大韓不妊學會誌: 第29卷 第1號 2002
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 29, No. 1, 2002, 3

비만 지표 (Body Mass Index)가 만성 무배란 여성의 혈중 기저 호르몬치와 포도당 대사에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

이정호 · 정은정 · 김종인

The Effects of Body Mass Index on Baseline Hormonal Status and Glucose Metabolism in Women with Chronic Anovulation

Jeong Ho Rhee, Eun Jeong Jeong, Jong In Kim

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Objective: To assess the difference of baseline hormonal status and pathophysiology, and confirm the risk factors for long term complication according to Body Mass Index in women with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods: Serum level of LH, FSH, Estradiol, Prolactin, Testosterone, DHEA-S, fasting insulin were measured and 100 gm oral glucose tolerance test and endometrial biopsy were performed in total 75 chronic anovulation patients and 20 normal cycling infertility patients. 95 evaluated patients were divided into 3 groups including patients with chronic anovulation having BMI below 25, BMI beyond 25.1, normal cycling infertility patients, Group 1 (n=39), Group 2 (n=36), Group 3 (n=20), respectively. Statistical analysis was performed respect to relationship between BMI and measured hormone level, sum of glucose level during 100 gm OGTT, insulin resistance using t-test, ANOVA test, Post Hoc test, Mann-Whitney test. $p<0.05$ was considered as statistically significant.

Results: Serum LH level and LH/FSH ratio was significantly higher in Group 1, compared than Group 2 or 3 ($p<0.05$), BMI and LH, LH/FSH ratio was negatively correlated ($r=-0.351$, $r=-0.318$). There was no significant difference according to BMI in FSH, testosterone, estradiol, prolactin, DHEA-S level. Fasting insulin and sum of glucose level during 100 gm OGTT were significantly higher in Group 2 compared than Group 1 or Group 3 ($p<0.05$), there was no significant difference between Group 1 and Group 3. Insulin resistance was more frequently identified in Group 2 compared than Group 1 ($p=0.001$).

Conclusions: BMI and LH, LH/FSH ratio were negatively correlated, so clinical significance of LH, LH/FSH ratio in diagnosis of PCOS may be attenuated by increasing body weight. Overweight patients with chronic anovulation may be the risk group for developing insulin resistance, hyperinsulinemia, glucose intolerance, later type 2 DM. Hyperinsulinemia may operate mainly in overweight chronic anovulation patients in development of hyperandrogenism.

Key Words: Body mass index, Chronic anovulation, LH and LH/FSH ratio, Insulin resistance, Glucose intolerance

주관책임자: **이정호**, **우**) 700-712 **대구광역시 중구 동산동** 194 **계명대학교 의과대학 산부인과학교실**
Tel: (053) 250-7871, Fax: (053) 250-7599, e-mail: y1670416@dsmc.or.kr

다낭성난소증후군은 만성 무배란과 고안드로겐혈증을 특징으로 하며 가임기 여성에서 가장 흔히 발생하는 내분비 질환인 동시에 배란 장애에 의한 불임증의 가장 흔한 원인이며 희발 또는 무월경의 대표적 원인으로 생식-내분비 질환에서 중요한 자리를 차지하고 있다.

일반적으로 다낭성난소증후군의 진단은 임상적으로 무배란, 희발배란과 관련된 무월경, 희발월경이 존재하며, 생화학 검사에서 고안드로겐혈증, 황체화호르몬 혈중치의 상승, 황체화호르몬/난포자극호르몬 비의 상승이 있고, 초음파 영상에서 다낭성난소의 형태를 보이며, 난소나 부신, 뇌하수체의 특이적 질환이 없을 때 이루어진다.

다낭성난소증후군의 병태-생리는 아직 분명히 밝혀져 있지는 않으나 난소내 난포 성숙 과정에서의 내재적 결함, 비정상적 성선자극호르몬의 분비, 말초 인슐린 저항성과 그로 인한 고인슐린혈증으로 야기된 인슐린유사성장인자-1 (IGF-1), 인슐린유사성장인자결합단백-1 (IGFBP-1)의 생물학적 기능 변화에 의한 난소에서의 과도한 안드로겐의 생산 및 분비, 안드로겐 대사 과정에서의 P450C17a 체계의 비정상적 기능 등으로 요약될 수 있다. 그러나 환자마다 병태-생리에서 상당한 이질성을 보이므로 병적 현상의 인과 관계를 설명하기가 쉽지 않은데 위의 기술된 병태-생리의 여러 측면이 서로 복잡하게 얽혀 있을 것으로 생각되며 이러한 병태-생리에서의 이질성을 나타내는데 있어서 여성의 체중이 중요한 역할을 할 것으로 추정된다.[1~4] 그러므로 저자들은 만성 무배란 환자에서 비만 지표 (Body Mass Index)에 따른 혈중 기저 호르몬치와 포도당 대사에서의 차이점을 분석하여 이러한 차이가 비만군과 정상 체중군에서의 병태-생리와 장기적 합병증의 위험도에 어떤 영향을 미칠 것인가를 알아보기 위해 본 연구를 시도하였다.

