

다낭성 난소 증후군 환자에서 체중과 임신이 내분비 양상 및 당 대사에 미치는 영향

아주대학교 의과대학 산부인과학 교실¹ · 연세대학교 의과대학 산부인과학 교실²
박영한¹ · 황경주¹ · 권혁찬¹ · 양정인¹ · 유희석¹ · 김세광² · 오기석¹

-Abstract-

The Effect of Overweight and Pregnancy on Endocrinologic Features and Glucose Metabolism in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

Young Han Park¹, M.D., Kyung-Joo Hwang¹, M.D., Hyuck-Chan Kwon¹, M.D.,
Jung-In Yang¹, M.D., Hee-Suk Rhyu¹, M.D., Sei Kwang Kim², M.D.,
Kie-Suk Oh¹, M.D.,

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon¹, Korea Department
of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul², Korea

Objective: The purpose of this study attempts to determine the endocrinologic characteristics and changes in glucose metabolism before/during pregnancy according to different body weights in women with Polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Methods: 94 women diagnosed with PCOS were evaluated through measuring serum hormone levels and oral glucose tolerance tests preconceptionally and gestationally.

Results: In patients who were of normal weight showed significantly increased serum LH levels compared to those who were overweight (12.8 ± 0.9 Vs. 7.1 ± 0.8 mIU/ml, $p=0.000$), and the serum levels of insulin was increased significantly in the overweight group (7.1 ± 0.7 Vs. 15.2 ± 2.8 uIU/ml, $p=0.000$). The IGFBP-I (32.8 ± 10.6 Vs. 8.3 ± 2.5 ng/ml, $p=0.034$) and SHBG (55.8 ± 4.2 Vs. 37.1 ± 3.1 nmol/ml, $p=0.001$) were significantly lower in the overweight group. The oral glucose tolerance test before/after pregnancy showed increased frequency of abnormal glucose metabolism, in both of the non-obese group (38.8%, 26.9%) and the obese group (64.2%, 53.9%) compared with normal population.

Conclusion: It is thought that in the normal weight group with polycystic ovarian syndrome androgen production is stimulated in the theca cells by abnormally high LH secretion, while in the overweight group the hyperinsulinemia state which decreases the SHBG and IGFBP-I, lead to increase biologically active free androgens and IGF-I and increase insulin binding to it's receptor. And during/before pregnancy, women with PCOS showed that incidence of abnormal glucose metabolism was significantly increased in both of non-obese and obese groups.

Key words : Glucose, PCOS, Pregnancy, Obesity, hyperinsulinemia

다낭성 난소 증후군 (polycystic ovary syndrome)은 희발 월경과 고안드로젠 혈증을 특징으로 하는 가임 연령 여성에서 흔한 내분비 질환의 하나로¹ 비만 및 고인슐린 혈증을 동반하는 임상적 특성을 보인다.^{2,4} 병리 기전은

고안드로젠 혈증이 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성을 유발시키는 일차적인 원인이라고 생각하였으나^{5,6} 인슐린 저항성 및 고인슐린 혈증에 의해 고안드로젠 혈증이 유발된다고 알려지고 있으며,^{7,8} 최근에는 고인슐린 혈증

접수일 :

주관책임자: 김세광

서울 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 산부인과학 교실

전화: 02-361-5499 FAX: 02-313-8357, E-mail : skkim@yumc.yonsei.ac.kr

과 고안드로젠 혈증 및 비만이 다낭성 난소 증후군에서 독립적으로 관여하는 것으로 보고되고 있다.⁹ 고인슐린 혈증이 지속적으로 나타날 경우, 간에서는 성호르몬 결합 글로불린과 인슐린양 성장 요소 결합 단백질의 생산을 감소시키고, 이는 글로불린과 결합되지 않은 혈중 유리 호르몬의 농도를 증가시키는 효과를 가져와 난소에서 인슐린양 성장 인자와 더불어 안드로젠 분비를 증가시킨다고 한다.^{10,11}

그러나, 비만도에 따른 혈중 성선 호르몬 농도가 다낭성 난소 증후군 환자들에서 유의한 차이를 보이지 않으나, 고인슐린 혈증이 비만군의 약 80%, 정상 체중군의 약 30%에서 나타나 고인슐린 혈증 및 인슐린 저항성이 비만과의 연관성은 높지만 정상 체중군에서도 고인슐린 혈증이 나타난다는 것은^{12,13} 인슐린 저항성을 촉진시키는 어떤 인자가 비만 이외에도 있다는 것을 의미한다.^{9,14} 그러나, 지금까지 많은 연구에도 불구하고 다낭성 난소 증후군의 임상적 양상 및 생화학적 특성은 다양하며 명확한 병인과 분류가 아직까지 확립되지 않고 있다.

다낭성 난소 증후군에서 체질량지수 (BMI; body mass index)에 따라 비만군과 정상 체중군으로 구분시 정상 체중군에서는 황체화 호르몬이 상승되어 고안드로젠 혈증을 초래하고, 비만군에서는 황체화 호르몬이 현저하게 증가되어 있지 않으면서 고인슐린 혈증에 따른 인슐린 저항성과 고안드로젠 혈증을 동반하여 그 병리 기전이 서로 다를 것으로 사료되고 있다.¹⁵ 특히 고인슐린 혈증 및 인슐린 저항성은 상복부 비만 (android obesity)과 연관성이 높고, 20~30대에 당 불내성 (impaired glucose tolerance), 인슐린 비의존성 당뇨병 (NIDDM) 및 지질 대사의 이상을 초래하여 즉상 동맥경화증의 위험성도 증가하며 이러한 대사장애 이외에도 길항 받지 않은 에스트로겐에 지속적인 노출이 되어 자궁내막암, 유방암의 위험성도 증가한다고 한다.¹⁶⁻¹⁸

