

INAPPROPRIATE GONADOTROPIN SECRETION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: THE RELATIONSHIP WITH CLINICAL, HORMONAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS

A Ra Shim, MD¹, Yu Im Hwang, MD¹, Kyung Jin Lim, MD¹, Young Mi Choi, MD¹, Young Eun Jeon, MD²,
 Seok Kyo Seo, MD^{1,3}, Si Hyun Cho, MD^{2,3}, Young Sik Choi, MD^{1,3}, Byung Seok Lee, MD^{2,3}

Department of Obstetrics and Gynecology, ¹Severance Hospital; ²Gangnam Severance Hospital; ³Institute of Women's Life Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective

To evaluate the clinical, hormonal and metabolic characteristics according to luteinizing hormone (LH)/follicle stimulating hormone (FSH) ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods

A total of 225 women with PCOS were included in this study. They were divided into two groups according to LH/FSH ratio; group A (LH/FSH < 2, n=160) and group B (LH/FSH > 2, n=65). We compared clinical, hormonal and metabolic characteristics including age at menarche, body mass index (BMI), blood pressures, ovarian volume, and serum androgen levels between the two groups. Serum glucose and insulin levels, fasting glucose/insulin ratio, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and lipid profiles were also compared between the two groups. Pearson correlation coefficients were used to evaluate correlation between the LH/FSH ratio and various parameters.

Results

Age of menarche in the group B was significantly later than that in the group A. BMI, waist-hip ratio and blood pressures were significantly lower in the group B compared to those of the group A. Ovarian volume and serum levels of LH, estradiol, total testosterone, sex-hormone binding globulin, 17-hydroxyprogesterone (OHP), and high density lipoprotein were significantly higher in the group B. Postprandial 2 hours glucose, insulin and HOMA-IR were significantly higher in the group A. After adjustment of BMI, the LH/FSH ratio was significantly positively correlated with age at menarche, ovarian volume, total testosterone levels, and 17-OHP levels.

Conclusion

The inappropriate gonadotropin secretion may be negatively correlated with BMI, and positively with age of menarche and increased ovarian androgen production irrespective of BMI in women with PCOS. However, it may not be associated with metabolic characteristics.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Luteinizing hormone (LH); Follicle stimulating hormone (FSH); LH/FSH ratio

다낭성난소증후군(polycystic ovary syndrome)은 가임 여성의 5~10%에서 발생하는 흔한 내분비 질환이다[1]. 다낭성난소증후군의 가장 큰 특징은 고안드로겐증(hyperandrogenism), 만성무배란(chronic anovulation), 다낭성난소의 소견이며 만성적 배란 이상으로 인한 여성 불임 뿐만 아니라 비만, 지질 장애, 고혈압, 내당능 장애 및 당뇨와 같은 대사적 이상(metabolic disturbance)을 동반하는 경우가 많다[2].

다낭성난소증후군 환자에서는 성선자극호르몬 유리호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH) 분비의 박동 진폭 및 주기가 증가하고 황체화 호르몬(luteinizing hormone, LH) 분비의 과민성으로 인한 혈중 농도의 상승을 보이며[3] 이로 인해 정상 혹은 정상보다 낮

Received: 2011. 5.26. Accepted: 2011. 6.20.

Corresponding author: Young Sik Choi, MD
 Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University
 College of Medicine, 134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu,
 Seoul 120-752, Korea
 Tel: +82-2-2228-2230 Fax: +82-2-313-8357
 E-mail: yschoi08@yuhs.ac

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

은 수치를 보이는 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)과의 비가 2 이상으로 증가하는 부적절한 성선자극호르몬 분비 양상을 보이며[4] 이는 제한적으로 다낭성난소증후군의 진단에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다[5]. 그러나, 다낭성난소증후군 환자에서 이러한 부적절한 성선자극호르몬의 분비 이상은 모든 다낭성난소증후군 환자의 공통된 특성이 아니고 약 50-60% 이하에서 존재하는 것으로 보고되어 왔다[6,7].