연구 대상 및 방법

연구 대상 환자의 선정은 2000년 1월 1일부터 12월 31일까지 계명대학교 동산의료원 산부인과 불임-내분비 크리닉에 내원한 환자 중 월경 주기가 90일 이상의 희발월경이나 무월경을 나타내고 자궁내막 검사에서 증식기 또는 자궁내막 증식증이 있는 만성 무배란 환자 75명을 연구 대상으로 하였으며, 연구 대상군은 비만 지표 (체중/신장^2, kg/m^2) 25를 기준으로 25 이하를 정상 체중군 (군 1, 39명), 25.1 이상을 비만군 (군 2, 36명)으로 나누었으며 대조군으로는 정상 월경 주기 (24~36일)를 갖는 불임 여성 20명을 선정하였다.

연구 대상군과 대조군에서 기저 호르몬 혈중치의 평가를 위하여 황체화호르몬 (LH), 난포자극호르몬 (FSH), 난포호르몬 (Estradiol), 유즙분비호르몬 (Prolactin), 남성호르몬 (Testosterone, DHEA-S) 등을 방사면역측정법 (RIA), 면역방사정량법 (IRMA)을 이용하여 2회씩 측정하였고 포도당 및 인슐린 대사의 평가를 위해서는 100 gm 경구 포도당 부하 검사를 시행하여 공복시 인슐린과 혈중 포도당치를 면역방사정량법 (IRMA)과 포도당 산화효소법으로 측정하였으며 모든 검사의 채혈은 연구 대상군에서는 푸로게스테론 소퇴 출혈 3일 째, 대조군에서는 자연 월경 주기 3일에 시행하였다.

측정된 혈중 기저 호르몬치와 공복시 혈중 인슐린치, 혈중 포도당치, 100 gm 경구 포도당 부하 검사에서의 혈중 포도당치의 시간별 합, 인슐린 저항성 등에 관해 각 군에서의 차이와 연관성을 분석하였으며 인슐린 저항성은 공복시 포도당/공복시 인슐린 비가 4.5 이하인 경우로 정의하였다.[5] 통계학적 유의성 및 연관성의 검증은 t-test, ANOVA test, Post Hoc test, Mann-Whitney test를 이용하였으며 $p<0.05$인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연구 대상군은 75명으로 정상 체중군은 39명 (군 1), 비만군은 36명 (군 2)이었고 대조군 (군 3)은 20명이었다. 세 군간의 연령의 차이는 없었으며 비만 지표는 군 1, 군 2, 군 3에서 각각 21.38±2.03, 29.97±3.38, 19.58±1.53 이었다.

기초 황체화호르몬 (LH)의 혈중치는 군 1에서 9.22±5.10 mIU/ml로 군 2에서 6.18±4.40 mIU/ml나 군 3에서 2.99±1.07 mIU/ml 보다 유의하게 높았으며 연구 대상군 전체에서도 7.76±4.93 mIU/ml로 대조군 보다 유의하게 높았다 ($p<0.05$).

황체화호르몬/난포자극호르몬 비는 군 1에서 2.27±

1.17로 군 2에서의 1.58±1.11이나 군 3에서의 0.59±0.24보다 유의하게 높았으며 ($p<0.05$), 연구 대상군(군 1, 군 2)이 대조군 보다 높았다. 남성호르몬(testosterone)의 혈중치는 군 1에서는 0.61±0.33 ng/ml, 군 2에서는 0.68±0.29 ng/ml로 연구 대상군 간에는 유의한 차이가 없었으나 대조군의 0.36±0.16 ng/ml 보다는 유의하게 높은 혈중치를 나타내었다 ($p<0.05$).

난포자극호르몬 (FSH) 혈중치는 군 1, 군 2에서 각각 4.39±1.98 mIU/ml, 4.25±1.96 mIU/ml로 연구 대상군 간에는 차이가 없었으나 대조군에서의 5.59±2.11 mIU/ml 보다는 유의하게 낮았으며 ($p<0.05$), 난포호르몬 (Estradiol)은 군 1, 군 2에서 각각 68.11±55.27 pg/ml, 53.26±27.87 pg/ml로 연구 대상군 간에는 유의한 차이가 없었으나 군 1은 대조군에서의 40.28±15.32 pg/ml 보다 유의하게 상승되어 있었으며 ($p<0.05$), 유즙분비호르몬 (Prolactin), 부신 남성호르몬 (DHEA-S)의 혈중치는 각 군간의 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

공복시 인슐린은 군 2에서 17.71±12.13 μIU/ml로 군 1에서의 6.90±3.93 μIU/ml나 대조군에서의 7.85±3.21 μIU/ml 보다 현저히 높았으며 ($p<0.05$), 공복시 혈중 포도당치도 군 2에서 89.75±21.54 mg/dl로 군 1에서의 76.90±9.08 mg/dl나 대조군에서의 85.55±