한편 임신 시에는 모체에서 태아로 우선적인 영양 공급을 하기 위하여 인슐린 저항성이 초래된다는 것은 잘 알려져 있으며,¹⁹ 다낭성 난소 증후군은 임신 전부터 인슐린 저항성 및 당 대사 장애를 보이므로 이들이 임신이 되면 당 대사 장애에 대한 추가적인 위험성을 갖게 되어 임신성 당 불내성 및 당뇨가 증가한다고 보고되고 있다.²⁰

본 연구에서는 다낭성 난소 증후군을 가진 한국 여성을 대상으로 체중에 따른 내분비적 특성과 임신 전 및 임신 중의 당 대사 변화를 비교하여 알아 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 6월부터 1998년 6월까지 아주대학교 병원 산부인과 불임클리닉을 내원한 환자 중 3개월 이상의 무월경과 질 초음파 검사상 난소 피질부 주위에 8 mm 이하의 소낭포가 10개 이상 존재하고 난소의 기질이 증가되어 있는 다낭성 난소의 소견을 보이는 경우를 다낭성 난소 증후군으로 진단하였고, 이들중 내분비 검사상 선천성 부신 기능 항진증, 갑상선 기능 항진증이나 저하증 또는 고프로락틴 혈증 등이 없는 것으로 밝혀진 94명을 연구 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

1) 비만 지표

비만 지표의 설정은 인체 체중으로 신장과 체중을 측정하여 체중 (kg)을 (신장cm-100)×0.9로 나눈 백분 값으로 이상체중 (ideal body weight, IBW) 백분율을 사용하였고 이상체중의 120%를 기준으로 120%미만을 정상 체중군, 120% 이상을 과체중군으로 분류하였다. 체질량지수 (body mass index, BMI)는 표준화된 체중계와 신장 측정기를 사용하여 공복시 체중을 신장의 제곱으로 나눈 값 (kg/m²)을 사용하였고, 허리/엉덩이 둘레비 (waist/hip ratio, WHR)를 측정하였다.

2) 혈청 호르몬 및 결합 단백질 측정

호르몬 검사는 푸로게스테론 (Progesterone, Samil Pharm. Co., Seoul, Korea) 200 mg을 근육주사 하여 소퇴성 출혈 후 제 2-3일에 혈액을 채취하여 실시하였다. 에스트라디올, 황체호르몬, 갑상선자극호르몬, 테스토스테론, 디하이드로에피안드로스테론 설페이트 (Diagnostic Products Corporation, 도시, 주, USA) 등과 인슐린, 황체화호르몬, 난포자극 호르몬, 프로락틴 (DAINABOT, 도시, 주, USA) 등은 방사면역 측정법 (radioimmunoassay, RIA)으로 측정하였고, 제1 인슐린양 성장요소, 제3 인슐린양 성장요소 결합 단백질 (Diagnostic Systems Laboratory, 도시, 주, USA) 등과 성호르몬 결합글로불린 (Biocode, 도시, Belgium)은 면역방사계수 측정법 (Immunoradiometric assay, IRMA)을 사용하여 측정하였다.

유리 안드로젠 지수는 테스토스테론 농도와 성호르몬 결합 글로불린 농도의 국제 도량형국 단위 (S.I. units)의 비율로써 구하였다.

3) 당 부하 검사와 혈청 지질 농도 측정

경구 당 부하 검사는 임신 전에는 검사 당일 아침 공복시 정맥혈을 채혈한 후 75g의 포도당을 경구 투여하고 0, 30, 60, 90, 120분 후에 각각 채혈하여 혈당은 포도당 산화 효소법으로, 인슐린 농도는 Diagnostic Systems Laboratory (USA)사의 kit를 이용한 면역방사계수 측정법

(Immunoradiometric assay, IRMA)을 사용하여 측정하였다. 임신 전 당뇨는 1979년의 미국 NIH 의 National Data Group 의 기준에 따라 공복 혈당이 140mg/dl 이상이거나, 75g 당 부하 검사에서 2시간 후의 측정치가 200mg/dl 이상이고 적어도 2시간 내에 한 검사치가 200mg/dl 인 경우를 당뇨로 정의하였고, 2시간후 혈당치가 140-200mg/dl 사이이고, 2시간 내에 적어도 한 검사치가 200mg/dl 이상인 경우는 당 불내성으로 정의하였다.

임신 시에는 재태 연령 제 24-28주에 50g의 포도당을 경구 투여한 후 1시간후 혈당이 135mg/dl 이상으로 증가된 환자를 다시 제 29-32주에 100g 포도당을 경구 투여하고 0, 60, 120, 180분에 채혈하여 혈당 및 인슐린 농도를 상기와 같은 방법으로 측정하였다. 공복 혈당은 105mg/dL, 식후 혈당은 1시간이 190mg/dL, 2시간이 165mg/dL, 3시간이 145mg/dL를 기준으로 총 4회에서 2회 이상 기준 검사치보다 높게나타난 경우를 임신성 당뇨로, 일회만 기준 이상인 경우는 당 불내성으로 정의하였다.²¹

혈당 면적 (glucose area under the curve), 인슐린 면적 (insulin area under the curve)은 각각 시간에 따른 혈당, 인슐린 반응 곡선에서 곡선 아래 면적으로 계산하였다.

혈청 지질 농도 중 총 콜레스테롤, 고비중 지단백질-콜레스테롤, 중성지방은 Hitachi 747 자동분석기 (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan)로 측정하였다.

