

1형 당뇨병 환자에서 생리주기 이상

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원

권아름 · 채현욱 · 김호성 · 김덕희

Menstrual Disorders in Patients with Type I Diabetes Mellitus

Ah Reum Kwon, M.D., Hyun Wook Chae, M.D., Ho-Seong Kim, M.D. and Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, Seoul, Korea

Purpose : This study compares the prevalence of pubertal menstrual disorders in type 1 diabetes mellitus (DM) patients with that in normal subjects.

Methods : A questionnaire was used to obtain data on pubertal development and menstrual history from 43 type 1 DM patients, who were diagnosed at the pediatrics department of Severance Children's Hospital, Yonsei University, and 56 normal control subjects. We evaluated the estrogen levels in all type 1 DM patients.

Results : The age at onset of puberty did not significantly differ between the 2 groups. However, the prevalence of oligomenorrhea in type 1 DM patients (21.21%) was significantly higher than that in the control group (2.08%; $P < 0.05$). In addition, the incidence of amenorrhea in type 1 DM patients (20.59%) was significantly higher than that in the control group (2.08%; $P < 0.05$). Pubertal development in type 1 DM patients was delayed due to elevated levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c). The delay (9 months) in pubertal development in the patients diagnosed with type 1 DM at prepubertal ages was shorter than that (14.8 months) in the patients diagnosed with type 1 DM at postpubertal age ($P < 0.05$). The level of LH, FSH were higher and E_2 level was lower in DM patients compared to control group, especially in diabetics with amenorrhea ($P < 0.05$).

Conclusion : We observed a high frequency of delayed pubertal development and menstruation irregularities in patients who were diagnosed with type 1 DM at the prepubertal age or in type 1 DM patients with high levels of HbA1c. This finding can be attributed to the decreased plasma levels of E_2 or due to the decreased E_2 activity in patients with type 1 DM. Further evaluation of hormonal changes in type 1 DM patients is essential. (**J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2009;14:116-123**)

Key Words : Menstruation disorders, Diabetes mellitus, Type 1, Puberty, Amenorrhea

서 론

여성의 정상적인 생리는 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 여성호르몬(estradiol, E_2)의 상호 작용에 의해 일어난다.

E_2 와 LH, FSH는 일반적으로 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)에 음성 되먹임 작용을 하나, 난포기에서는 E_2 농도가 급격히 상승하여 GnRH의 분비를 촉진하는 양성 되먹임 작용이 일어나, GnRH의 파동을 유발하고, 이는 LH의 급상승을 일으켜 배란을 유도시킨다. 이 때 E_2 의 농도는 200 pg/mL 이상이어야 하고, 48시간 이상이 농도가 유지되어야 한다. 만약 혈중 E_2 가 적절한 농도가 되지 않을 경우, 이러한 양성 되먹임 작용을 유발할 수 없어 배란이 일어나지 않게 되고, 에스트로겐 부족성 무월경이나 생리 불순이 발생하게 된다^{1, 2)}.

한편, Kjaer 등³⁾은 정상 성인에서는 속발성 무월경의 유병률이 2.8%인 반면에, 1형 당뇨 환자에서는 8.2%로 약 3배 가량 높다고 하였으며, Strotmeyer 등⁴⁾은 생리주기 또는 기간이

Received : 11 September, 2009, Revised : 29 October, 2009

Accepted : 2 December, 2009

Address for correspondence : Duk Hee Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel : +82,2-2258-2050, Fax : +82,2-393-9118

E-mail : dhkim3@yuhs.ac.kr

This study was presented at the 59th fall meeting The Korean Pediatric Society, 2009

불규칙한 생리불순이 정상 여성에 비해 1형 당뇨병 환자에게서 2배 이상 높았으며, 초경이 늦어지거나, 폐경이 빨라졌고, 불임의 빈도도 높다고 발표하였다. 이러한 결과는 사춘기 이전에 1형 당뇨병이 발병했을 경우 더욱 두드러져, 당뇨병 기간이 길수록 초경이 늦어졌다⁵⁾.

하지만, 당뇨병 환자에서 무월경이나 생리 불순이 발생하는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았고, 현재 생각되고 있는 가설은 인슐린 부족과의 연관성이나, 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능 부전 등으로 추측되고 있다^{2, 6)}. 사춘기 이전에 진단 받은 1형 당뇨병 환자들에서는 당화혈색소 수치가 높을수록 초경이 늦어진다는 연구 결과가 있었고⁷⁾, 당뇨병 환자들 사이에서 무월경이 있는 환자의 LH, FSH의 농도나 E₂농도가 정상 생리 주기를 가진 환자들보다 낮으며⁶⁾, 무월경이 있는 당뇨병 환자들의 에스트로겐 농도도 정상 여성의 에스트로겐 농도보다 더욱 낮다고 하였다⁸⁾.