Table 1. Results of baseline serum hormone levels in each groups (Mean±SD)

	Group 1	Group 2	Group 1 + Group 2	Group 3
N	39	36	75	20
Age (yrs)	25.4	26.5	25.9	25.1
BMI (kg/m^2)	21.38±2.03	29.97±3.38	25.50±5.12	19.58±1.53
LH (mIU/ml)	9.22±5.10*	6.18±4.40	7.76±4.93	2.99±1.07
FSH (mIU/ml)	4.39±1.98	4.25±1.96	4.32±1.96	5.59±2.11†
LH/FSH ratio	2.27±1.17‡	1.58±1.11	1.94±1.19	0.59±0.24
E_2 (pg/ml)	68.11±55.27¶	53.26±27.87	60.98±44.63	40.28±15.32
Testosterone (ng/ml)	0.61±0.33	0.68±0.29	0.65±0.31"	0.36±0.16
PRL (ng/ml)	24.92±19.31	19.08±18.49	22.11±19.02	19.24±12.18
DHEA-S (μg/dl)	205.19±94.61	171.26±76.71	188.90±87.59	191.29±64.85

*p=0.007 (r=-0.351) between group 1 and group 2, p=0.00 between group 1 and group 3
p=0.022 between group 2 and group 3, †p=0.047 between group 2 and group 3
‡p=0.011 (r=-0.318) between group 1 and group 2, ¶p=0.035 between group 1 and group 3
"p=0.005 between group 1 and group 3, p=0.000 between group 2 and group 3

Table 2. Results of fasting insulin and glucose, sum of glucose during 100 gm OGTT in each groups (Mean±SD)

	Group 1	Group 2	Group 1 + Group 2	Group 3
Fasting Insulin (μIU/ml)	6.90±3.93	17.71±12.13*	12.09±10.35	7.85±3.21
Fasting Glucose (mg/dl)	76.90±9.08	89.75±21.54†	83.07±17.42	85.55±14.35
Sum of Glucose during OGTT	379.59±81.55	504.00±183.69‡	439.31±152.61	402.15±63.27
Fasting Glucose/Insulin	14.34±7.71	9.03±12.28	11.79±10.44	12.15±4.06

*p=0.00 between group 1 and group 2, group 2 and group 3, †p=0.029
p=0.00 between group 1 and group 3, group 1 and group 2, ‡p=0.00 between group 1 and group 2
p=0.015 between group 2 and group 3

Table 3. Frequency of insulin resistance in each groups

		Group		
		1	2	3
Fasting Glucose/Insulin	Count	1	9*	0
<4.5	% within group	2.6	25	0
Fasting Glucose/Insulin	Count	38	27	20
>=4.5	% within group	97.4	75	100

*p=0.001

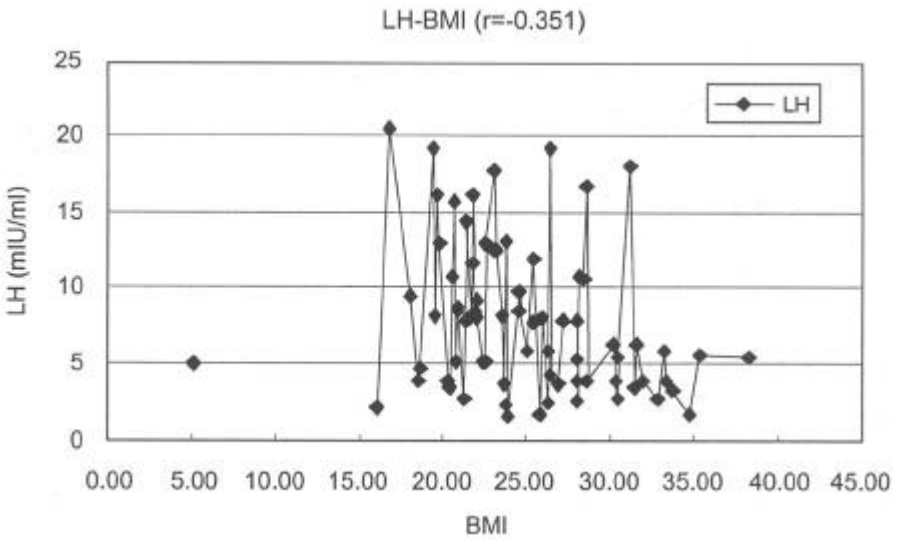

Figure 1. Negative correlation between BMI and baseline serum level of LH

14.35 mg/dl **보다 유의하게 높았다** (p<0.05).