3. 통계분석

각 호르몬의 농도는 평균값 (mean)과 표준오차 (standard error of mean)로 표시하였다. 통계 처리는 Student t-test와 Chi-square test를 사용하였으며, p<0.05인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

연구 결과

1. 체중 지표에 따른 특성

이상적인 체중의 120%를 기준으로 정상 체중군이 61명, 과체중군이 33명으로, 다낭성 난소 증후군을 보인 전체 여성의 약 35%에서 과체중을 보였다. 평균 연령은 정상 체중군 28.8±0.6세, 과체중군 30.3±0.8세로 유의한 차이가 없었다. 이상체중 백분율과 체질량지수는 정상 체중군에서 각각 102.3±1.3%, 21.5±0.3, 과체중군에서 135.7±2.5%, 28.6±0.5로 유의한 차이가 있었다(P=0.000). 그러나 허리둘레/엉덩이 둘레 비는 정상 체중군은 0.85±0.03, 과체중군은 0.92±0.02로 두 군간 유의한 차이가 없었다 (p=0.188)(Table 1).

2. 혈청 호르몬 농도

혈청 난포 자극호르몬, 갑상선 자극호르몬, 프로락틴, 에스트라디올, 황체호르몬, 테스토스테론, 디하이드로에피안드로스테론설페이트 및 유리안드로겐지수 (free androgen index)의 검사치는 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 황체화 호르몬농도는 정상 체중군이 12.8±0.9mIU/ml, 과체중군이 7.1±0.8mIU/ml로 정상 체중군에서 유의하게 높았다 (p=0.000). 성호르몬 결합 글로불린 농도는 정상 체중군이 55.8±4.2nmol/ml, 과체중군이 37.1±3.1nmol/ml로 과체중군에서 유의하게 낮았다 (p=0.001)(Table 2).

Table 1. Age and obesity index according to body weight

| | Normal weight (n=61) | Overweight (n=33) | P |
|-------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Age(yr) | 28.8±0.6 | 30.0±0.8 | 0.15 |
| % IBW | 102.3±1.3 | 135.7±2.5 | 0.000 |
| BMI(Kg/m ²) | 21.5±0.3 | 28.6±0.5 | 0.000 |
| WHR | 0.85±0.03 | 0.92±0.02 | 0.188 |

Mean±SE,

Normal weight:<120% of IBW of PCO

Over Weight:≥120% of IBW of PCO

Table 2. Serum hormone levels according to body weight

| | Normal weight (n=61) | Overweight (n=33) | P |
|---------------------|----------------------|-------------------|-------|
| FSH(mIU/ml) | 7.5±0.4 | 7.1±0.8 | 0.488 |
| LH(mIU/ml) | 12.8±0.9 | 7.1±0.8 | 0.000 |
| TSH(uIU/ml) | 1.64±0.3 | 1.71±0.25 | 0.869 |
| Proctiln(ng/ml) | 7.9±0.6 | 10.4±2.2 | 0.298 |
| Estradiol(pg/ml) | 64.0±22.5 | 55.0±19.1 | 0.535 |
| Progesterone(ng/ml) | 0.27±0.47 | 0.33±0.41 | 0.454 |
| Testosterone(ng/ml) | 0.45±0.04 | 0.43±0.05 | 0.788 |
| DHEAS(ug/dl) | 328.7±245.8 | 204.7±81.8 | 0.626 |
| SHBG(nmol/ml) | 55.8±4.2 | 37.1±3.1 | 0.001 |
| FAI | 3.7±0.5 | 4.7±0.9 | 0.279 |

Mean±SE,

FAI: testosterone×347/SHBG

Over Weight:≥120% of IBW of PCO

3. 혈청 인슐린 및 인슐린 결합 단백질 농도

혈청 인슐린 농도는 정상 체중군이 7.1±0.7 μIU/ml, 과체중군이 15.2±2.8 μIU/ml로 과체중군에서 유의하게 높았다 (p=0.000). 제1 인슐린양 성장 요소는 정상 체중군이 267.4±17.4ng/ml, 과체중군이 249.0±27.4ng/ml로 유의한 차이가 없었다. 제1 인슐린양 성장요소 결합 단백질은 정상 체중군이 32.8±10.6ng/ml, 과체중군이 8.3±2.5ng/ml로 과체중군에서 유의하게 낮았다 (p=0.034). 제3 인슐린양 성장요소 결합 단백질은 정상 체중군이 4.2±

- 다낭성 난소 증후군 환자에서 체중과 임신이 내분비 이상 및 당 대사에 미치는 영향 -

0.3mg/L, 과체중군이 4.1±0.4mg/L로 두 군간 유의한 차이가 없었다.

인슐린/당 비율 (I/G ratio)은 정상 체중군이 0.07±0.007, 과체중군이 0.15±0.026으로서 과체중군에서 유의하게 높았다 (p=0.010) (Table 3).

Table 3. Serum insulin and binding protein levels according to body weight

| | Normal weight (n=61) | Overweight (n=33) | P |
|------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Insulin(μIU/ml) | 7.1±0.7 | 15.2±2.8 | 0.000 |
| IGF-I(ng/ml) | 267.4±17.4 | 249.0±27.4 | 0.570 |
| IGFBP-I(ng/ml) | 32.81±0.8 | 8.3±2.5 | 0.034 |
| IGFBP-III(mg/ml) | 4.2±0.3 | 4.1±0.4 | 0.744 |
| I/G ratio | 0.07±0.007 | 0.15±0.026 | 0.010 |

Mean±SEM

I/G ratio: Insulin/glucose ratio

IGFBP: Insulin like growth factor binding protein

4. 혈청 지질 농도

총 콜레스테롤은 과체중군이 225.9±9.7 mg/dl로, 정상 체중군의 185.4±7.4 mg/dl에 비하여 유의하게 높았다 (p=0.003). 고비중 지단백질-콜레스테롤은 정상 체중군이 49.8±1.5 mg/dl, 과체중군이 45.3±2.4 mg/dl로 두 군간 유의한 차이는 없었다. 저비중 지단백질-콜레스테롤은 정상 체중군이 109.3±6.8 mg/dl, 과체중군이 142.4±7.5 mg/dl로 과체중군에서 유의하게 증가되어 있었다 (p=0.010). 중성지방도 정상 체중군이 115.2±15.2 mg/dl, 과체중군은 180.7±20.6 mg/dl로 과체중군에서 유의하게 증가되어 있었다 (p=0.023) (Table 4).