따라서 본 연구에서는 한국에서 사춘기 연령대의 정상 여아와 1형 당뇨병 환자 사이에 사춘기 발달의 차이가 있는지 확인하고 생리 불순 및 무월경의 빈도를 비교하여 차이점이 있는지 확인하고자 한다. 또한, 당뇨병 환자 중 당화혈색소 및 유병기간, 발병 연령에 따라 사춘기 발달 시기와 생리 불순의 빈도 차이가 있는가 살펴보고, 혈중 LH, FSH 및 E₂의 농도를 측정하여 그 기전을 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연세대학교 세브란스 어린이병원 소아청소년과에서 1형 당뇨병을 진단받고 치료중인 10세에서 17세 사이의 여아 56명을 대상으로 하였고, 그 중 아직 생리를 시작하지 않은 13명을 제외한 43명을 정상 대조군과 비교하였다. 정상 대조군은 같은 나이의 여아 중 이전에 만성질환을 앓은 적이 없고, 대사성 혹은 내분비 질환이 없으며 유방 발달 2단계 이상인 초경을 경험하였던 56명을 대상으로 하였다. 생리 기간 및 불규칙 정도를 비교할 때는 두 그룹에서 초경을 경험한지 2년 이내의 대상자를 제외하여 환자군 33명 및 대조군 48명을 비교하였다. 모든 대상 여아에 대하여 임상연구에 대한 설명 후 보호자 동의 하에 시작하였다.

2. 방법

환자군 및 대조군의 연령을 확인하고, 신장과 체중을 측정하였고, 유방이 발달되기 시작한 시기, 초경 시기, 생리 기간 및 주기, 불규칙 정도(생리 과다 및 희발 생리), 무월경 유무

등 총 7개 항목에 대해서 설문조사 하였다. 당뇨병 환자의 경우 현재 사용하고 있는 인슐린의 용량을 추가로 조사하였고, 최근 2년간의 당화혈색소 평균 수치 및 생리가 끝난 후 일주일 내에 측정한 LH, FSH 및 E₂농도를 비교하였다. 정상 생리, 생리 불순, 희발 생리, 생리 과다 및 무월경의 정의는 Diaz 등⁹⁾의 정의를 따랐다. 생리 기간은 매 생리 주기 때마다의 실제 출혈 기간으로 2일에서 7일까지를 정상 생리 기간으로 정의하였고, 생리 주기는 생리가 시작되는 날부터 다음 생리가 나타날 때까지의 기간으로 21일에서 45일까지를 정상으로 정의하였다. 생리 불순은 생리 과다나 희발 생리를 호소하는 경우로, 이 중 생리 과다는 생리 기간이 8일 이상인 경우로 하였고, 희발 생리는 주기가 46일 이상인 경우로 하였다. 무월경은 가임기 여성에게서 생리가 없는 것으로 원발성 무월경과 속발성 무월경으로 나뉘는데, 원발성 무월경은 만 15세까지 초경이 없을 때, 유방 발달 시작 이후 3년이 되었는데 초경이 없을 때, 만 13세까지 2차 성징이 없을 때로 하였고, 속발성 무월경은 초경 이후 90일 이상 생리가 없을 때로 정하였다.

3. 통계적 방법

환자군과 대조군들 사이의 체질량지수, 유방 발달 시기, 초경 시기, 생리 기간, 생리 주기는 two sample t-test를 사용하여 두 군 사이에 유의한 차이가 존재하는지를 검정하였다. 그 외의 명목형 변수인 생리 과다, 희발 생리, 무월경에 대해서는 상대위험도를 이용하여 해당 항목의 비율을 계산하여 두 군을 비교 분석하였다. 통계처리는 MINITAB 14 version 을 사용하였고, 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 1형 당뇨병군과 정상 대조군의 비교

1형 당뇨병군에서 초경을 경험한 여아 43명과, 정상 대조군 56명을 대상으로 하였다. 두 군의 평균 나이는 각각 15.1세 및 15.0세로 유의한 차이는 없었고, 체질량지수는 21.34 kg/m²

Table 1. Characteristics of The Type 1 Diabetes Mellitus and Control Group Subjects

Characteristics	T1DM (n=43)	Control (n=56)	P
Age (yr)	15.12±1.88	15.0±0.69	0.335
BMI (kg/m ²)	21.34±3.25	19.92±3.03	<0.05
Onset age of DM (yr)	7.44±3.91		
Duration of diabetes (yr)	7.67±4.79		
Mean of HbA1c (%)	9.85±2.36		

Data expressed as mean±standard deviation
Abbreviations: T1DM, type 1 diabetes mellitus; BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus

및 19.92 kg/m²로 1형 당뇨병에서 더 높았다($P < 0.05$, Table 1). 두 군에서의 유방 발달이 시작된 평균 나이는 각각 10.70세 및 10.93세로 유의한 차이는 없었고(Table 2), 평균 초경 나이도 각각 12.05세 및 12.17세로 역시 유의한 차이가 없었다(Table 2). 1형 당뇨병의 유방 발달 시기와 당화혈색소 사이에 통계적으로 유의하지는 않았지만, 당화혈색소가 증가할수록 유방 발달 시기가 늦춰지는 경향을 보였고($r = 0.26$, $P = 0.186$), 초경 시기도 당화혈색소가 증가할수록 지연되는 경향을 보였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다($r = 0.21$, $P = 0.552$). 1형

당뇨군의 평균 생리 기간은 6.15 일로 5.36 일인 정상 대조군에 비해 길었고, 이는 유의한 차이를 보였으며($P < 0.05$), 평균 생리 주기도 정상 대조군에 비해 유의하게 길었다(45.66 일 vs. 28.54 일, $P < 0.05$, Table 2). 1형 당뇨병에서 생리 과다가 생길 상대 위험도는 정상 대조군에 비해 1.27 배였고, 희발 생리는 10.18 배, 무월경은 10.18 배로 1형 당뇨병에서 생리 이상이 생길 위험도가 더욱 높았다(Table 4).

