

다낭성 난소 증후군 환자에서 비만군과 비비만군에서의 인슐린 저항성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 내과학교실*

임영구 · 이병석 · 조은정 · 차동현 · 박원일 · 박기현 · 조동제
이 국 · 송찬호 · 이은직*

Insulin Resistance in Obese and Non-obese Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

Y.K. Lim, M.D., B.S. Lee, M.D., E.J. Cho, M.D., D.H. Cha, M.D., W.I. Park, M.D.,
K.H. Park, M.D., D.J. Cho, M.D., K. Lee, M.D., C.H. Song, M.D. and E.J. Lee, M.D.*

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine*

= Abstract =

This study was designed to investigate the relationship between insulin resistance and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome(PCO). Twenty-two women with PCO, of whom thirteen were non-obese with body mass index(BMI, kg/m²) of <25 and nine were obese with BMI ≥ 25 were studied. Eight non-obese control women and seven obese control women were studied. Serum concentrations of testosterone, lutenizing hormone(LH)/follicle-stimulating hormone(FSH) ratio, and insulin-like growth factor I (IGF-I) were found to be significantly higher(P<0.05) in PCO women compared with control women, which clearly is not related to obesity. Serum glucose, insulin, and C-peptide levels were measured during a 2-hour oral glucose tolerance test(OGTT). Non-obese and obese women with PCO both(P<0.05) compared with control women demonstrated significant hyperinsulinemia after OGTT. The degree of hyperinsulinemia was found to be significantly higher in the obese women with PCO compared with the non-obese women with PCO.

We concluded that obesity may contribute to hyperinsulinemia, however may not play a central role in the pathogenesis of PCO.

서 론

다낭성난소 증후군은 여성 불임학 분야에서 널리 연구 되어져 왔으나, 그 병태생리에 대하여 명확하게 결론되어지지 못하고 있다. 나타나는 증상들은 불임, 조모증, 희발 월경 등으로 다양하게 나타나고 있다. 이들 증상은 시상하부-뇌하수체-난소축의 타고난 결함이 아니라 다양한 요인들이 함께 작용하여, 난소에서 포막기질세포의 기능 증가와 과립막세포

의 기능저하로 인해 야기된 남성호르몬 과다증과 연관이 있는 것으로 밝혀졌다(Horton R 등 1982; Carter GD 등 1983).

또한 다낭성난소 증후군을 일으키는 원인중의 하나로 insulin resistance(이하 인슐린 저항성으로 포함)의 소견을 보고(Lobo 등 1983) 하였는데, 이와같은 인슐린 저항성과 hyperinsulinemia(이하 고인슐린증으로 포함)는 난소에서의 남성호르몬 과다증과 깊은 관련이 있는 것(McKenna TJ 1988; Burgen GA 등 1980; Chang RJ 등 1983)으로 알려지고 있다.

Table 1. Clinical and biochemical data in polycystic ovarian syndrome

	NOB PCO(n=13)	OB PCO(n=9)	NOB-Cont(n=8)	OB-Cont(n=7)
Age(yrs)	22.8±3.7	25.6±3.1	26.5±3.4	28.9±2.7
BMI(kg/m ²)	21.4±2.1	28.7±3.3	22.1±2.8	29.4±4.1
LH:FSH	2.1±1.9*	2.5±0.4*	1.2±0.3	1.4±0.3
T(ng/ml)	1.5±0.7*	1.8±0.3*	0.4±0.1	0.6±0.2
E ₂ (pg/ml)	42.4±7.3	50.2±8.7	38.9±25.4	49.6±17.2
PRL(ng/dl)	21.8±5.0	22.4±4.2	14.2±4.3	15.0±3.1
IGF-I(μg/dl)	413±42.9*	440.5±47.4*	301.3±39.6	277.3±27.2

*:p<0.05, NOB PCO:non-obese polycystic ovarian syndrome group, OB PCO:obese polycystic ovarian syndrome group, NOB-Cont:non-obese control group, OB-Cont:obese control group.