100 gm **경구 포도당 부하 검사에서 시간별 혈중 포도당치의 합은 군 2에서** 504.00±183.69 mg/dl**로 군 1이나 대조군에서의** 379.59±81.55 mg/dl**와** 402.15±63.27 mg/dl **보다 유의하게 높았으며** (p<0.05) (Table 2), **인슐린 저항성 발현율은 비만을 동반한 연구 대상군에서** 25%**로 정상 체중 연구 대상군에서의** 2.6%, **대조군에서의** 0% **보다 현저히 높은 발현 빈도를 보였다** (p=0.001) (Table 3).

비만 지표와 혈중 기저 호르몬치와의 관계에 있어서는 비만 지표와 황체화호르몬, 비만 지표와 황체화호르몬/난포자극호르몬 비 사이에는 음성 상관 관계가 존재하였으며 (r=-0.351, r=-0.318), **비만 지표와 공복시 인슐린, 공복시 인슐린과 남성호르몬** (Testosterone), **황체화호르몬** (LH)**과 남성호르몬** (Testosterone) **사이에는 양성 상관 관계가 존재하였다** (r=0.552, r=0.239, r=0.292) (Figure 1-Figure 5).

고 찰

다낭성난소증후군 발생의 병태-생리 기전은 아직 정확히 알려져 있지는 않으나 난소에서의 일차적 이상으로 난포 성숙에 장애가 있거나 시상하부-뇌하수체에서의 성선자극호르몬의 분비 이상, 인슐린과 인슐린유사성장인자-1 (IGF-1), **인슐린유사성장인자 결합단백-1** (IGFBP-1) **등이 관련된 인슐린 대사 이상,** Cytochrome P450C17a **체계의 이상 활성화 등으로 요약할 수 있다.**[1,6]