Table 4. Serum lipid levels according to body weight

| | Normal weight (n=61) | Overweight (n=33) | P |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Total cholesterol (mg/dl) | 185.4±7.4 | 225.9±9.7 | 0.003 |
| HDL-cholesterol (mg/dl) | 49.8±1.5 | 45.3±2.4 | 0.116 |
| LDL-cholesterol (mg/dl) | 109.3±6.8 | 142.4±7.5 | 0.010 |
| Triglyceride (mg/dl) | 115.5±15.2 | 180.7±20.6 | 0.023 |

Mean±SEM

5. 당 부하 검사

임신 전 경구 75 g 당 부하 검사상 0, 30, 60, 90, 120 분 혈당치는 정상 체중군에서 각각 100.1±1.8 mg/dl, 168.0±4.5 mg/dl, 162.7±7.3 mg/dl, 141.9±7.8 mg/dl, 131.9±7.1 mg/dl 였으며, 과체중군은 101.4±2.2 mg/dl,

173.3±6.8 mg/dl, 188.8±7.4 mg/dl, 167.9±6.0 mg/dl, 152.6±6.4 mg/dl로 과체중군의 60분, 90분 검사에서 유의하게 높았다 (p<0.05). 0, 30, 60, 90, 120분 인슐린농도는 정상 체중군에서 각각 10.3±1.6 μIU/ml, 53.2±6.2 μIU/ml, 60.2±6.5 μIU/ml, 55.9±6.5 μIU/ml, 48.3±5.7 μIU/ml였으며, 과체중군에서는 16.8±2.6 μIU/ml, 85.3±10.6 μIU/ml, 108.6±12.1 μIU/ml, 108.5±12.1 μIU/ml, 100.6±12.6 μIU/ml로 당 부하 검사시간 중 모두 유의하게 높았다 (p<0.05) (Fig. 1).

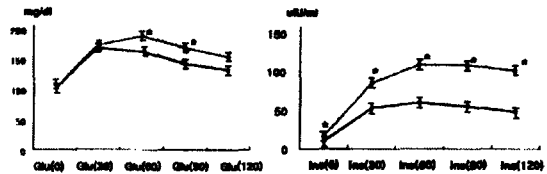


Fig 1. Comparison of glucose and insulin responses during 75g OGTT according to body weight (preconceptional)

Mean±SEM, * : p<0.05

— Normal weight(n=54), ... Overweight(n=28)

임신 시 제태연령 24-28주에 시행한 50 g 당 부하 검사상 135 mg/dl 이상인 산모 중 제 28-32주에 100 g 당 부하 검사를 시행하여 0, 60, 120, 180분에 측정된 혈당치는 정상 체중군에서 각각 92.6±4.5 mg/dl, 171.4±8.8 mg/dl, 159.7±6.0 mg/dl, 137.1±5.1 mg/dl, 과체중군에서 98.3±6.9 mg/dl, 190.3±17.8 mg/dl, 180.3±15.1 mg/dl, 150.3±11.6 mg/dl 였다. 같은 시간에 측정된 인슐린 농도는 정상 체중군은 각각 8.6±1.4 μIU/ml, 69.2±6.2 μIU/ml, 69.4±11.0 μIU/ml, 87.2±8.0 μIU/ml, 과체중군은 11.1±2.2 μIU/ml, 61.7±16.3 μIU/ml, 69.4±28.9 μIU/ml, 71.8±24.4 μIU/ml로 두 군간 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2).

6. 혈당 및 인슐린 면적

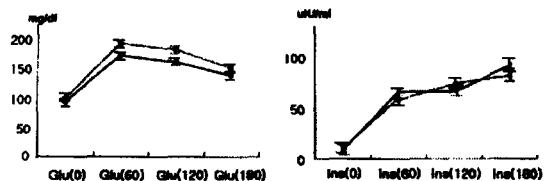


Fig 2. Comparison of glucose and insulin responses during 100 OGTT according to body weight (conceptional)

Mean±SEM, * : p<0.05

Glu(30): glucose level after 30 minutes of OGTT

Ins(30): insulin level after 30 minutes of OGTT

— Normal weight(n=11), ... Overweight(n=9)

경구 당 부하 검사시 임신전 혈당 면적과 인슐린 면적은 정상 체중군에서는 각각 17656.1±658.9, 5957.6±646.3, 과체중군에서는 19707.9±641.4, 10832.1±1184.4로 과체중군에서 유의하게 높았으나, 임신 시에는 혈당 면적과 인슐린 면적이 정상 체중군에서는 각각 26749.1±920.6, 11178.0±491.7, 과체중군에서는 각각 29707.9±2439.3, 11993.3±3354.6으로 과체중군에서 높았으나 유의한 차이는 없었다 (Fig. 3).

