

Effects of estrogen on bone

순천향대학교 부천병원 산부인과 / 이해혁

Introduction

에스트로겐은 여성의 성호르몬으로서 뼈 (bone)의 성장과 항상성 유지에도 중요한 역할을 하는 물질이다. 에스트로겐의 결핍은 뼈 소실을 유발한다는 것은 주지의 사실이지만, 그 기전은 복잡하고 다양하다. 에스트로겐은 면역계에 관여하여 T 세포, 대식세포 등과 이와 관련한 여러 물질에 영향을 준다. 또한 항산화 물질의 증강으로 산화적 스트레스 관련 기전에 관여하고, 직접적으로 뼈 세포에 영향을 주어 궁극적으로는 뼈 보호의 기능을 한다.¹

에스트로겐의 결핍에 의한 골 소실을 극복하고자 에스트로겐 요법 (ET)이 시행되고 있으며, 이와 관련하여 그 임상적인 효용성에 관하여는 아직도 밝혀지지 않은 사항들이 많다.

Physiology

뼈에는 뼈모세포 (osteoblast;OB), 뼈파괴세포 (osteoclast;OC), 뼈세포 (osteocyte), 골수 간질세포 (bone marrow stromal cell) 등 다양한 세포들이 존재하며, 이들 세포에는 에스트로겐 수용체 (ER)가 존재한다. 사람에서 길질뼈 (cortical bone)에는 ER α 가, 해면뼈 (trabecular bone)에서는 ER β 가 주류를 이루고 있으며, 뼈에 미치는 영향은 주로 ER α 에 의한다.²

1) 유전체적 경로 (Genomic pathway)에 의한 에스트로겐의 작용

에스트로겐이 세포막을 통하여 확산된 다음 ER과 ligand 결합을 하고 호르몬-수용체의 복합체가 특이적 DNA sequence와 결합하면 전사 (transcription)가 일어나 표적 (target) 유전자의 발현이 증가된다. 이 때 결합하는 특이적 DNA sequence를 에스트로겐 반응 요소 (estrogen response element; ERE)라고 한다.³

2) 비유전체적 경로(Non-genomic pathway)에 의한 에스트로겐의 작용

수용체-비의존적인 작용 또는 추정상 막 수용체에 의해 매개된 작용에 물리화학적 또는 이온성 변화가 영향을 미치는 효과를 의미하며, 에스트로겐에 의한 Src/Shc/ERK signaling pathway의 활성화와 같은 작용들이 이에 속한다.⁴

3) 뼈의 재형성

뼈의 재형성 (remodeling) 또는 교체 (turn over)는 OB 및 OC에 의한다. Basic multicellular unit (BMU)란 뼈의 표면을 용해하고 새로운 뼈로 채우는 세포들의 무리를 말하며, OC에 의한 뼈 흡수가 시작되고 이어 OC가 apoptosis에 빠지면, 뼈흡수기가 끝나고 OB가 보충되어 결국 오래된 뼈를 새로운 뼈가 대체하게 된다.

Session II : Sex steroid and bone

Estrogen and Osteoclast

뼈파괴 세포 생성인자 (osteoclastogenic factors)에는 IL-1, 6, 7, TGF (transforming growth factor)- β , TNF (tumor necrosis factor)- α , M-CSF (macrophage colony stimulating factor) 등 많은 종류가 존재한다.⁵

에스트로겐은 이러한 뼈 파괴세포 생성인자들에게 억제자로서 작용하는데, 활성화된 ER은 IL-6 유전자에서 NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)과 같은 전사 인자 (transcription factors)에 결합하여 DNA에 결합하는 것을 방해하여, IL-6 생산을 억제한다.⁵ 또한 에스트로겐은 JNK (c-Jun N-terminal kinase)의 작용을 감소시켜 AP (activator protein)1의 생산을 감소시키고 TNF 유전자의 발현을 감소시킨다.⁶ 한편 에스트로겐은 CK (casein kinase)2의 작용을 감소시키는데, 이는 MCSF 유전자의 발현에 중요한 유리 Sp (Specificity protein)1의 감소를 유발하여 결국 MCSF의 전사가 억제된다.⁷

에스트로겐 결핍 시 뼈 파괴 세포 생성에 중요한 RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand), TNF- α , IL-1, IL-6 등의 사이토카인들이 활성화된다.