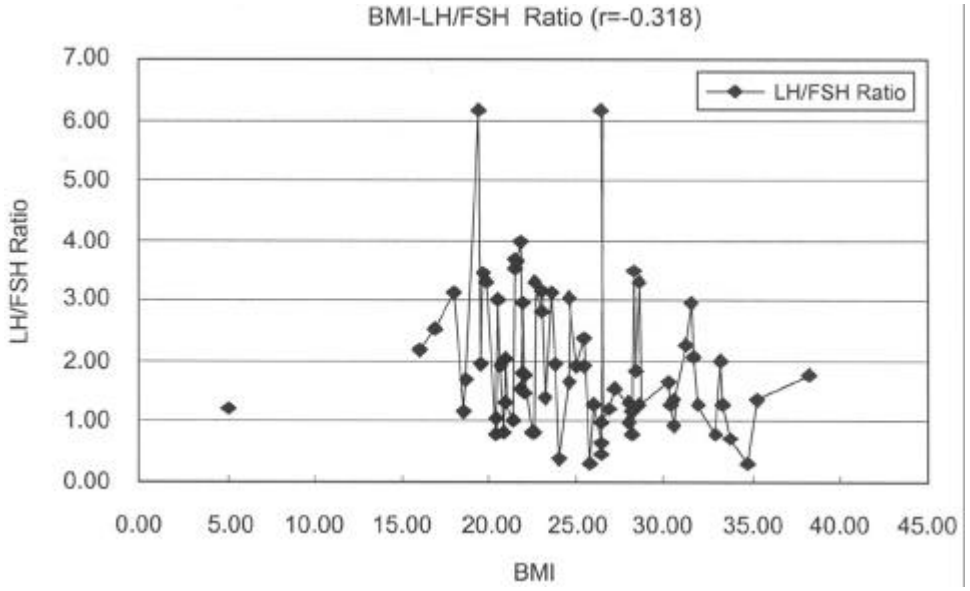

Figure 2. Negative correlation between BMI and LH/FSH ratio

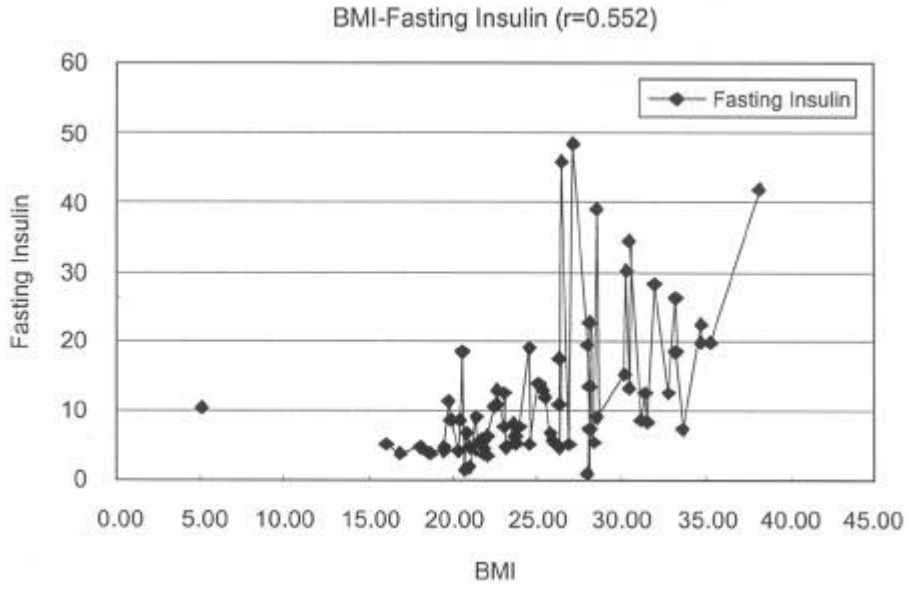

Figure 3. Positive correlation between BMI and fasting insulin

전통적으로 혈중 황체화호르몬의 상승은 다낭성난소증후군의 병태-생리를 설명하는데 있어서 뿐만이 아니라 진단적 조건으로도 중요한 위치를 차지해 왔으나 1980년대 Burghem 등에 의해 인슐린 저항성이 다낭성난소증후군의 발생에 중요한 역할을 할 것이라는 주장이 제기된 이래 1989년 Nestler 등 많은 연구자들에 의해 인슐린 저항성과 그에 따른 고인슐린혈증이 다낭성난소증후군과 밀접한 또는 유발인자로서의 관계가 있음이 증명되어 왔다.[1] 이와 관련되어 비만은 인슐린 농도의 변화와 성스테로이드