고 찰

다당성 난소 증후군은 고안드로젠 혈증을 동반하고 만성 무배란을 특징으로 하는 가임 연령 여성에서 가장 흔한 내분비 질환의 하나이며,¹ 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성을 흔히 동반한다.^{2,4} 다당성 난소 증후군의 발병 기전은 확실치 않으나 임상적으로 약 50%에서 희발 월경, 약 75%에서 불임 및 다모증, 40~50%에서 비만, 70%에서 여드름, 지루성 피부염 등을 보이며,^{7,22} 내분비 호르몬 검사상 고안드로젠 혈증, 고인슐린 혈증 (>14 μU/ml), 인슐린 저항성, 제 1인슐린양 성장요소 결합 단백질 감소, 고에스트로젠 혈증, 황체화 호르몬 자극호르몬과 난포 자극호르몬 비의 증가 및 디하이드로에피안드로스테론설페이트 증가를 보인다.^{5,23} 초음파 소견은 양측 난소가 정상보다 두 배 또는 세 배 이상 커지고 난소의 피질 부 주위에 8 mm 이하 되는 난포가 10개 이상, 난소 중심 부 간질이 전체 난소 부피의 25% 이상 증가한 소견을 보이거나,²⁴ 무월경과 함께 직경 8 mm 미만의 소낭포가 10개 이상인 경우²⁵ 다당성 난소로 정의하며 난소가 다당성으로 보이는 것은 무배란의 상태가 어느 기간 동안 지속된 난소의 특징적인 소견으로 무배란을 보이는 여성의 약 75%는 다당성 난소를 보인다고 한다.²⁶ 무배란을 유발할 수 있는 원인이 많듯이 다당성 난소의 원인도 다양하여 비슷한 임상적 양상과 난소의 소견은 특정한 전신성 또는 국소적 결합에 의한 것이 아니라, 즉 기능적 장애의 결과로 보고있다.²⁷ 그러나 정상적인 월경주기를 갖는 여성의 약 25%에서도 다당성 난소 소견을 보인다고 한다.^{28,29}

다당성 난소 증후군의 병리 기전을 처음에는 에스트로겐과 프로게스테론을 투여한 결과 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성의 정도가 감소하는 양상을 보여 고안드로젠 혈증이 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성을 유발시키는 일차적인 원인일 수 있다고 하였으나,^{4,5,9,30} 고나도트로핀 분비호르몬 작용약(GnRH-agonist)을 사용하여 난소에서 생성되는 안드로젠을 장기간 억제한 결과 고안드로젠 혈증은 인슐린 저항성을 유발하지 못하는 것으로 보아 현재는 인슐린 저항성이 부분적으로 고안드로젠 혈증을 유발한다고 인식되고 있다.^{7,8,9}

또한 경구 당 부하 검사 결과 다당성 난소 증후군의 비만군에서 89%, 정상 체중군에서 30%, 비만형 정상군에서 29%가 고인슐린 혈증을 보여 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성은 다당성 난소 증후군에서 정상 비만군 보다 높게 나타나고 비만으로 인하여 악화되는 양상을 보이며 부신과 난소에서의 지속적인 안드로젠 분비에 의해 결국 고안드로젠 혈증을 초래한다고 한다.^{8,12,13,33} 그러나 성호르몬의 혈중 농도는 비만형 및 정상 체중군간의

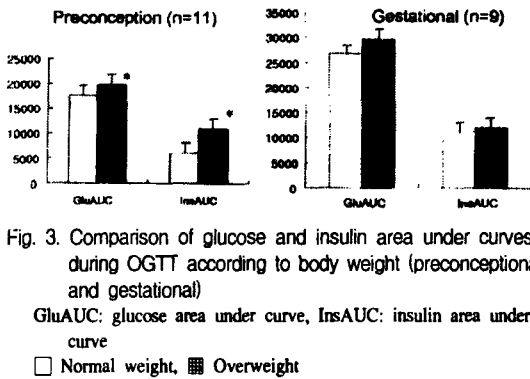


Fig. 3. Comparison of glucose and insulin area under curves during OGTT according to body weight (preconceptional and gestational)

GluAUC: glucose area under curve, InsAUC: insulin area under curve
 □ Normal weight, ■ Overweight

7. 당 불내성 및 당뇨병

임신전 정상 체중군 (n=61)에서는 18명 (33.3%)이 당 불내성을, 3명 (5.5%)이 인슐린 비의존성 당뇨병을 보였고, 과체중군 (n=31)에서는 16명 (57.1%)이 당 불내성을, 2명 (7.1%)이 비인슐린 의존성 당뇨병을 보였다. 임신 시에는 정상 체중군 26명중 4명 (15.4%)이 당 불내성, 3명 (11.5%)이 임신성 당뇨병을 보였고 과체중군 13명에서는 3명 (23.1%)이 당 불내성, 4명 (30.8%)이 임신성 당뇨병을 보였다 (Table 5).

Table 5. Frequency of patients with abnormal glucose metabolism in preconception and pregnancy according to body weight

| | Preconception | | Conception | |
|--------|---------------|-------------|------------|-------------|
| | NI-Wt (%) | Over-Wt (%) | NI-Wt (%) | Over-Wt (%) |
| Normal | 33(61.1%) | 10(35.7%) | 19(73.1%) | 6(46.1%) |
| IGT | 18(33.3%) | 16(57.1%) | 4(15.4%) | 3(23.1%) |
| DM | 3(5.5%) | 2(7.1%) | 3(11.5%) | 4(30.8%) |
| Total | 54 | 28 | 28 | 13 |

NI-Wt: normal weight group, Over-Wt: over weight group
 IGT: Impaired glucose tolerance, DM: diabetes mellitus

차이를 보이지 않으면서, 정상 체중군에서도 고인슐린 혈증이 나타나는 것은 인슐린 저항성을 촉진시키는 비만 이외의 다른 인자가 있을 것이라는 점이 제시되었다.^{9,14} 고인슐린 혈증과 비만, 특히 상복부 비만인 남성형 비만이 연관성이 높다고 알려져 있으나²⁷ 본 연구에서는 비만 지표중 체질량 지수와 이상 체중 백분율은 유의한 차이를 보이고 상복부 비만 지표인 허리/엉덩이 둘레 비는 유의한 차이가 없어 이는 한국 여성에서의 특징 중 하나로 보인다.