다낭성난소 증후군 환자는 비만과 무관하게 대조군에 비해 고인슐린증과 인슐린저항성이 있다(Buyalos 등 1992)고 보고하였다.

다낭성난소 증후군 환자 중 비만군은 고인슐린증이 lutenizing hormone(이하 LH로 약함)과 상승작용하여 IGF-I 수용체를 증진시켜 남성호르몬을 과다 생성시킨다. 이에 비해 비만군은 상대적으로 증가되어진 growth hormone(이하 GH로 약함)의 농도가 난소의 IGF-I 생성을 증가시켜 남성호르몬을 과다 생성시키는 것으로 생각된다. 따라서 비만의 유무에 따라 서로 다른 병태 생리에 의해 다낭성난소 증후군이 유발될 것으로 추측되어진다(Insler 등 1993).

이에 저자들은 다낭성난소 증후군의 병태 생리에 있어서 비만과 인슐린 저항성이 가지는 역할을 평가하고자, 다낭성난소 증후군 환자를 비만군과 비비만군으로 나누어 각각의 군에서 인슐린 저항성의 정도를 비교하며, 또한 대조군과도 각각 비교 분석하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1991년 3월부터 1993년 10월까지 다낭성난소 증후군으로 진단된 22예를 대상으로 하였다. 단 대상환자들에게 다른 특이한 만성질환의 소견은 보이지 않았다. 그 진단 기준은 무배란증, 조모증, 불임증 등의 다양한 임상증상과, 생화학적 검사상 혈중 남성호르몬과 LH/FSH 비가 2이상이며, 이들에게 시행한 초음파 검사상상 특징적으로 난소 비대와 여러개의 미세 낭포의 양상(낭포 10개 이상, 직경 10mm 이하)을 보인 경우를 대상

으로 하였다. 이들 중 Body mass index(이하 BMI으로 약함, Kg/m²)가 25 이상인 9예를 비만군(평균 BMI가 28.7±3.3)으로, 나머지 BMI가 25 미만인 13예를 비비만군(평균 BMI가 21.4±2.1)으로 나누었다. 대조군도 상기와 동일하게 BMI가 25 이상인 7예를 비만군(평균 BMI가 29.4±4.1)으로, BMI가 25 미만인 8예를 비비만군(평균 BMI가 22.1±2.8)으로 나누었다. 다낭성 난소증후군 환자와 대조군에 대한 임상적, 생화학적 자료들은 표 1에 있다.

다낭성난소 증후군 환자 중 비비만군은 평균 나이가 22.8±3.7세이고 비만군은 25.6±3.1세이었으며, 대조군은 비비만군의 평균 나이가 26.5±3.4세이고 비만군은 28.9±2.7세이었다. LH/FSH비는 다낭성난소 증후군 환자 중 비비만군이 2.1±1.9이고 비만군은 2.5±0.4로 통계학적으로 유의있는 차이를 보이지 않았으나, 두 군은 대조군에 비해 각각 유의있는 차이를 보였다(p<0.05). Testosterone은 비비만군에서 1.5±0.7ng/ml이고 비만군에서 1.8±0.3ng/ml로, IGF-I의 값은 비비만군에서 413±42.9μg/dl이고 비만군에서는 440.5±47.4μg/dl로 나와 LH/FSH비와 같이 다낭성 난소증후군 환자에서 비비만군과 비만군 두군 모두 대조군에 비해 통계적으로 유의있게 증가되어 있었으나, 다낭성난소 증후군 환자들 중에서 비만에 따른 차이는 볼 수 없었다(p<0.05). 이에 비해 estradiol은 비비만군이 42.4±7.3pg/ml이고 비만군이 50.2±8.7pg/ml이었으며, prolactin은 비비만군이 21.8±5.0ng/dl이고 비만군이 22.4±4.2ng/dl로 둘 다 모두 대조군에 비해 유의있는 차이를 보이지 않았다.