Table 2. Thelarche, Menarche, and Menstrual Disorders in Type 1 Diabetes Mellitus Patients and Control Group Subjects

	T1DM (n=43)	Control (n=56)	P
Thelarche (yr)	10.70±1.25	10.93±1.05	0.157
Menarche (yr)	12.05±1.45	12.17±1.03	0.321
Duration of menstruation (day)	6.15±1.74	5.36±1.22	<0.05
Cycle of menstruation (day : range)	45.66±35.91 (20-180)	28.54±5.55 (15-60)	<0.05
Menorrhagia (%)	20.59	16.67	0.328
Oligomenorrhea (%)	21.21	2.08	<0.05
2° amenorrhea (%)	20.59	2.08	<0.05

Data expressed as mean±standard deviation
Abbreviations: T1DM, type 1 diabetes mellitus; 2° amenorrhea, secondary amenorrhea

Table 3. Comparison of Physical and Pubertal Development in Patients Showing Pre-pubertal and Post-pubertal Onset of Diabetes

Characteristics	Pre-pubertal onset (n=32)	Post-pubertal onset (n=11)	P
Age (yr)	15.50±1.65	14.00±2.14	<0.05
BMI (kg/m ²)	21.94±3.14	19.61±3.05	<0.05
Onset age of DM (yr)	5.94±3.27	11.82±1.66	<0.05
Duration of diabetes (yr)	9.56±3.92	2.18±2.09	<0.05
Mean of HbA1c (%)	9.94±2.54	9.58±1.84	0.333
Thelarche (yr)	10.89±1.34	10.14±0.74	<0.05
Menarche (yr)	12.37±1.46	11.14±0.98	<0.05

Data expressed as mean ± standard deviation
Abbreviations: BMI, body mass index; DM, diabetes mellitus

2. 1형 당뇨병 중 사춘기 이전에 발병한 군과 사춘기 이후에 발병한 군의 비교

1형 당뇨병을 당뇨 발병 시기가 사춘기 이전인 군과 사춘기 이후인 군으로 나누어 비교하였다. 사춘기 이전에 발병한 군은 32명이었고, 사춘기 이후에 발병한 군은 11명이었다(Table 3). 두 군의 평균 나이는 각각 15.5세 및 14.0세로 유의한 차이가 있었고($P < 0.05$), 체질량지수도 각각 21.94 kg/m² 및 19.61 kg/m²로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$). 당화혈색소는 각각 9.94% 및 9.58%로 유의한 차이는 없었다(Table 3). 유방 발달이 시작된 평균 시기는 사춘기 이전에 발병한 군은 10.89세였고, 사춘기 이후에 발병한 군은 10.14세로, 사춘기 이전에 발병한 군에서 약 9개월 늦었으며($P < 0.05$), 평균 초경 시기도 각각 12.37세와 11.14세로 사춘기 이전에 발병한 군이 사춘기 이후 발병한 군에 비해 약 14.8개월 늦었다($P < 0.05$, Table 3). 생리 과다는 사춘기 이후에 발병한 군에 대한 사춘기 이전에 발병한 군의 상대 위험도가 1.62로 더 높았고, 희발 생리도 상대 위험도가 1.62로 더 높았으나, 속발성 무월경은 사춘기 이후에 발병한 군보다 상대 위험도 0.67로 낮았다(Table 4).

3. 1형 당뇨병환아의 LH, FSH, E₂의 농도 변화

1형 당뇨병군 43명 중 33명의 LH, FSH, E₂의 농도를 검사하여 정상 수치와 비교하였고, 정상 수치는 세계보건기구 국제 표준을 기준으로 하였다. 1형 당뇨병군 중 초경 후 2년이 지난 여아의 LH, FSH, E₂ 농도를 성적 성숙도 5에서의 평균값과 비교

Table 4. Relative Risk and 95% Confidence Intervals for Self-reported Menstrual Cycle Irregularities in Type 1 Diabetes Mellitus Patients

	T1DM (n=43) vs. Control (n=56)	Pre-pub (n=32) vs. Post-pub DM (n=11)	HbA1c>10% (n=14) vs. HbA1c<8% (n=11)
Irregularity	0.810 (0.51-1.28)	4.667 (1.85-11.79)*	2.333 (0.78-7.00)
Menorrhagia	1.273 (0.51-3.17)	1.615 (0.23-11.30)	0.393 (0.09-1.77)
Oligomenorrhea	10.182 (1.31-78.93)*	1.615 (0.23-11.30)	3.929 (0.53-28.93)*
2° amenorrhea	10.182 (1.31-78.93)*	0.673 (0.16-2.76)	3.143 (0.41-24.27)

*P value<0.05

Abbreviations: T1DM, type 1 diabetes mellitus; Pre-pub, pre-pubertal onset of diabetics; Post-pub, post-pubertal onset of diabetics; DM, diabetes mellitus; 2° amenorrhea, secondary amenorrhea

하였는데, LH와 FSH의 평균 농도가 정상 수치에 비해 1형 당뇨병군이 더 높았고(LH 3.3 mIU/mL vs. 6.69 mIU/mL; FSH 4.9 mIU/mL vs. 5.16 mIU/mL), E₂는 더 낮았으며, 이는 통계적으로 의미가 있었다(E₂ 110 pg/mL vs. 48.84 pg/mL, $P < 0.05$, Fig. 1). 또한, 초경 시작 후 2년이 지난 1형 당뇨병을 생리 양상에 따라 정상 생리군과 무월경군으로 분류하여 LH, FSH, E₂ 농도를 비교하였는데, 정상 생리군에 비해 무월경군에서 통계적으로 의미가 있지는 않았지만, LH, FSH의 농도는 더 높았고(LH 6.72 mIU/mL vs. 7.27 mIU/mL, $P=0.182$; FSH 4.92 mIU/mL vs. 5.89 mIU/mL, $P=0.361$), E₂ 농도는 각각 52.94

pg/mL와 32.75 pg/mL로 무월경군에서 더욱 낮았으며, 이는 통계적으로 유의하였다($P < 0.05$, Fig. 2).