다낭성 난소 증후군의 40~70%에서 부신의 안드로겐 생산 증가를 보이고 이는 부신피질 자극호르몬 분비호르몬(corticotropin releasing hormone ; CRH) 자극 검사 결과 CRH에 대한 뇌하수체 반응 혹은 부신피질 자극 호르몬(ACTH)에 대한 부신피질의 반응이 증가한 것이 아니라 부신피질에서 안드로스테네디온과 디하이드로에피안드로스테론의 분비능이 항진된 결과로 보고 있다.³⁴ 또한 고인슐린 혈증이 지속적으로 나타날 경우 인슐린은 간세포에 작용하여 성호르몬 결합 글로불린과 인슐린양 성장요소 결합 단백질의 생산을 감소시켜 글로불린과 결합되지 않은 형태인 유리형 호르몬의 혈중농도 증가 효과로 난소에서 인슐린양 성장 인자와 더불어 안드로겐 생산을 증가시키는 결과를 가져온다고 보고되고 있다.^{10,11}

다낭성 난소 증후군은 체형에 따라 비만군과 정상 체중군으로 구분하며, 두 군간 난소의 초음파 소견은 비슷하나 병리 기전은 서로 다른 것으로 보인다.³ 그 이유는 내분비 이상이 정상 체중군에서는 고인슐린 혈증과 혈당의 기저량 증가를 보이지 않으면서 혈청 황체화 호르몬 농도의 현저한 증가 소견을 보이고, 비만군에서는 현저하게 증가된 인슐린 저항성의 이차적인 현상으로 유발된 고인슐린 혈증을 보이기 때문으로 보고있다.^{1,9,35} 본 연구에서는 이상체중의 120%를 기준으로 정상 체중군과 과체중군으로 구분하여 연구한 결과 정상 체중군에서는 과체중군에 비하여 황체화 호르몬이 유의하게 증가되어 있고, 디하이드로에피안드로스테론설페이트 농도는 유의성은 없었으나 어느 정도 증가되어 있는 반면에 과체중군에서는 인슐린이 유의하게 증가되어 있고 성호르몬 결합 글로불린과 제 1인슐린양 성장 요소 결합 단백질이 유의하게 감소되어 있었다. 따라서 정상 체중군에서는 증가된 황체화 호르몬에 의한 난포막 세포 및 부신에서 안드로겐 생산의 증가에 의해, 과체중군에서는 고인슐린혈증에 따른 간세포에서의 성호르몬 결합 글로불린 및 인슐린양 성장 요소 결합 단백질 생성이 감소된 결과 인슐린의 인슐린양 성장 요소 수용체 및 성호르몬 결합 글로불린 수용체에 대한 작용 및 유리형 인슐린양 성장 요소의 증가를 초래하여 난포막 세포에서의 안드로겐 생산 증가와 유리형 안드로겐 증가에 의해 정상적

인 난포 발달이 이루어지지 않는 것이 원인 기전으로 사료된다.

또한 고인슐린 혈증과 관련하여 혈청 지질 농도 양상은 죽상 동맥경화증의 위험성 증가가 보고되고 있으며,¹¹ 본 연구에서도 과체중군에서 고비중지단백-콜레스테롤은 유의한 차이가 없었으나, 총 콜레스테롤, 저비중지단백-콜레스테롤, 중성지방이 유의하게 증가되어 있어 다낭성 난소 증후군 환자의 과체중군에서 죽상 동맥 경화증에 대한 보다 세심한 주의가 필요하다고 생각된다.

고안드로겐 혈증과 고인슐린 혈증 및 인슐린 저항성이 함께 동반된 경우에는 췌장 베타 세포의 인슐린 분비능의 장애를 동반하여 인슐린 의존형 당뇨의 표현 또는 유발을 촉진하며 베타 세포의 기능 장애는 당 불내성이 없는 상태에서도 정맥 주사한 당에 대한 인슐린 분비능이 감소되어 있는 것을 통하여 알 수 있다고 보고되고 있다. 이러한 현상은 인슐린 비의존성 당뇨의 가족력이 있는 다낭성 난소 증후군에서 가장 뚜렷하게 나타난다고 하며,³⁶ 인슐린 저항성은 인슐린 비의존성 당뇨 출현보다 선행하여 나타나므로 인슐린 비의존성 당뇨의 원발성 발병 요인으로 보인다고 보고되고 있다.³⁷

당불내성은 대부분 제 2형 당뇨병으로 진행하나 약물이나 질병에 의해 영향을 받은 결과일 수도 있고, 일시적인 현상일 수도 있다. 임신성 당뇨는 임신기간 동안에 발견된 당뇨로 정의하며 이것은 진단이 안된 채 당뇨가 임신 전부터 존재해 왔던 것일 수도 있고, 당뇨병의 시초가 임신으로 인하여 드러난 것일 수도 있으며, 당뇨병이 새롭게 발병한 것일 수도 있다. 임신중 당뇨 소견을 보이는 산모는 기존의 당 불내성을 발견하는 것을 의미한다고 하며,³⁸ 초기 인슐린 비의존성 당뇨가 임신부 베타(beta) 세포의 분비능을 증가하는 정도의 임신의 대사적 필요에 의하여 드러나는 경우가 가장 많다고 한다.³⁹ 비정상 당 부하 검사를 보이는 임신부의 약 70%에서는 출산 후 당뇨가 발병한다고 보고되고 있다.²¹

본 연구에서 임신 전 당 부하 검사 결과 정상 체중군보다 과체중군에서 혈당, 인슐린 농도 및 분비능이 유의하게 증가되어 있어 과체중군에서 고인슐린 혈증 및 인슐린 저항성과 연관성이 높음을 알 수 있었다. 한편 과체중군은 57.1%에서 당 불내성, 7.1%에서 인슐린 비의존성 당뇨를 보이고 정상 체중군도 33.3%에서 당 불내성, 5.5%에서 인슐린 비의존성 당뇨를 보였다. 즉, 다낭성 난소 증후군은 당 불내성 및 당뇨의 발생과 높은 연관성을 가짐을 알 수 있고, 과체중에 의해서 발병율이 증가되었음을 알 수 있었다. 그러나, 임신시 당 부하 검사에서는 정상 체중군의 15.4%에서 당 불내성, 11.5%에서 임신성 당뇨를 보이고 과체중군의 23.1%에서, 당 불내성은 30.8%에서 임신성 당뇨를 보여 임신 자체에 의한 모성의 변화에 수반된 인슐린 저항성의 증가로 정상 체중군과