2. 연구 방법

1) 10-12시간의 금식 후, 75gm의 경구 포도당을 복용시킨 후, 0분, 30분, 60분, 90분, 그리고 120분에 각각 혈액 채취하여 혈당, insulin, C-Peptide를 각기 측정하는 경구 포도당 내성 검사(oral glucose tolerance test)을 시행하였다. 인슐린은 radioimmunoassay(Diabot, Japan), C-peptide는 radioimmunoassay(Incstar, USA), 혈당은 Oxidase(CX-5, Germany)을 사용하였다.

2) LH, FSH, Testosterone, E₂, prolactin은 Enzyme immunoassay (Amerlit, UK), 그리고 IGF - I은 immunoradiometric assay(Dietzenbach, Germany)로 각기 검사를 시행하였다.

3) 연구 결과는 Student's t-test와 ANOVA test를 이용하여 각군들 사이에서의 통계학적 처리를 하였고 신뢰한계는 95%로 하였다.

연구 결과

경구 포도당 내성 검사를 시행 후 혈당에 대한 area under the curve(이하 AUC로 약함) 값은 당뇨병성 증후군 환자 중 비만군은 $242.8 \pm 15.5 \mu\text{g/ml} \times \text{hr}$ 이고 비비만군은 $198.9 \pm 18.7 \mu\text{g/ml} \times \text{hr}$ 이었으며, 대조군에서 비만군은 $233.5 \pm 29.5 \mu\text{g/ml} \times \text{hr}$ 이고 비비만군은 $221.4 \pm 11.3 \mu\text{g/ml} \times \text{hr}$ 으로 나타났는데, 이들 4개군의 값은 각각 통계학적으로 유의하는 차이를 보이지 않았다(그림 1).

그러나 경구 포도당 내성검사를 시행한 후 60분에서의 인슐린치는, 당뇨병성 증후군 환자 중 비만군에서 $147.3 \pm 49.3 \mu\text{g/ml}$ 이고 비비만군은 $71.7 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ 으로 비만군의 인슐

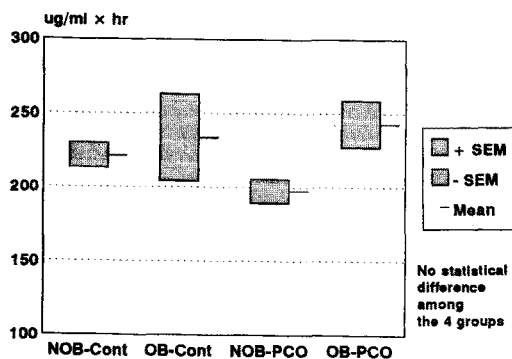


Fig. 1. Area under the curve of glucose.

린치가 유의하게 증가된 결과를 보였다($p < 0.05$). 대조군에서 비만군은 $43.4 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$ 이며 비비만군은 $19.1 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$ 로 나타났다. 당뇨병성 증후군 환자들은 비만과 상관없이 대조군에 비해 인슐린치가 증가된 결과를 보였다($p < 0.05$). 인슐린에 대한 AUC값이 당뇨병성 증후군 환자 중 비만군은 $190.1 \pm 63.5 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 로 비비만군의 $103.2 \pm 30.1 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 보다 증가된 결과를 보였으며, 대조군에서 비만군은 $57.8 \pm 11.3 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 이고 비비만군은 $29.2 \pm 2.4 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 로 나왔는데, 이는 당뇨병성 증후군 환자들은 비만과 상관없이 대조군 보다 증가된 결과를 보였다($p < 0.05$, 그림 2, 3).