고찰

최근 50년간 영양 상태 호전과, 체질량지수 증가로 인해 사춘기 발달이 점차적으로 빨라져, 유방의 발달은 평균 10-10.5세에 이루어지고, 사춘기 연령 여아의 90%는 13.7세 전에 초경을 시작하며, 15세 이전에는 98% 이상 초경을 경험한다⁹⁻¹¹. 하지만 1형 당뇨병이 있을 때 오히려 사춘기 발달이 지연된다는

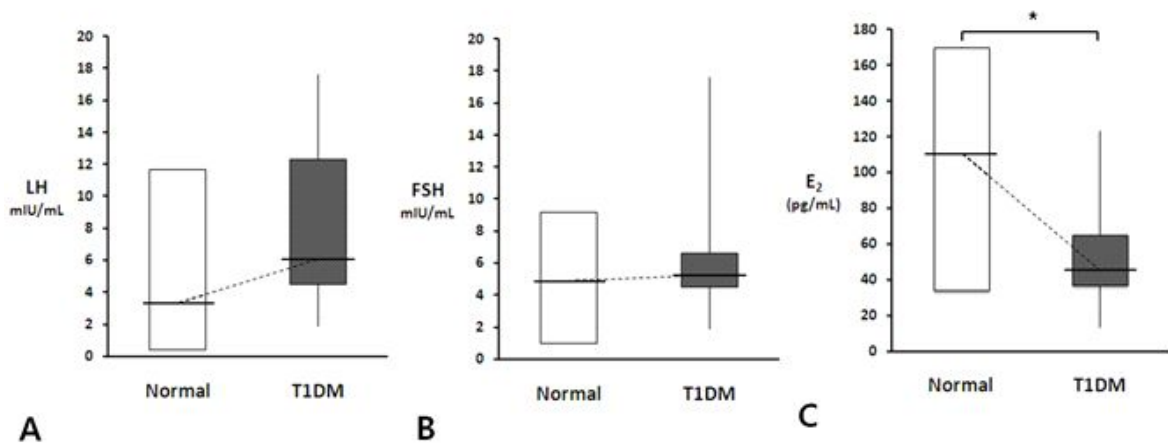


Fig. 1. Serum Concentrations of LH, FSH, and E₂ in type 1 diabetes mellitus patients and normal subjects (WHO); type 1 diabetes mellitus patients show decreased E₂ levels and increased LH, and FSH levels.

Abbreviations : LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; E₂, estradiol; T1DM, type 1 diabetes mellitus; WHO, world health organization

* P -value <0.05

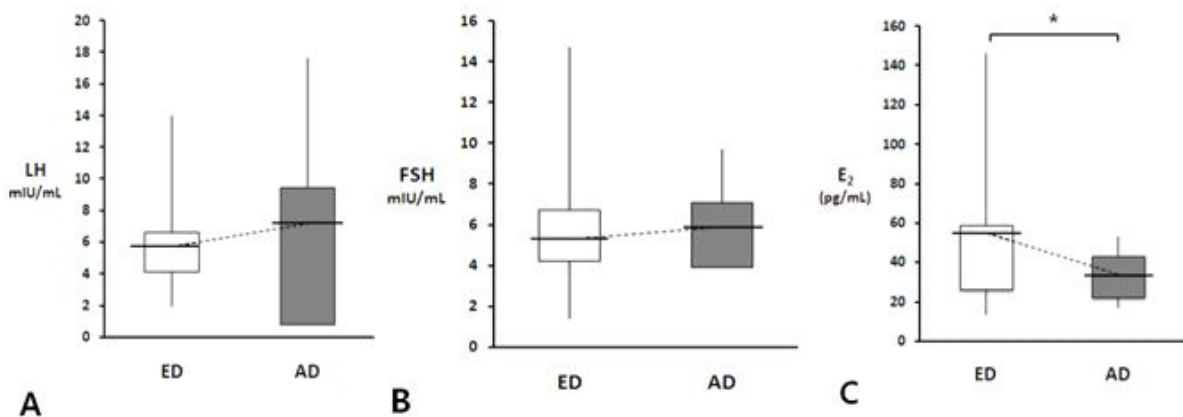


Fig. 2. Comparison of serum LH, FSH, and E₂ concentrations in diabetes patients with eumenorrhea and secondary amenorrhea; the patients with secondary amenorrhea show increased LH, and FSH and decreased E₂ levels.