Oxidative stress

활성산소 (reactive oxygen species; ROS) 폐경기 뼈 소실을 유발에 기여한다는 보고가 있는데,⁸ 난소 절제술을 시행한 동물 실험에서 산화적 스트레스가 유발되며⁹ 항산화물질이 뼈 소실을 방지한다는 연구도 있어¹⁰ 에스트로겐 결핍에 의한 산화적 스트레스가 뼈 소실에 기여한다고 보여진다.

Estrogen deficiency and bone loss

에스트로겐의 결핍은 OC 생성의 증가와 뼈 흡수기의 연장, OC apoptosis의 감소와 수명 증가 등의 결과 뼈 소실이 유발된다. 급속한 뼈 소실의 초기에는 뼈 흡수가 증가하고 해면질이 얇아지고 천공이 많아지며, 장기간의 완전한 뼈 소실기에는 남은 해면체 사이의 연결이 소실되다가 OB의 apoptosis가 증가하고 이에 따라 OB 작용이 저하되면서 해면질이 얇아지는 현상이 주를 이룬다.¹¹

ET (estrogen therapy) on bone loss

에스트로겐 결핍에 대하여 에스트로겐 요법을 시행하면 초기에는 뼈의 미란이 감소하고 OC의 활성이 저하되며, 장기간 사용시 뼈 흡수의 저하와 뼈 형성의 증가, 그리고 OB apoptosis의 감소가 유발된다.¹²

한편 ER은 ER의존적 유전자의 발현을 억제하는 인자 (corepressor)를 보충하기도 하며 뼈 파괴 세포 생성인자인 IL-6, TNF- α , M-CSF 등을 자극하기도 하고 억제하기도 한다.² 따라서 ET의 초기에는 OB 생성에 대한 에스트로겐의 억제 효과로 OB의 수명의 증가가 다소 상쇄되며, 이는 에스트로겐의 동화작용이 고용량 그리고 장기간의 치료에 의한 효과임을 알 수 있다.¹

1) NAMS position statement, Management of osteoporosis 2010

PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) trial, WHI (Women's Health Initiative) 연구에 의하면 ET 또는 EPT가 척추 및 고관절 골밀도를 향상시킨다. 저용량의 에스트로겐 (경구 CE 0.3 mg/day, 경피, micronized 17 β estradiol 0.25 mg/day, 경피패취 17 β estradiol 0.014 mg/day)척추와 고관절 골밀도를 향상시킨다. 또한 NORA (National Osteoporosis Risk Assessment) study, Million Women Study, WHI 등의 연구에서 골절률이 감소한다고 하였다.

저용량의 ET/EPT는 골절에 관한 효용성이 연구되지 않았다. HT 기간의 연장은 뼈 소실이나 골다공증성 골절의 감소를 예

방하기 위하여는 적절한 대체 치료가 없고 이익이 더 위험을 상회할 때 선택적으로 고려할 수 있다.

ET 또는 EPT를 중단하면 연간 3~6%의 골밀도가 감소하고 골절에 대한 보호효과는 비복용자 또는 치료 5년전 중단자 수준이 된다.¹³

2) low dose estrogen

Estradiol 패취를 표준용량 0.050 mg/day과 0.025 mg/day로 투여한 연구가 있는데, 뼈 교체율 척추 및 고관절의 골밀도는 큰 차이가 없었다.¹⁴

HOPE trial에서 CEE 0.3, 0.45, 0.625 mg과 MPA 1.5, 2.5 mg을 경구 투여하여 저용량의 에스트로겐의 효과를 알아보기 위한 연구로 저용량의 CEE는 뼈 소실 예방에 도움을 주며, CEE 0.625 mg은 CEE 0.3 mg보다 골밀도를 증가시키나 CEE 0.4 mg에 비해서는 유의한 증가가 없고, MPA는 척추 골밀도의 증가 및 저용량의 CEE일 경우만 병합시 효과가 있었다.¹⁵

경피 패취 microdose estradiol 0.014 mg/day군과 경구 Raloxifene 60 mg/d 군을 2년간 조사한 연구에서는 척추의 뼈 소실과 골절률에서 양 군간 차이가 없다고 하였으나¹⁶ 장기간의 조사가 필요하다.