과체중군간의 혈당 및 인슐린 분비능의 유의한 차이는 없으나 1994년부터 1997년까지의 아주 대학교 병원 산부인과외의 통계자료인 임신 중 당 불내성 1.9% (50/2697), 임신성 당뇨 2.3% (63/2697) 보다는 현저히 높은 빈도를 보였다. 당뇨가 임신에 미치는 영향은 임신성 고혈압의 빈도가 4배 이상 증가하며, 거대아의 빈도가 증가하여 이로 인한 난산으로 산도 손상을 받기 쉽고 제왕절개술을 통한 분만의 기회가 증가하므로 이로 인한 모체의 위험성도 높아진다고 한다. 양수과다증은 임신성 당뇨의 10%에서 볼 수 있으며 일반 임신부보다 빈도가 20배나 높고 양수과다증과 거대아는 모체 심폐기능의 장애를 일으킬 수 있고 산후 출혈의 빈도를 증가시킨다고 보고되고 있다.⁴⁰ 일반 산모에서 선천성 기형아를 임신할 확률은 약 2%이나, 당뇨를 가진 여성들의 신생아는 약 10%에서 선천적 기형을 동반하고, 그 중 1/3~1/2에서는 유아시기에 사망한다고 한다.⁴¹ 당뇨 산모는 태아의 신경관, 심장, 심장의 기형과 흔히 관련되어 있다고 하며 이런 기관들의 분화는 임신초기인 착상 3~6주경에 이루어지기 때문에, 임신 제 1삼분기에 당 혈색소 (glycohemoglobin) 농도와 기형아 발생률을 연구한 결과 당 조절이 잘 되었던 군에서는 3.4%의 기형아 발생률을 보인 반면, 당 조절이 잘 이루어지지 않았던 군에서는 22.4%의 높은 기형아 발생률을 보였다고 보고되고 있다.⁴² 또한 임신 초기부터 적극적인 산전 관리를 통하여 당 조절을 함으로써 기형아 발생률을 낮출 수 있다는 보고도 있다.⁴³ 따라서 임신 전부터 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성을 보이거나 경구 당 부하 검사에서 당 불내성을 보여 임신성 당뇨의 발생이 예상되는 다낭성 난소 증후군 환자들은 임신 초기부터 혈당을 주의 깊게 감시하고, 고혈당을 보일 경우 당 조절을 조기에 시행함으로써 기대아 또는 기형아의 발생을 예방하는 것이 바람직하다고 사료된다.

- 참고문헌 -

1. Dunaif A. Diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G. Current issues in endocrinology and metabolism : polycystic ovary syndrome. Cambridge: Blackwell Scientific Co. 1992: 347-58.
2. Pasquali R, Venturoli S, Paradisi R, Capelli M, Parenti M, Melchionda N. Insulin and C-peptide levels in obese patients with polycystic ovarian disease. Hormone Metab Res 1982; 14: 284-7.
3. Nagamani H, Van Dinh T, Kelver HE. Hyperinsulinemia is hypertheoros of the ovaries. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 384-9.
4. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. Fertil Steril 1984; 41: 385-8.
5. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1980; 12: 177-207.
6. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 113-6.

7. Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome : a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am J Obstet Gynecol 1983; 147 : 90-4.
8. Barbieri RL, Helkris A, Ryan RJ. Effect of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. Fertil Steril 1983; 40: 237-41.
9. Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, Apa R, Fortini A, Caruso A, et al. Insulin secretion in polycystic ovarian disease : effect of ovarian suppression by GnRH agonist. Hum Reprod 1990; 5(2): 143-9.
10. Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P. Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. Ann Intern Med 1982; 97: 851-5.
11. Stuart CA, Prince NJ, Peters EJ, Meyer WJ. Hyperinsulinemia and hyperandrogenism : in vivo androgen response to insulin infusion. Obstet Gynecol 1987; 69: 921-5.
12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anayaoku 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.
13. Grulet H., Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenegger M. et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovarian syndrome. Clin Endocrinol 1993; 38: 621-6.
14. Dunaif A, Mandeli J, Flunk A, Dobrjansky A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotrophin release and gonadal secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 131-9.
15. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome : pathogenesis and treatment. Ann Intern Med 1989; 110: 386.
16. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky J. Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovarian syndrome. Diabetes 1989; 38: 1165-74.
17. Conway GS, Agrawal D, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 1992; 37: 119-25.
18. Falcone T, Little BA, Morris A. Impaired glucose effectiveness in patients with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1992; 7: 922-5.
19. Knopp RH, Montros A, Childs M, Li JR, Mabuchi H. Metabolic adjustments in normal and diabetic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1981; 24(1): 21-49.
20. Lanzone A, Fulghesu AM, Cucinelli F, Guido M, Pavone V, Caruso A, et al. Preconceptional and gestational evaluation of insulin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 1996; 11: 2382-6.
21. O'Sullivan JM, Mahan M. Criteria for oral glucose tolerance in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-82.
22. Goldzeiher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1963; 14: 631-3.
23. Harlass FE, Plymate SR, Farris BL, Belts RP. Weight loss is associated with correction of gonadotropin and sex steroid abnormalities in the obese anovulatory female. Fertil Steril 1984; 42: 649-52.
24. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, et al. Multifollicular ovaries : clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. Lancet 1985; 1375-9.
25. Takahashi K, Eda Y, Abu-Musa A, Okada S, Yoshino K, Kitao M. Transvaginal ultrasound imaging, histopathology and endocrinopathy in patients with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 1994; 9: 1231-6.
26. Franks S. Polycystic ovary syndrome : a changing perspective. Clin Endocrinol 1989; 31(1): 87-120.
27. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 5th edition, 1994, pp 463-6.
28. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Frank S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988; 2: 870.
29. 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.
30. Cole C, Kitabchi AE. Remission of insulin resistance with orthonovum in a patient with polycystic ovarian disease and acanthosis nigricans. Clin Res 1978; 26: 412.
31. Kopelman PG, White N, Pilkington TRE, Jeffcoate SL. The effect of weight loss on sex steroid secretion and binding in massively obese