Abbreviations : LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; E₂, Estradiol; ED, eumenorrheic diabetes; AD, secondary amenorrheic diabetes

* P -value <0.05

보고들이 있었다^{7, 12)}. Rohrer 등¹²⁾이 독일에서 시행한 대규모 코호트 연구에 의하면 1형 당뇨병 여아의 유방 발달 시기 및 초경 시기가 정상 여아에 비해 약 6개월 가량 늦었고, Danielson 등⁷⁾은 초경 시기가 2-3개월 가량 늦다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 1형 당뇨 환자와 정상 대조군의 평균 사춘기 시작 연령 및 평균 초경 연령의 차이는 없었다. 1형 당뇨가 사춘기 발달에 어떤 영향을 주는지는 아직 논란의 여지가 있으나, Danielson 등⁷⁾은 보고자에 따라 차이가 있는 것은 회상 바이어스가 영향을 미치거나, 그룹에 따라 당뇨 조절이 잘 되면 지연이 없을 수 있기 때문이라고 하였다¹³⁾. 따라서, 본 연구에서는 혈당 조절과 사춘기 지연과의 연관성을 확인하기 위해, 당뇨 환아에서 당화혈색소와 유방 발달 시기 및 초경 시기를 비교하였고, 비록 통계적으로 유의한 결과는 아니었지만, 당화혈색소가 높을수록 사춘기 시작 시기 및 초경 시기가 늦어지는 경향을 보여, 사춘기 발달 지연은 혈당이 잘 조절되지 않은 당뇨병과 연관성이 있다고 할 수 있다. 인슐린 치료의 발달로 인해 1형 당뇨 환자들에게서 심각한 사춘기 지연은 줄었으나^{12, 14)}, 당화혈색소가 1% 증가할 때마다 1.3개월의 초경이 지연된다고 하였다⁷⁾. 또한, 강도 높은 혈당 조절을 한 경우에도 사춘기 발달 지연이 생길 수 있기 때문에, 혈당 조절 외에도 영향을 주는 다른 요소들이 있다고 생각된다¹⁵⁾.

한편, 사춘기 시작 전에 당뇨가 발병하면 초경 시기가 늦어진다는 보고가 있었으며¹⁶⁾, Kjaer 등³⁾은 10세 이전에 당뇨가 발병한 환자에서 10세 이후에 당뇨가 발병한 환자보다 초경이 1년 이상 늦다고 하였다. 본 연구에서도 사춘기 시작 전에 1형 당뇨가 발병한 경우 사춘기 후에 당뇨가 발병한 경우보다 사춘기 시작은 약 9개월, 초경은 14.8개월 정도 늦었으며 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 따라서, 1형 당뇨에서 당뇨 발생시기가 사춘기의 시작 시기에 영향을 줄 수 있음을 나타낸다.

초경이 늦어지는 것은 생리 불순 등의 다른 부인과적 문제들과 연관성이 있는 것으로 알려져 있고^{3, 7, 16)}, 이와 관련하여 1형 당뇨가 사춘기 발달 지연뿐 아니라 생리에도 영향을 미칠 것으로 생각된다. Adcock 등¹⁷⁾은 1형 당뇨 환자와 정상 청소년의 생리 상태를 비교하였는데, 정상 청소년보다 1형 당뇨 환자에서 생리 불순의 빈도가 더 높았고(54% vs. 21%), 이는 높은 당화혈색소와 연관 있었다. Kjaer 등³⁾도 정상 여성과 1형 당뇨 여성의 생리 불순 빈도를 비교 시, 1형 당뇨 여성에게서 희발 생리의 빈도가 더 높았고(10.6% vs. 4.8%, $P < 0.02$), 원발성 및 속발성 무월경의 유병률도 정상 여성에 비해 더 높았다. 초경 후 처음 2년 동안은 주기의 50% 정도가 무배란성 생리이기 때문에 이 시기에 생리 불순이 흔하게 일어날 수 있으므로¹⁾, 본 연구에서는 초경 후 2년이 지난 대상자들만을 비

교하였다. 1형 당뇨 환아들을 정상 대조군과 비교하였을 때, 1형 당뇨 환아들에서 생리 과다 및 희발 생리의 빈도가 더 높았고, 이에 대한 상대 위험도도 더 높았다(1.273 and 10.182, Table 4). 생리 주기가 46일 이상인 희발 생리는 당화혈색소가 10% 이상인 군과 8% 이하인 군을 비교하였을 때, 당화혈색소가 높은 군에서 빈도 및 상대 위험도가 더 높았고, 사춘기 이후에 당뇨가 발병한 군에 비해 사춘기 이전에 발병한 군에서 희발 생리 및 생리 과다의 빈도와 상대 위험도가 높았다. 이는 1형 당뇨가 생리 불순의 빈도를 높이고, 혈당 조절이 잘 안되었을 때와 당뇨가 초기에 발병하였을 때 상대 위험도를 더 높임을 나타낸다.