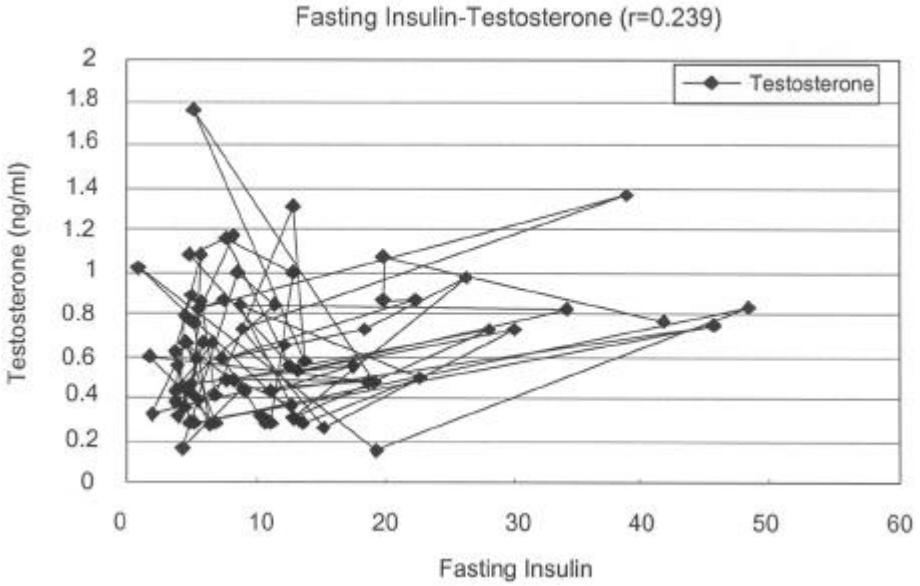

Figure 4. Positive correlation between fasting insulin and testosterone

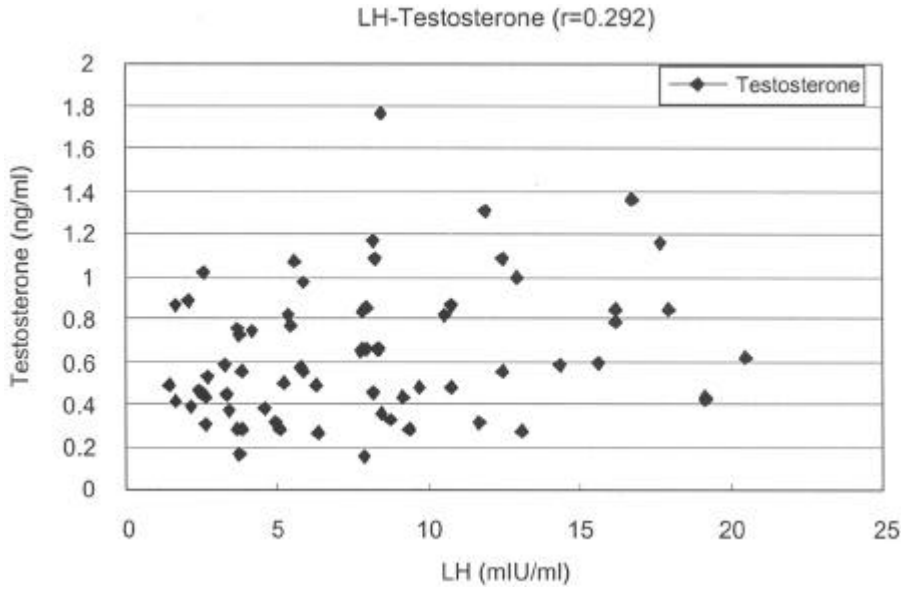

Figure 5. Positive correlation between serum levels of LH and testosterone

호르몬 변화를 통해서 인슐린 수용체의 숫적 감소와 수용체 결합 후 기능 장애에 의한 인슐린 저항성을 일으킬 수 있는 일차적 또는 유발 인자로 작용할 수 있으므로 다낭성난소증후군에서 비만 동반 여부에 따른 임상적 특성에 대한 많은 연구를 통해 정상 체중군과 비만군에서 대사 이상의 차이가 점차 규명되고 있다.[7~9] 정상 체중군과 비만군에서의 기저 호르몬 차이에 대한 연구에서 비만군에서는 기저 인슐린치의 상승, 성호르몬결합단백과 인슐린유사성장인자결합단백-1 (IGFBP-1)의 감소를, 정상 체중군에서는

성장호르몬과 황체화호르몬의 상승이 확인됨으로써 다낭성난소증후군의 병태-생리가 비만 동반 유무에 따라 서로 다를 것이라는 두 가지 모델의 가설을 설정할 수 있다. 비만군에서는 인슐린 저항성과 그에 따른 고인슐린혈증이 황체화호르몬과 상승 작용을 일으켜 난소에서의 인슐린유사성장인자-1 (IGF-1) 수용체 활성을 강화함으로 Cytochrome P450C17a 체계가 활성화 되어 남성호르몬의 과다한 분비가 일어 날 것으로 추정되며 정상 체중군에서는 상대적인 성장호르몬의 증가가 황체화호르몬과 상승 작용을 일으켜 인슐린유사성장인자-1 (IGF-1)의 생산을 촉진하고 Cytochrome P450C17a 체계의 활성화를 촉진하여 난소에서의 과도한 남성호르몬의 분비를 조장할 것으로 생각되며 두 기전에 의해 증가된 남성호르몬은 뇌 중추에서 난포호르몬으로 전환되어 과도한 저류를 형성함으로 시상하부 궁상핵에서 신경연접밀도 (synaptic density)와 신경연접후막 (postsynaptic membrane) 구조 변화에 의한 조절 중추의 기능 변화가 발생하여 이것이 성선자극호르몬의 분비 이상을 가져오고 그 결과로 비정상적인 난소 반응을 야기시켜 다낭성난소증후군의 임상 증상을 유발할 것으로 추측된다.[1,10,11]

Anttilla 등의 연구에서도 비만을 동반한 다낭성난소증후군에서는 혈중 인슐린치는 증가하고 황체화호르몬은 낮은 경향을 보이는 반면 정상 체중군에서는 현저히 높은 혈중 황체화호르몬치를 보이며, 인슐린과 생물 활성 황체화호르몬, 비만 지표와 생물 활성 황체화호르몬 사이에는 역비례 관계, 비만 지표와 인슐린 사이에는 양성 상관 관계가 있음을 보고하였다.[12] 또한 다낭성난소증후군 모든 환자에서 황체화호르몬 파동 분비의 빈도나 진폭이 증가되어 있지는 않고 황체화호르몬/난포자극호르몬 비도 항상 증가되어 있는 것은 아니므로 부적절한 황체화호르몬 분비의 증가만으로 다낭성난소증후군의 발생을 설명하기는 어려울 것으로 보이며 다낭성난소증후군에서는 비만 동반 유무에 따른 특이성이 존재할 것으로 사료된다. 그러므로 혈중 황체화호르몬의 농도와 황체화호르몬/난포자극호르몬 비는 정상 체중군의 다낭성난소증후군에서는 중요한 임상적 의의가 있으나 비만군에서는 그 임상적 의의가 약화될 것으로 추측할 수 있는데 Arroyo 등의 연구에 의하면 다낭성난소증후군에서 비만 지표는 24시간 평균 황체화호르몬 파동 진폭과 성선자극호르몬유리호르몬에 대한 황체화호르몬의 반응도와 음성 상관 관계를 보이므로 비만 지표가 상승하면 황체화호르몬의 파동 진폭의 둔화가 일어나고, 24시간 평균 황체화호르몬 혈중 농도, 황체화호르몬/난포자극호르몬 비의 감소가 유발되어 비만 지표가 30을 초과하면 24시간 평균 황체화호르몬 혈중 농도가 대조군과 유사해짐으로 더 이상의 진단적 가치를 상실함을 보여준다.[13]

Dale 등의 연구에 있어서도 비만군과 정상 체중군 사이에는 차이를 보이는데, 정상 체중군에서는 성선자극호르몬유리호르몬에 대한 황체화호르몬의 반응도가 증가되어 있는 반면, 비만군에서는 공복시 인슐린 혈중치의 상승과 정상 체중군에서는 22%, 비만군에서는 64%로 비만군에서 현저히 높은 인슐린 저항성이 보고되었으며 본 연구에서도 비만 지표와 황체화호르몬 혈중치, 비만 지표와 황체화호르몬/난포자극호르몬 비 사이에는 음성 상관 관계를, 비만 지표와 인슐린 사이에는 양성 상관 관계를 보임으로써 이들의 연구와 동일한 결과를 얻을 수 있었다.[14] 이러한 결과를 토대로 다낭성난소증후군은 두 군으로 분리하여 병태-생리를 이해하는 것이 도움이 될 것으로 생각되며 비만군에서는 인슐린 저항성에 의한 고인슐린혈증이, 정상 체중군에서는 증가된 황체화호르몬 혈중치가 다낭성난소증후군을 유발하는데 있어서 중요한 기전으로 작용할 것으로 추정된다.[15]