동일하게 시행한 60분의 C-peptide치는, 당뇨병성 증후군 환자 중 비만군은 $6.7 \pm 1.3 \text{ng/ml}$ 이고 비비만군은 $5.4 \pm 2.2 \text{ng/ml}$ 로 나왔으며, 대조군 중 비만군은 $3.4 \pm 0.3 \text{ng/ml}$ 이고 비비만군은 $3.0 \pm 0.3 \text{ng/ml}$ 로 나왔다. 또한 C-peptide의 AUC도 당뇨병성 증후군 환자 중 비만군은 $11.5 \pm 1.5 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 이고 비비만군은 $9.2 \pm 0.9 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 이며, 대조군 중 비만군은 $7.4 \pm 0.7 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 이고 비비만군은 $5.0 \pm 0.5 \text{ng/ml} \times \text{hr}$ 로 각기 나왔다. 이는 인슐린에서와

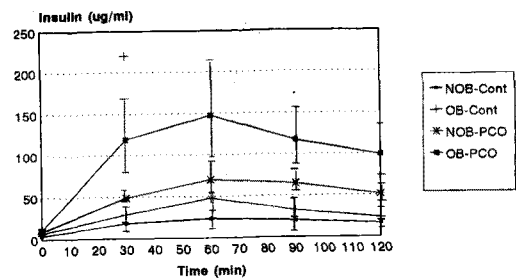


Fig. 2. Insulin levels after oral glucose tolerance test.

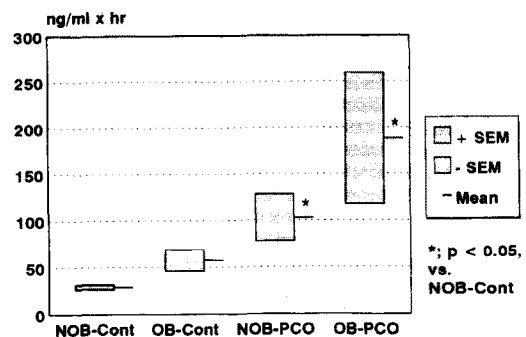


Fig. 3. Area under the curve of insulin.

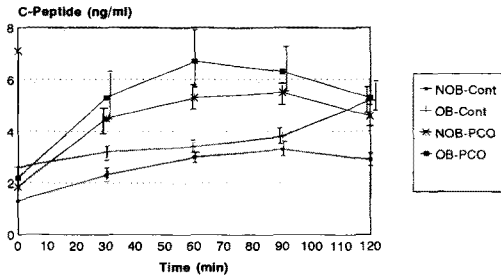


Fig. 4. C-peptide levels after oral glucose tolerance test.

동일한 결과로 다낭성난소 증후군 환자들은 비만과 상관없이 대조군에 비해 증가된 것이며, 다낭성난소 증후군 환자 중 비만군은 비비만군에 비해 증가된 양상을 보이고 있다($p < 0.05$, 그림 4, 5).

고 찰

다낭성난소 증후군의 병태 생리에 있어서 남성호르몬(특히 androstenedione과 testosterone)의 과다생성은 대뇌의 중추조절기관에 작용하여 뇌하수체에서 LH의 분비를 지속적으로 증가시키고 FSH의 분비를 감소시켜 난소 내에서의 비정상적인 다낭성 난포에서 남성호르몬의 분비가 다시 증가되어지는, 전형적인 비정상적인 gonadotrophin 분비와 비정상적인 난소반응을 초래한다(Chang 등 1983). 이와같은 남성 호르몬 과다증을 가진 다낭성난소 증후군 환자들은 고인슐린증의 소견을 보인다(Donna 등 1983). 다낭성난소 증후군 환자들에겐 난소 절제술등의 방법으로 혈중 남성호르몬을 감소시키더라도 혈중 인슐린 농도에는 영향을 미치지 못하지만, 혈중 인슐린을 감소시키면 혈중 Testosterone이 급격히 감소되는 것으로 보아 고인슐린증이 다낭성난소 증후군의 병태 생리에 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각된다. 인슐린 저항성의 결과로 증가된 인슐린은 IGF-I과 함께 난소에 대한 LH의 작용을 증강시켜 남성호르몬의 분비를 증가시키며(Cara and Rosenfield 등 1988), 간에 작용하여 SHBG(Sex-hormone binding globulin)과 IGF-BP(binding protein)의 생성을 억제하여 전체 혈중 남성호르몬의 농도를 더욱 증가시키게 된다.