이전에는 원발성 무월경의 기준을 만 16세까지 초경을 경험하지 않을 경우로 정의하였으나 점차적으로 초경 시기가 빨라져 현재는 98% 이상의 청소년 여아가 만 15세 이전에 초경을 경험하기 때문에^{1, 9)} 최근의 권고에서는 만 15세를 원발성 무월경의 기준으로 하였다. 또한, 속발성 무월경에 대해서도, 이전의 기준에서는 초경 이후 6개월 이상 생리가 없는 경우를 지칭하였으나, 속발성 무월경의 정의를 3개월로 하는 것이 권고되고 있어^{9, 18)}, 본 연구에서도 3개월로 하였다. 본 연구에 참가한 대상자들 중 1형 당뇨 환아 1명만이 만 16세에 초경을 시작하여, 원발성 무월경에 해당하였으나 그 이후 생리가 계속 되었다. 속발성 무월경은 1형 당뇨 환아에게서 약 20.59%, 정상 여아에게서 2.08%의 빈도로 나타났고, 상대 위험도는 무려 10.182나 되었다. 또한, 당뇨 환자 중 당화혈색소가 높은 군에서 속발성 무월경의 발생 위험도가 더 높았기 때문에, 결국 생리 불순과 마찬가지로 1형 당뇨가, 특히 혈당 조절이 잘 되지 않을 때, 속발성 무월경의 위험도가 높음을 알 수 있다. 하지만 생리 불순과 다르게, 오히려 당뇨가 사춘기 이후에 발병한 군에서 속발성 무월경의 빈도가 높았는데, 자세한 병력 청취 결과 속발성 무월경을 경험한 시기와 당뇨 발병 시기가 비슷하였다는 것을 알 수 있었고, 결국 당뇨 발병 초기에 조절되지 않은 고혈당에 장시간 노출되면서 속발성 무월경을 경험한 것으로 해석된다. 따라서, 1형 당뇨와 잘 조절되지 않은 혈당뿐 아니라, 당뇨 발병 시점도 속발성 무월경의 상대 위험도를 높일 수 있음을 알 수 있다.

하지만, 1형 당뇨가 사춘기 발달 지연이나 생리 이상에 어떻게 영향을 주는지는 아직 알려져 있지 않다⁷⁾. 다만, 임상적으로 1형 당뇨 여성에게 희발 생리나 속발성 무월경이 나타나고, 이 경우 LH의 농도가 떨어져 있기 때문에 시상하부-뇌하수체 축의 장애 때문으로 추측되고 있다^{8, 19)}. La Marca 등⁶⁾의 연구에서는 1형 당뇨 환자 중 속발성 무월경이 있는 환자에서 정상 생리 주기를 가진 환자보다 LH, FSH 및 E₂의 농도가 낮았고, Djursing 등²⁰⁾이 속발성 무월경이 있는 1형 당뇨 환자를

대상으로 한 연구에서도 LH의 농도가 낮았다. 임상적으로도 시상하부성 무월경이 청소년기에 가장 흔한 무월경의 원인 중 하나이다¹⁾. 시상하부성 무월경은 LH, FSH, E₂의 농도가 낮은 것이 특징이며, GnRH 자극 검사 시 정상 반응을 보인다. 초경 이후 2년 내에는 시상하부-뇌하수체-난소 축의 미성숙으로 무배란성 무월경이 생길 수 있고¹⁾, 그 이후에는 섭식장애, 과도한 운동, 약물, 신경증, 만성질환 등의 원인이 있다²¹⁾.

하지만 본 연구에서 LH, FSH 및 E₂ 농도를 세계보건기구 국제기준과 비교하였을 때, 오히려 LH, FSH의 농도는 증가하였고, E₂의 농도는 감소하였다. 또한 1형 당뇨병에서 정상 생리군에 비하여 무월경군에서 LH와 FSH 농도는 증가하였고, E₂의 농도는 감소하였다. 이는 E₂ 분비의 감소에 따른 음성 되먹임 작용에 의해 LH와 FSH가 증가한 것으로 생각되며, 따라서 1형 당뇨병 환자의 무월경의 원인이 시상하부-뇌하수체 축의 장애 보다는 난소 부전에 의한 E₂의 부족 때문으로 생각할 수 있다. 또한 사춘기가 시작되는 기전에 있어서도 1형 당뇨병 환자에서 사춘기 발달 지연 및 무월경의 원인으로 E₂가 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 사춘기는 음성 되먹임 작용에 대한 시상하부의 민감도가 떨어져, GnRH의 파동이 생기고, 이로 인해 생긴 LH 및 FSH의 파동이 난소에 작용하여 E₂를 분비하게 하면서 시작된다고 알려져 있으며¹⁾, 이 때, E₂가 200 pg/mL에 도달하게 되면, GnRH의 파동을 유도하여 LH의 급상승을 유발하고, 배란을 일으키는데, 충분한 E₂의 분비가 없으면 사춘기 발달 지연 및 배란이 일어나지 못하고 결국 에스트로젠 부족성 무월경이 발생한다^{1, 2)}. 난소 부전과 관련된 일반적인 무월경의 원인으로는 다낭성 난소증후군, 터너 증후군과 같은 성선이발생증, 그리고 자가면역성 난소염, 화학요법, 방사선조사 등의 원발성 난소부전 등이 있다¹⁾. 이 경우 E₂의 농도가 낮아지고, LH의 분비는 과도하게 되고, LH/FSH의 비가 증가하게 된다. 이 중, 본 연구 결과에 비추어 볼 때, 1형 당뇨병 환자에서의 무월경의 원인으로 자가면역질환도 고려할 수 있는데, 1형 당뇨병 환자에서 갑상선이나 부신, 위 및 장 점막 등에 대한 자가면역질환이 동반될 위험이 높다고 알려져 왔고²²⁾, 자가면역 부신 질환에 자가면역 갑상선 질환이나 1형 당뇨병이 동반된 경우를 2형 자가면역 다발내분비 증후군 (Autoimmune polyendocrine syndrome type II, APS type II)로 분류한다²³⁾. APS type II에서 자가면역 난소염이 발생할 수 있으며, 무월경이나 원발성 난소부전이 생기기도 하는데²⁴⁾, Snajderova 등²⁵⁾이 발표한 연구 결과에 따르면, 청소년기 당뇨병 여아의 난소 조직에 대한 자가면역항체가 67.9%에서 발견되어, 정상 청소년기 여아(4.8%)에 비해 상당히 높았다. 하지만, 생리 불순이 있는 당뇨병 환아들과 정상 생리 주기를 가진 환아들에게서 난소에 대한 자가면역항체가 발견된 비율이 같

아²⁾ 이것으로 1형 당뇨병 환자의 무월경을 완전히 설명할 수는 없다. 따라서 1형 당뇨병 환자에서 E₂의 농도 저하가 생기는 원인은 향후 알아보아야 할 과제이다.