경피 micronized 17 β -estradiol을 65세 이상 여성에게 투여시의 뼈 교체율은 0.25 또는 0.50 mg/day 군과 1.0 mg/day 투여 군이 차이가 나지 않았다.¹⁷

결론적으로, 저용량 에스트로겐 요법은 뼈 소실을 감소시키고 프로게스테론 제제의 첨가시 골밀도가 향상된다는 것은 많이 입증된 반면 뼈 소실이나 골절에 대한 효과에 관한 대규모 연구가 없는 실정이다.

3) National Osteoporosis Society, position statement 2011

60세 이상의 여성에서 HT는 골다공증의 치료로 적당하지 않다. 60세 미만의 여성에서는 HT가 골다공증의 치료 방법이 될 수 있다.¹⁸

4) NAMS position statement, Hormone therapy 2012

HT는 골절이 없는 폐경 여성의 골절을 감소시키며 저용량은 골밀도의 유지에 효과적이다. HT 제품은 폐경기 골다공증의 치료 목적이 아닌 예방 목적으로만 승인받았다. 골다공증의 위험이 있는 여성에서 다른 대체할 만한 골다공증의 치료방법이 없거나 부작용이 있을 경우 HT의 사용기간을 연장할 수 있다.

골량에 대한 HT의 유의성은 치료 중단 시 즉시 소멸한다. 치료 기간은 개별화하여야 하지만 10년 미만을 권하며, 골다공증의 치료로 변환할 필요가 있다. HT는 조기 폐경을 경험한 여성에서도 추천된다.¹⁹

Conclusion

에스트로겐은 뼈의 구조와 기능의 항상성 유지에 있어 근간을 이루는 중요한 물질 중 하나이며, 그 기전은 매우 다양하고 복잡하다. 에스트로겐 결핍에 의한 부정적인 영향 중 하나인 골다공증, 이로 인한 골절의 예방 및 치료에 대하여 ET 또는 EPT가 시행되고 있으며, 적절한 용량, 투여 경로 및 기간 등에 관하여는 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

References

1. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:1186-94.
2. Bord S, Horner A, Beavan S, Compston J. Estrogen receptors alpha and beta are differentially expressed in developing human bone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001;86:2309-14.
3. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocrine reviews* 2004;25:45-71.
4. Kousteni S, Han L, Chen JR, et al. Kinase-mediated regulation of common transcription factors accounts for the bone-protective effects of sex steroids. *The Journal of clinical investigation* 2003;111:1651-64.

Session II : Sex steroid and bone

5. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Molecular and cellular biology* 1995;15:4971-9.
6. Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Adler S, Pacifici R. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *The Journal of clinical investigation* 1999;104:503-13.
7. Srivastava S, Weitzmann MN, Kimble RB, et al. Estrogen blocks M-CSF gene expression and osteoclast formation by regulating phosphorylation of Egr-1 and its interaction with Sp-1. *The Journal of clinical investigation* 1998;102:1850-9.
8. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88:1523-7.
9. Muthusami S, Ramachandran I, Muthusamy B, et al. Ovariectomy induces oxidative stress and impairs bone antioxidant system in adult rats. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2005;360:81-6.
10. Lean JM, Davies JT, Fuller K, et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. *The Journal of clinical investigation* 2003;112:915-23.
11. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2005;20:177-84.
12. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine reviews* 2000;21:115-37.
13. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54; quiz 5-6.
14. Garcia-Perez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ, Cano A. Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2006;22:179-84.
15. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;287:2668-76.
16. Schaefer M, Muysers C, Alexandersen P, Christiansen C. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009;16:559-65.
17. Prestwood KM, Kenny AM, Unson C, Kulldorff M. The effect of low dose micronized 17ss-estradiol on bone turnover, sex hormone levels, and side effects in older women: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:4462-9.
18. Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause international* 2011;17:63-5.
19. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.