비만 지표와 인슐린 민감도의 관계에 있어서 비만 지표가 26.8을 상회할 때는 비만 지표와 인슐린 민감도 사이에는 강한 관련성을 갖게 되는데 일반적으로 이상 체중 (ideal body weight)의 120%를 초과하는 경우에는 인슐린 민감성의 장애가 초래되기 시작하며 비만은 포도당 처리에 대한 인슐린의 양-반응 곡선을 우향시킴으로써 최대 반응도와 민감도의 저하를 가져오게 된다.[16] 또한 비만 지표 26.8, 이상 체중 (ideal body weight)의 120% 이상에서 인슐린 민감도의 저하가 생기는 것은 체중 그 자체의 효과, 과도한 체지방 분포의 효과, 최대 산소 섭취량의 차이에 의한 것으로 생각되며 비만에서 일반적으로 인슐린 저항성이 생기는 것은 골격근의 모세 혈관 밀도가 감소하여 근육에서의 인슐린 수용체가 인슐린에 노출되는 정도가 감소하기 때문일 것으로 보인다.

그러므로 비만을 동반한 다낭성난소증후군 치료에서 체중의 감량은 많은 임상적 호전을 나타내는데 이러한 칼로리 제한의 효과는 인슐린 분비와 작용에서의 변화와 체지방 분포의 변화를 매개로 이루어질 것으로 생각되며 식이를 통한 체중의 감소는 인슐린 저항성과 결과적 고인슐린혈증에 의해 야기된 고안드로겐혈증에 의한 난포 성숙 억제 현상을 차단하고 생리적인 인슐린 고유의 난포에 대한 기능 즉, 난포자극호르몬에 의해 자극된 난포 성숙을 촉진하는 기능을 회복시킴으로써 임상적 호전을 가져오리라 생각되며 비만 지표 26.8, 이상 체중 (ideal body weight)의 120%의 유지는 체중 조절의 이론적 목표점이 될 수 있다.[16~19]

다낭성난소증후군에서 인슐린의 역할은 직접적으로 인슐린이 인슐린유사성장인자 수용체에 결합하여 인슐린유사성장인자의 생물학적 기능을 발휘하거나 난포내에서 인슐린유사성장인자결합단백을 감소시켜 유리 인슐린유사성장인자를 증가시킴으로써 황체화호르몬 수용체 생산을 유도하고 그 결과 남성호르몬 생산을 조장할 것으로 추측된다. 다낭성난소증후군에서의 인슐린 저항성의 기전은 인슐린 수용체의 양이나 기능은 정상이나 수용체 키나제 (Kinase)와 포도당 이동 과정 사이의 신호 전달 고리에서의 수용체 결합 후 결함에 의한 것으로 생각된다. 즉 수용체의 역동적 기능에 문제가 있는 것은 아니고 수용체 키나제 (Kinase)의 활성 후 포도당 이동을 위한 신호 전달에서의 장애가 그 원인으로 지적되고 있다.[20] 인슐린 수용체에서 포도당 이동 체계인 Tyrosine Kinase 체계의 결함으로 인슐린 저항성이 존재하지만 스테로이드 합성 체계인 Inositol Phosphoglycan 신호 전달 체계는 정상적으로 유지, 활성화되어 남성호르몬 분비를 조장하는 것으로 보이며 간접적으로는 황체화호르몬 분비를 증가시켜 난소에서의 남성호르몬 분비를 증가시키는 한 축을 생각할 수 있는데 본 연구에서 혈중 인슐린과 테스토스테론 사이의 양성 상관 관계의 존재는 위의 가설의 타당성을 뒷받침 하고 있다.[21] 위와 같은 기전은 정상 월경이 유지되는 여성에서는 작동되지 않으나 다낭성난소증후군에서만 특이하게 작동될 것으로 사료되는데 다낭성난소증후군 환자에서 Diazoxide를 투여하여 혈중 인슐린치를 감소시키면 혈중 테스토스테론치가 감소하고 성호르몬결합글로부린은 증가하여 유리형 테스토스테론이 감소하는 결과를 보이는 반면 정상 월경이 유지되는 여성에서는 Diazoxide의 효과가 나타나지 않는 것으로 보아 인슐린은 다낭성난소증후군에서만 독특하게 난소에서 안드로겐 분비를 자극할 것으로 생각된다.[21] 이와 같이 인슐린은 안드로겐 생산에 직접 영향을 주기도 하고 성호르몬결합단백의 혈중 농도를 변화시켜 생물학적인 효과를 조절할 수도 있는데 성호르몬결합단백을 감소시켜 안드로겐의 생물학적인 활성도를 높이므로 난포의 성숙을 억제하고 배란을 방해하여 성선자극호르몬 분비 이상을 초래하게 된다. 또한 인슐린 그 자체가 세포 분열을 유도하고 성장 인자의 기능을 강화하여 난소에서의 다발성 난포 성장을 유도하고 세포 증식을 촉진하여 난소 비대의 결과를 유발하게 되는 것으로 보인다.