한편, 본 연구에서 1형 당뇨병에서 LH와 FSH의 농도가 증가한 것에 대해 인슐린 사용 때문으로 설명할 수도 있다. Adashi 등²⁶⁾은 인슐린이 혈당과 상관없이 LH와 FSH를 분비하는 상당한 능력을 가지고 있다고 하였다. 항생식선세포(gonadotrophs)는 인슐린의 표적 세포이며 인슐린이 직접 뇌하수체 전엽에 작용하여 LH 및 FSH의 분비를 증가시킬 수 있는데, 이는 뇌의 인슐린 수용체를 제거한 쥐에게 저성선자극호르몬성 성선기능저하증이 발생한다는 실험과 streptozotocin으로 당뇨를 유발한 쥐에서 LH, FSH, E₂의 농도가 감소하였으나, 인슐린을 주입하면 원상태로 회복된다는 실험에서 일부 증명되었다^{27, 28)}. 따라서, 1형 당뇨병 발병 시에는 인슐린이 부족하여 시상하부에서 GnRH의 분비가 줄어들고, 결과적으로 LH와 E₂의 분비가 줄어들어 무월경이 생기게 되고, 진단 이후 사용한 인슐린과 E₂감소에 따른 양성 되먹임 작용에 의해 LH와 FSH의 농도가 높아졌다고 생각할 수 있으며, 이는 본 연구에서 사춘기 후에 당뇨병이 발병한 군에서 무월경의 빈도가 높은 것을 설명할 수 있다. 하지만, 이 경우 인슐린 사용 후 높아진 LH 및 FSH의 농도에도 불구하고 E₂의 농도는 낮았기 때문에, 그 기전에 대해 추후 연구가 필요하다.

따라서, 현재로서 1형 당뇨병에서 생리 이상의 원인으로 가장 주목 받는 가설은 시상하부-뇌하수체 축의 기능 저하이다. GnRH에 대한 뇌하수체의 반응 및 성선자극호르몬과 성호르몬에 대한 표적 기관의 감수성은 비교적 정상이기 때문에 GnRH의 불충분한 분비 때문에 기능 저하가 온다고 생각된다. GnRH는 뇌에서 분비되는 여러 물질들에 의해 분비가 촉진되기도 하고, 억제되기도 하는데, 에피네프린, 노르에피네프린, 글루탐산염(glutamate) 등은 GnRH의 분비를 유도하고, 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid, GABA), 엔도르핀, 세로토닌, 도파민 등은 GnRH의 분비를 억제한다²⁾. 특히, Djursing 등²⁹⁾은 도파민과 내인성 아편유사제(endogenous opioids) 사이의 상호작용이 GnRH의 분비에 중요한 역할을 한다고 하였다.

한편, 고혈당 상태에 자주 노출이 되면, 스트레스 호르몬이 분비되고, 이는 아편유사제의 활성도를 높여, 도파민의 활성도를 올라가게 한다. 이렇게 도파민의 활성도가 증가하게 되면 혈관 뇌관문(blood-brain barrier)의 투과도가 증가하게 되고, 이로 인해 도파민과 아편유사제가 시상하부를 자극하여 GnRH의 분비를 억제한다²⁹⁾. 또한 이렇게 올라간 도파민의 활성도는 지속적으로 시상하부를 자극하여 낮은 농도의 LH, FSH, E₂에 대한 반응을 줄이게 된다. 이렇게 도파민의 활성도

가 증가한 것은 프롤락틴의 농도로 알 수 있는데, 1형 당뇨병 환자를 무월경과 정상 생리 주기를 가진 환자로 나누어 프롤락틴의 농도를 비교하면, 무월경 환자에서 프롤락틴이 조금 더 낮았다⁶⁾. 따라서 고혈당 상태에 의한 GnRH의 불충분한 분비는 LH 및 FSH의 농도를 낮아지게 하고, 또한 인슐린 주사로 인해 LH와 FSH 농도가 증가될 수 있다.

결론으로 1형 당뇨병 환자에서 사춘기 발달 지연 및 무월경, 희발 생리, 생리 과다 등 생리 불순이 정상인에 비해 많으며, 이는 E₂의 분비가 적거나 혹은 작용 이상으로 초래된다고 생각되고, 그 기전에 관하여서는 추가적인 연구가 필요하다.

요 약

목적: 최근 1형 당뇨병 여아에게서 사춘기 발달이 늦거나, 생리 이상의 빈도가 높다는 연구 결과가 있었다. 본 연구에서는 한국에서 사춘기 연령의 1형 당뇨병 여아에서 정상 사춘기 여아와 비교하였을 때 사춘기 지연 및 생리 이상의 빈도에 차이가 있는지 알아보고, 그 원인을 규명하고자 한다.

