가능한 피하지방을 통해 부족한 체내 에스트로젠을 증가시키려는 기전이다.³⁶⁾ 연구의 결과 난소절제 그룹에서 혈중 알코올의 AUC의 감소는 에스트로젠에 감소에 의한 알코올 분해 효소활성의 증가 보다는 체중 증가로 인한 체지방, 체액증가 등의 간접적인 결과에 기인한 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 2006년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구(KRF-2006-331-E00431)로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) 통계청 : 인구동태통계연보(혼인편), 통계청, 서울 (2009).

- 2) 질병관리본부 : 국민건강영양조사(건강설문조사부분) 질병관리본부, 서울 (2009).
- 3) 통계청 : 음주인구비율(구분별), 통계청, 서울 (1995).
- 4) Lieber, C. S. : Alcohol and the liver: *Gastroenterol.* **106**, 1085 (1994).
- 5) Ramchandani, V. A., Bosron, W. F. and Li, T. K. : Research advances in ethanol metabolism. *Pathol. Biol.* **49**, 676 (2001).
- 6) Jöornvall, H., Höoög, J. O., Bahr-Lindström, H., Johanson, J., Kaiser, R. and Person, R. : Alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase. *Biochem. Soc. Trans.* **16**, 223 (1988).
- 7) Toran-Allerand, C. D. : Gonadal hormones and brain development: implications for the genesis of sexual differentiation. *Ann. N Y Acad. Sci.* **435**, 101 (1984).
- 8) Mendoza-Núñez, V. M., Beristain-Pérez, A., Pérez-Vera, S. P. and Altamirano-Lozano, M. A. : Age-related sex differences in glutathione peroxidase and oxidative DNA damage in a healthy Mexican population. *J. Womens Health (Larchmt)* **19**, 919 (2010).
- 9) Ann, Macgregor, 이병석역 : Menopuase and HRT, 아카데미아, 서울 p. 26 (2005).
- 10) Sato, N., Lindros, K. O., Baraona, E., Ikejima, K., Mezey, E., Järveläinen, H. A. and Ramchandani, V. A. : Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **25**, 40S (2001).
- 11) Müller, C. : Liver, alcohol and gender. *Wien. Med. Wochenschr.* **156**, 523 (2006).
- 12) Eagon, P. K. : Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. *World J. Gastroenterol.* **16**, 1377 (2010).
- 13) Naresh, C. and Robert, H. : Analysis of alcohol 2. A review of gas chromatographic method. *J. Chromatograph Sci.* **6**, 263 (1972).
- 14) Koop, D. R., Crump, B. L., Nordblom, G. D. and Coon, M. J. : Immunochemical evidence for induction of the alcohol-oxidizing cytochrome P-450 of rabbit liver microsomes by diverse agents: ethanol, imidazole, trichloroethylene, acetone, pyrazole, and isoniazid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 4065 (1985).
- 15) Bradford, M. M. : A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **7**, 248 (1976).
- 16) Crow, K. E., Braggins, T. J., Batt, R. D. and Hardman, M. J. : Rat liver cytosolic malate dehydrogenase: purification, kinetic properties, role in control of free cytosolic NADH concentration. Analysis of control of ethanol metabolism using computer simulation. *J. Biol. Chem.* **257**, 14217 (1982).
- 17) Griffith, O. W. : Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. *Anal. Biochem.* **106**, 207 (1980).
- 18) Cole-Harding, S. and Wilson, J. R. : Ethanol metabolism in men and women. *Journal of Studies on Alcoholism.* **48**, 380 (1987).
- 19) Allsworth, J. E., Clarke, J., Peipert, J. F., Hebert, M. R., Cooper A. and Boardman L. A. : The influence of stress on the menstrual cycle among newly incarcerated women. *Womens Health Issues.* **17**, 202 (2007).
- 20) Holm, A., Andersson, K. E., Nordström, I. and Hellstrand, P. : Nilsson BO. Down-regulation of endothelial cell estrogen receptor expression by the inflammation promoter LPS. *Mol. Cell. Endocrinol.* **319**, 8 (2010).
- 21) Ke, H. Z., Jee, W. S. S., Zeng, Q. Q., Li, M. and Lin, B. Y. : Prostaglandin E2 increased rat cortical bone mass when administered immediately following ovariectomy. *Bone Miner.* **21**, 189 (1993).
- 22) Li, X. X., Hara, I. and Matsumiya, T. : Effects of osthole on postmenopausal osteoporosis using ovariectomized rats; comparison to the effects of estradiol. *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 738 (2002).
- 23) Zych, M., Folwarczna, J. and Trzeciak, H. I. : Natural phenolic acids may increase serum estradiol level in ovariectomized rats. *Acta. Biochim. Pol.* **56**, 503 (2009).
- 24) Gloria, Rachamin J., Alain, M., Samina, W. and Jeremy, J. : Modulation of alcohol dehydrogenase and ethanol metabolism by sex hormones in the spontaneously hypertensive rat. Effect of chronic ethanol administration. *Biochem. J.* **15**, 483 (1990).
- 25) Legros, J. J. : ADH and oxytocin in age-related minor cognitive impairment. *Aging (Milano)* **9**, 36 (1997).
- 26) Harada, S., Tachiyashiki, K. and Imaizumi, K. : Effect of sex hormones on rat liver cytosolic alcohol dehydrogenase activity. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* **44**, 625 (1998).
- 27) Harper C. and Kril J. : An introduction to alcohol-induced brain damage and its causes. *Alcohol. Alcohol. Suppl.* **2**, 237 (1994).
- 28) Hidaka, I., Hino, K., Korenaga, M., Gondo, T., Nishina, S., Ando, M., Okuda, M. and Sakaida, I. : Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Liver Int.* **27**, 845 (2007).
- 29) Hamden, K., Carreau, S., Ayadi, F. and Masmoudi, H. : A Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepato-toxicity in aged rats. *Biomed. Environ. Sci.* **22**, 381 (2009).
- 30) Ramirez, M. E., McMurry, M. P., Wiebke, G. A., Felten, K. J., Ren, K., Meikle, A. W. and Iverius P. H. : Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. *Metabolism.* **46**, 179 (1997).
- 31) Gandhi, M., Aweeka, F., Greenblatt, R. M. and Blaschke, T. F. : Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **44**, 499 (2004).

- 32) Lu, Y. and Cederbaum, A. I. : CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic. Biol. Med.* **44**, 723 (2008).
- 33) Das, S. K. and Vasudevan, D. M. : Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci.* **81**, 177 Review (2007).
- 34) Liu, D., Deschamps, A., Korach, K. S. and Murphy, E. : Estrogen-enhanced gene expression of lipoprotein lipase in heart is antagonized by progesterone. *Endocrinology* **149**, 711 (2008).
- 35) Morris, E. and Rymer, J. : Menopausal symptoms. *Clin Evid.* **10**, 2138 (2003).
- 36) Wronski, T. J., Dann, L. M., Qi, H. and Yen, C. F. : Skeletal effects of withdrawal of estrogen and diphosphonate treatment in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int.* **53**, 210 (1993).