다낭성난소 증후군 환자의 약 40% 정도에서 비만증이 보고되고 있는데, 비만으로 인한 과

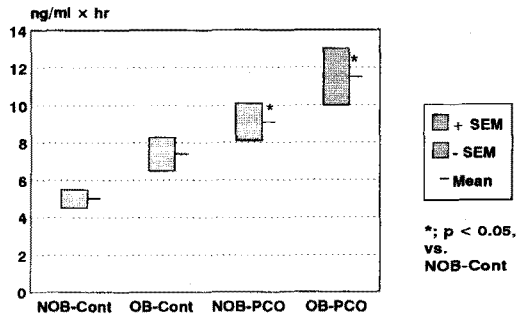


Fig. 5. Area under the curve of C-peptide.

다한 지방조직은 steroid 대사에 관여하여 혈중 남성호르몬의 농도를 증가(Franks, 1989)시킬 뿐만아니라, 세포의 인슐린 수용체의 수를 감소시키고 세포의 인슐린 수용체 후 결손(post-receptor defects)를 통해 인슐린 저항성을 유발한다(Olefsky, 1981). 그러나 비만만 모든 사람이 다 인슐린 저항성을 가지는 것은 아니므로, 비만 그 자체가 다낭성난소 증후군에서 나타나는 인슐린 저항성과 남성호르몬 과다증의 주된 병태생리로 작용하는 것은 아니다. 하지만 인슐린 저항성환경에 있는 환자에서의 비만은 남성호르몬 과다증을 유발할 위험성이 높은 것은 사실이며, 또한 체중감소를 통해 다낭성난소 증후군에 특징적인 호르몬이상의 교정을 가져오고 규칙적인 배란이 회복되어지는 경우도 있다고 한다(Nestler 등, 1989).

본 연구에서는 경구 포도당 내성 검사를 시행한 결과 다낭성난소 증후군 환자군이 대조군에 비해 더 높은 혈중 남성호르몬, 인슐린, 그리고 C-peptide를 보였다. 또한 다낭성난소 증후군 환자 중에서는 비만군이 비비만군에 비해 증가된 인슐린과 C-peptide를 보였다. Andrea 등은 비만과는 무관하게 다낭성난소 증후군 환자에서 인슐린 저항성이 있는 것으로 보고하였다. 또한 남성호르몬 과다증 환자에게 경구 포도당 내성검사를 시행한 결과 대조군에 비해 현저히 높은 인슐린 농도를 보였는데, 이는 비만과는 무관하였다(Samnel Smith 등 1987). 이것은 인슐린 수용체의 정상적인 기능에도 불구하고, insulin receptor kinase와 glucose transport사이에 있는 insulin signal transduction chain에 있는 수용체 후 결손으로 인해 인슐린 저항성이 야기된 것으로 추측된다(Theodore P Ciaraldi 등 1992). 이 결과 증가

된 인슐린은 IGF와 함께 난소에 대한 LH의 작용을 증강시켜 남성호르몬의 생성을 증가시키며 간에 작용하여 SHBG(sex-hormone binding globulin)과 IGF-BP(binding protein)의 생성을 억제하여 전체 혈중 남성호르몬과 여성호르몬의 농도를 증가시키기도 한다.

Nestler등은 다낭성난소 증후군에 감수성이 있는 환자들에서 비만증이 혈중 인슐린치를 통계학적으로 유의있게 높게 하는 요인으로 작용한다고 하였고, Andrea등은 다낭성난소 증후군 환자에서 인슐린 저항성이 비만과는 무관하게 존재하나, 비만이 동반될시 인슐린치가 더욱 증가된다고 보고하였다. 다낭성난소 증후군 자체의 대사과정에서 유발된 인슐린 저항성에 부가적으로 비만에 의한 인슐린 상승 효과가 서로 상승작용을 나타내는 것으로 사료된다.