방법: 2006년 이후 연세대학교 세브란스 어린이병원 소아청소년과에서, 1형 당뇨병으로 진단받은 만 10세에서 17세 사이의 여아 43명을 대상으로 하였고, 정상 대조군은 같은 연령의 만성 기저 질환이 없는 정상 여아 56명을 선정하였다. 모든 대상자의 신장 및 몸무게를 측정하고, 생리 주기 및 기간, 생리 불순 및 무월경 여부 등에 대해 설문조사를 하였으며, 당뇨병 환자에게는 혈당 조절 정도와 에스트로겐의 농도를 측정하였다.

결과: 당뇨병 환자와 정상 대조군의 평균 연령의 유의한 차이는 없었다. 당뇨병 환자와 정상 대조군 사이에 사춘기 발달 시기의 유의한 차이는 없었으나, 희발 생리는 1형 당뇨병 환자와 정상 대조군에서 각각 21.21%, 2.08%로 당뇨병 환자에서 더 높았고, 무월경은 1형 당뇨병 환자에서 20.59%로 정상 대조군 2.08%에 비해 높았다. 1형 당뇨병 환자 중, 당화혈색소가 높을수록 사춘기가 지연되는 경향을 보였고, 사춘기 시작 이전에 당뇨병이 발병한 경우 유방 발달 시기는 사춘기 시작 이후에 발병한 군보다 약 9개월, 초경 시기는 약 14.8개월 가량 늦었다. 당뇨병 환자에서 LH 및 FSH의 농도는 정상 사춘기 여아에 비해 증가되었고, 이는 무월경이 있을수록 더욱 높았다. 또한 당뇨병 환자에서 혈중 E₂의 농도는 정상 사춘기 여아에 비해 의미 있게 낮았고, 무월경이 있을 경우에는 더 낮았다.

결론: 본 연구에서는 사춘기 시기 당뇨병 여아에서 사춘기 이전에 당뇨병이 발병했을 경우, 당화혈색소가 높을수록 사춘기 발달이 늦어지고 생리 불순이 많았으며, 이는 혈중 E₂농도 저하나 작용 기전 저하 때문으로 생각되며, 그 기전에 대해 추

후 연구가 필요하다.

References

- 1) Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:163-78.
- 2) Arrais RF, Dib SA. The hypothalamus-pituitary-ovary axis and type 1 diabetes mellitus: a mini review. *Hum Reprod* 2006;21:327-37.
- 3) Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524-9.
- 4) Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr., Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1016-21.
- 5) Rohrer T, Stierkorb E, Grabert M, Holterhus PM, Kapellen T, Knerr I, et al. Delayed menarche in young German women with type 1 diabetes mellitus: recent results from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Pediatr* 2008;167:793-9.
- 6) La Marca A, Morgante G, De Leo V. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in amenorrhoeic women with insulin-dependent diabetes. *Hum Reprod* 1999;14:298-302.
- 7) Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6466-71.
- 8) Djursing H, Hagen C, Nyboe Andersen A, Svenstrup B, Bennett P, Molsted Pedersen L. Serum sex hormone concentrations in insulin dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;23:147-54.
- 9) Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006;118:2245-50.
- 10) Greydanus DE, Omar HA, Tsitsika AK, Patel DR. Menstrual disorders in adolescent females: current concepts. *Dis Mon* 2009;55:45-113.
- 11) Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003;111:110-3.
- 12) Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol* 2007;157:647-53.
- 13) Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2009;71:12-21.
- 14) Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pu-

- bertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004;5:182-9.
- 15) Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertil Steril* 2008;90:1875-7.
 - 16) Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:269-73.
 - 17) Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med* 1994;11:465-70.
 - 18) Adams Hillard PJ, Deitch HR. Menstrual disorders in the college age female. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:179-97.
 - 19) Griffin ML, South SA, Yankov VI, Booth RA Jr., Asplin CM, Veldhuis JD, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and menstrual dysfunction. *Ann Med* 1994;26:331-40.
 - 20) Djursing H, Hagen C, Nyholm HC, Carstensen L, Andersen AN. Gonadotropin responses to gonadotropin-releasing hormone and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone and metoclopramide in women with amenorrhea and insulin-treated diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1016-21.
 - 21) Wiksten-Almstromer M, Hirschberg AL, Hagenfeldt K. Menstrual disorders and associated factors among adolescent girls visiting a youth clinic. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:65-72.
 - 22) Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2008;41:11-8.
 - 23) Karavanaki K, Kakleas K, Paschali E, Kefalas N, Konstantopoulos I, Petrou V, et al. Screening for associated autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Horm Res* 2009;71:201-6.
 - 24) Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:118-22.
 - 25) Snajderova M, Martinek J, Horejsi J, Novakova D, Lebl J, Kolouskova S. Premenarchal and postmenarchal girls with insulin-dependent diabetes mellitus: ovarian and other organ-specific autoantibodies, menstrual cycle. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999;12:209-14.
 - 26) Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.
 - 27) Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000;289:2122-5.
 - 28) Bestetti GE, Junker U, Locatelli V, Rossi GL. Continuous subtherapeutic insulin counteracts hypothalamopituitary-gonadal alterations in diabetic rats. *Diabetes* 1987;36:1315-9.
 - 29) Djursing H. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in insulin treated diabetic women with and without amenorrhea. *Dan Med Bull* 1987;34:139-47.