- 다낭성 난소 증후군 환자에서 체중과 임신이 내분비 양상 및 당 대사에 미치는 영향 -

women. Clin Endocrinol 1981; 15: 113-6.

32. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 356-9.

33. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S. Polycystic ovarian disease. A risk factor for gestational diabetes. J Reprod Med 1995; 40(4): 312-6.

34. Azziz R, Black V, Hines A, Fox M, Boots L. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2317-23.

35. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 499-507.

36. Ehrmann D, Sturis J, Byme M, Karrison T, Rosenfield R, Polonsky K. Insulin secretory effects in polycystic ovarian syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Invest 1995; 96: 520-7.

37. Martin B, Warram J, Krolewski A, Bergman R, Soeldner J, Kahn C.

Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. Lancet 1992; 340: 925-9.

38. Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. Diabetes Care 1988; 11: 402-11.

39. Buchanan TA. Glucose metabolism during pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. Isr J Med Sci 1991; 27: 432-41.

40. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hanks GDV, et al. Gestational diabetes. Williams Obstetrics, Appleton and Lange, Stanford, 20th edition, 1997, pp.1205-18.

41. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1c and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. Teratology 1989; 39(3): 225-31.

42. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. N Engl J Med 1981; 304(22): 1331-4.

43. Fuhrmann K, Reihl H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glockner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care 1983; 6(3): 219-23.

=국문초록=

다낭성 난소증후군은 회발 월경과 고안드로겐 혈증을 특징으로 하는 가임 여성에서 흔한 내분비 질환의 하나로 비만 및 고인슐린 혈증을 동반하는 임상적 특성을 보인다.

연구목적: 본 연구는 다낭성 난소 증후군에서 체중의 변화에 따른 내분비 특성 및 임신 전 및 임신 시의 당 대사 변화를 알아보고자 하였다.

연구방법: 1994년 6월부터 1998년 6월까지 아주대학교 병원 산부인과 불임클리닉을 내원한 환자 중 다낭성 난소 증후군으로 진단된 94명을 대상으로 내분비 호르몬 검사 및 경구 당 부하검사를 임신 전과 임신 중에 시행하였다.

결과: 다낭성 난소 증후군 환자 중에서 정상 체중군 (이상체중<120%, n=61)은 과체중군 (이상체중≥120%, n=33)에 비하여 혈청 황체화 호르몬 농도 (12.8 ± 0.9 Vs. 7.1 ± 0.8 mIU/ml, $p=0.000$)가 유의하게 높았고, 인슐린 농도 (7.1 ± 0.7 Vs. 15.2 ± 2.8 μ IU/ml, $p=0.000$)는 과체중군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.000$), 제1 인슐린양 성장 요소 결합단백 (IGFBP-1) (32.8 ± 10.6 Vs. 8.3 ± 2.5 ng/ml, $p=0.034$) 및 성호르몬 결합글로불린 (SHBG) (55.8 ± 4.2 Vs. 37.1 ± 3.1 nmol/ml, $p=0.001$) 농도는 과체중군에서 유의하게 낮았다. 혈청지질의 구성은 과체중군에서 총 콜레스테롤, 저비중지단백질 (LDL) 콜레스테롤 및 중성지방이 유의하게 증가하여 상대적으로 높았다.

당 부하 검사에 의한 혈당치 및 인슐린 면적이 임신 전에는 과체중군에서는 유의하게 높았고, 임신 시에는 과체중군에서 약간 높았지만 유의한 차이는 없었다. 임신 전 당 부하 검사 결과 정상 체중군 (n=61)에서는 18명 (33.3%)이 당 불내성을, 3명 (5.5%)이 인슐린 비의존성 당뇨를 보였고, 과체중군 (n=31)에서는 16명 (57.1%)이 당 불내성을, 2명 (7.1%)이 인슐린 비의존성 당뇨를 보였다. 임신 시 당 부하 검사에서는 정상 체중군 (n=26)에서는 4명 (15.4%)이 당 불내성, 3명 (11.5%)이 임신성 당뇨를 보였고, 과체중군 (n=13)에서는 3명 (23.1%)이 당 불내성, 4명 (30.8%)이 임신성 당뇨를 보였다.

결론: 다낭성 난소 증후군에서 나타나는 고안드로겐 혈증은 정상 체중군에서는 비정상적으로 증가된 황체화 호르몬 증가에 의해 난포막 세포에서 안드로겐 생성을 촉진시킨 결과로 추정되며, 과체중군에서는 고인슐린 혈증에 따른 성호르몬 결합 글로불린, 제1 인슐린양 성장요소 결합단백질이 감소한 결과 유리 안드로겐의 증가 및 유리 난포막 세포의 제1 인슐린양 성장 요소 (IGF-I) 증가와 그 수용체에 대한 인슐린의 결합력 증가에 의한 것으로 사료된다.

임신 전 및 임신 시에 실시한 당 부하 검사 결과 체중에 관계없이 당 불내성과 인슐린 비의존성 당뇨의 빈도가 현저히 증가하는 양상을 보였다.

중심 단어: 당대사, 다낭성난소증후군, 임신, 체중, 고인슐린혈증