결 론

다낭성난소 증후군을 진단받은 환자 22예를 대상으로 비만의 정도(BMI)에 따라 분류하고, 각군에서 혈중 생화학적검사를 시행하고 경구 포도당 내성 검사에 따른 인슐린과 C-peptide의 결과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. LH/FSH, Testosterone, 그리고 IGF-I의 값은 다낭성난소 증후군 환자가 대조군에 비해 증가되어 있었으나 다낭성난소 증후군 환자들 중에서 비만에 따른 차이는 없었다.
2. 경구 포도당 내성 검사를 시행한 후 얻은 혈당치는 각군에서 차이를 보이지 않았다.
3. 경구 포도당 내성 검사를 시행한 후 얻은 인슐린과 C-peptide의 값은 다낭성난소 증후군 환자들이 대조군에 비해 더 높게 나왔으며, 다낭성난소 증후군 환자들 중에서는 비만군이 비비만군보다 더 높게 나왔다.

이상에서 볼때, 다낭성난소 증후군의 병태생리에 중요한 역할을 지니는 남성호르몬 과다증은 여러가지 요인에 의해 유발되어지는 것으로 생각되어지는데, 그중 인슐린 저항성이 주된 역할을 담당할 것으로 생각된다.

비만증은 그 자체만으로도 혈중 인슐린을 증가시킬 수 있으나, 다낭성난소 증후군의 병태생리에 결정적인 역할을 담당하지는 못하며, 단지 다낭성난소 증후군 자체의 고인슐린증에 추가적인 상승효과를 미치는 것으로 사

료된다.

인 용 문 헌

- Andrea Dunaif, Karen R Segal et al: Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992, 41, 1257-66.
- Burgen GA, Givens JR, Kitabchi AE: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 50, 113-116.
- Buyalos, Watanabe, Geffner et al: Insulin and insulin-like growth factor-I responsiveness in polycystic ovarian syndrome. *Fert Steril* 1992, 57, 796-803.
- Cara JF, Rosenfield RL: Insulin-like growth factor-I and insulin potentiate luteinizing hormone induced androgen synthesis by rat ovarian theca-interstitial cells. *Endocrinology* 1988, 123, 733-739.
- Carter GD, Holland SM, Alagband-Zadeh J, Rayman G, Dorrington-Ward P, Wise PH: Investigation of hirsutism: testosterone is not enough. *Ann Clin Biochem* 1983, 20, 262-263.
- Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57, 356-359.
- Donna Shoup, Dinesh D, Kumar, Rogerio A Lobo: Insulin resistance in PCOS. *Am J Obstet Gynecol* 1983, 147, 588.
- Franks S: Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1989, 31, 87-210.
- Horton R, Hawks D, Lobo R: 3 alpha, 17 beta-androstenediol glucuronide in plasma. A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982, 69, 1203-1206.
- Insler, Shoham, Barash et al.: Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Human Reprod* 1993, 8, 379-384.
- Kiddy, Hamilton-Fairley, Koistinen R: Diet-in-

- duced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal and polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1989, 31, 757-763.
- John E Nestler, John N Clare, William G Blackard: The central role of obesity in the pathogenesis of the PCO. *Am J Obstet Gynecol* 1989, 161, 1095-7.
- McKenna TJ: Pathogenesis and treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988, 318, 558-562.
- Olefsky JM: Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981, 30, 148-162.
- Robert L, Barbieri et al.: The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism.
- Samuel Smith, Veronica A, Ravnkar, Robert L, Barbieri: Androgen and insulin resistance to oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fert Steril* 1987, 48, 72.
- Theodore P Ciaraldi, Albert el-roey et al.: Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, 75, 577-583.
-