다낭성난소증후군에서 인슐린 저항성과 관련된 포도당 대사 이상이나 제 2형 당뇨증의 발생에 관한 연구에서 당 대사 이상율은 비만군에서는 31.1%, 정상 체중군에서는 10.3%의 빈도를 보이고 당뇨증은 비만군에서는 7.5%, 정상 체중군에서는 1.5%의 빈도를 보임으로써 정상 대조군에서의 14%, 0%에 비해 비만을 동반한 다낭성난소증후군에서 현저히 높은 포도당 대사 이상과 당뇨증의 발생 빈도를 보여주고 있으며 본 연구에서도 이와 유사한 결론을 얻을 수 있었다.[3]

다낭성난소증후군에서 인슐린 저항성과 고안드로겐혈증의 관계는 비만을 동반한 다낭성난소증후군에서는 비만과 독립적인 현상으로 의심의 여지가 없지만 정상 체중군에서의 다낭성난소증후군 발생 기전에 인슐린 저항성의 역할에 관해서는 아직 많은 논란이 있다. 정상 체중군 다낭성난소증후군에서의 Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp 검사에서 기초 및 인슐린 자극 상태의 기질 대사는 정상인 것으로 보아 인슐린 저항성은 다낭성난소증후군의 일차적 원인이라기 보다는 부수 현상으로 간주되고 있으나 연구자에 따라서는 정상 체중군 다낭성난소증후군에서도 명백한 인슐린 저항성을 보고하는 경우가 있으므로 정상 체중군에서의 인슐린 저항성 존재 여부에 관해서는 더 많은 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.[22~25]

결론적으로 본 연구의 결과에서도 전술된 바와 같이 비만을 동반한 다낭성난소증후군에서 비만 지표와 인슐린, 인슐린과 안드로겐 사이에 양성 상관관계를 보이며 정상 체중군에 비해 현저히 높은 인슐린 저항성과 당 부하 검사상 고혈당치의 양상을 보이는 것으로 보아 비만 지표에 따라 다낭성난소증후군이 발생하는 기전에 인슐린 체계를 매개로 한 차이가 있을 것이라는 것과 장기 합병증의 예측 측면에서 비만의 동반은 당 대사 이상이나 당뇨증 발생의 위험군으로써 주의 깊은 추적이 필요할 것이라고 사료된다. 또한 치료의 측면에서도 비만을 동반한 다낭성난소증후군에서는 인슐린 저항성을 완화할 수 있는 인슐린 민감제 등의 사용이 새로운 치료 방편을 제공해 줄 수 있으므로 이에 관한 체계적이고 광범위한 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Insler V, Shoham Z, Barash A, Koistinen R, Seppälä M, Hen M, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. Hum Reprod 1993; 8: 379-84.
2. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?. Clin Endocrinol 1992; 37: 127-34.
3. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in policystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected woman. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 165-9.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. New Engl J Med 1995; 333: 853-61.
5. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2694-8.
6. Carmina E, Rosato F, Jannì A. Increased DHEAs levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. J Endocrinol Invest 1986; 9: 5-9.
7. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 473-9.
8. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, Böckmann A, Benz R, Mayer H, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentrations in obese adolescent girls before and after weight reduction. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3469-75.
9. Ostlund RE Jr, Staten M, Kohrt WM, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of the HDL_2 cholesterol level in older adults. New Engl J Med 1990; 322: 229-34.
10. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC. 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: 2854-64.
11. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1355-60.
12. Anttila L, Erkkola R, Ding YQ, Irjala K, Ruutiainen K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991; 55: 1057-61.
13. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: Influence of adiposity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 3728-33.
14. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Åbyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of

two distinct populations. Fertil Steril 1992; 58: 487-91.

15. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. Fertil Steril 1989; 52: 69-72.
16. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: Demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1114-8.
17. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. Hum Reprod 1996; 11: 1884-91.
18. Guzick DS, Berga SL, Wing R, Winters SJ, Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. Fertil Steril 1994; 61: 598-604.
19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992; 36: 105-11.
20. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 577-83.
21. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implication. Seminars Reprod Endocrinol 1997; 15: 111-22.
22. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1066-9.
23. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 356-9.
24. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jørgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1636-40.
25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-74.