LH/FSH 비는 다낭성난소증후군의 진단기준에 포함되어 있지는 않지만[8-10] 시상하부-뇌하수체-난소 축의 이상에 따른 성선자극호르몬의 분비 이상이 다낭성난소증후군 환자에서 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 그러나 이러한 성선자극호르몬 분비 이상이 다낭성난소증후군 환자에서 어떠한 역할을 하는 지에 관해서는 여전히 논란이 있다. 몇몇 연구들에서 다낭성난소증후군 환자에서 LH 및 LH/FSH 비는 체질량지수, 체중, 인슐린 저항성(insulin resistance)과 음의 상관관계를 보인다고 보고되어 왔다[7,11-13]. 반면, 다낭성난소증후군 환자에서 부적절한 성선자극호르몬 분비는 인슐린 저항성이나 보상성의 고인슐린혈증의 결과가 아니며 독립적이라는 보고들도 있다[14]. 국내에서는 40명의 다낭성난소증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 LH/FSH 비와 inhibin A 및 B가 양의 상관관계가 있다고 보고된 바 있으나[15] 표본 수가 적고 진단기준으로 초음파 소견 및 혈중 LH 농도 또는 LH/FSH비만을 사용하여 제한점이 있다. 또한 성선자극호르몬 분비 이상 여부에 따라 다낭성난소증후군을 아군(subgroup)으로 나누어 임상적, 호르몬 및 대사적 특성의 차이를 비교한 국내외 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 다낭성난소증후군 환자에서 성선자극호르몬의 부적절한 분비로 인한 LH/FSH 비의 이상이 임상적, 대사적 및 호르몬 특성에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2008년 5월부터 2010년 10월까지 신촌 세브란스 병원에서 다낭성난소증후군으로 진단받은 225명의 여성을 대상으로 본 연구를 시행하였다. 다낭성난소증후군의 진단은 2003년 Rotterdam [9] 진단 기준을 적용하여 1) 희발배란 혹은 무배란, 2) 임상적 혹은 생화학적 고안드로겐증, 3) 초음파 소견상 다낭성난소의 세 가지 기준 중 두 개 기준 이상을 충족하며 다른 이차적인 원인이 없는 경우로 하였다. 희발 월경은 월경주기가 35일을 초과하거나 1년에 8회 미만으로 월경이 있는 경우로 정의하였고, 무월경은 월경이 90일 이상 없는 경우로 정의하였다. 고안드로겐증은 변형된 Ferriman-Gallwey (FG) 점수를 기준으로 8점 이상이거나 혈액검사상 총 테스토스테론 농도가 >82 ng/dL 혹은 유리안드로겐지수(free androgen index, FAI) >5.364인 경우를 기준으로 하였다. 다낭성난소는 월경주기일 제3일째에 경질 또는 경직장 초음파를 시행하여 각 난소에서 직경이 2-9 mm의 난포가 12개 이상 존재하는 경우 또는 길이(length, D1), 너비(width, D2),

두께(thickness, D3)를 측정하고 장형 타원체(prolate ellipsoid) 공식($D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$)을 사용하여 난소의 부피가 10 mL 이상인 경우 진단하였다. 최근 3개월 이내에 성선자극호르몬에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여한 경우, 갑상선 기능 이상이 있는 경우, 17-수산화 프로게스테론(hydroxyprogesterone, OHP) 농도가 3 ng/mL 이상을 기준으로 비전형형 선천성부신증식증(non-classical adrenal hyperplasia)이 의심되는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

총 225명의 다낭성난소증후군 환자가 본 연구에 포함되었으며 자연주기 또는 황체호르몬 소퇴성 출혈을 유도한 후 월경주기일 제3일째에 혈중 LH/FSH의 비를 측정하여 LH/FSH의 비가 2미만인 군을 A군, 2이상인 군을 B군으로 나누었으며 A군이 160명, B군이 65명으로 본 연구대상에서는 LH/FSH의 비가 낮은 군이 더 많았다.

2. 연구방법

임상적 특성으로 나이, 초경 연령, 몸무게, 키, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비(waist-hip ratio), 수축기 및 이완기 혈압, 변형된 FG 점수를 측정하였고 체질량지수(body mass index)는 몸무게(kg)를 키의 제곱(m²)으로 나눈 값으로 계산하였다. 호르몬 및 대사적 특성을 평가하기 위한 혈액채취는 자연주기 또는 황체호르몬 소퇴성 출혈을 유도한 후 월경 주기 제3일째 8-12시간 공복 후 시행하였고 총 테스토스테론(testosterone), 성호르몬 결합 글로불린(sex-hormone binding globulin, SHBG), 17-OHP, 디하이드로에피안드로스테론황산염(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S), 혈중 총 콜레스테롤(cholesterol), 중성지방(triglyceride), 저밀도지단백(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 고밀도지단백(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 농도를 측정하였다. FAI는 총 테스토스테론/SHBG × 3.47 (%)로 계산하였다. 75 g 경구 당부하검사를 시행하여 공복 시, 당부하 2시간 후 혈당 및 인슐린 농도를 측정하였고 공복 시 혈당/인슐린 비(fasting glucose/insulin ratio) 및 homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)은 공복혈당(mg/dL) × 공복 인슐린(μU/mL)/405로 계산하였다.

3. 통계분석

연구결과에 대한 통계 분석은 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 실시하였다. 양 군의 각 변수를 비교하기 위하여 Student's *t*-test 또는 chi-square test를 사용하였다. 상관관계를 분석하기 위하여 피어슨 이변량 상관계수 분석(Pearson's bivariate correlation analysis)을 사용하였으며 체질량변수를 통제하여 부분 상관계수 분석(partial correlation coefficient analysis)이 시행되었다. *P*-value < 0.05 인 경우 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

초경 나이는 A군에 비하여 B군에서 통계적으로 유의하게 낮았다

(13.20 ± 1.37세 vs. 14.50 ± 1.40세, $P < 0.001$). 허리둘레, 허리-엉덩이둘레 비, 체질량지수는 B군에 비하여 A군에서 유의하게 높았으며 (79.71 ± 13.03 cm vs. 73.42 ± 9.43 cm, $P = 0.001$; 0.81 ± 0.07 vs. 0.79 ± 0.05, $P = 0.028$; 23.03 ± 4.92 kg/m² vs. 20.38 ± 3.11 kg/m², $P < 0.001$, respectively) 이완기 및 수축기 혈압도 A군에서 유의하게 높았다(69.43 ± 9.46 mm Hg vs. 66.29 ± 6.57 mm Hg, $P = 0.009$; 113.99 ± 12.67 mm Hg vs. 109.73 ± 7.87 mm Hg, $P = 0.005$, respectively). 총 난소 부피는 B군에서 유의하게 컸다(23.13 ± 12.59 mL vs. 28.71 ± 11.56 mL, $P < 0.001$) (Table 1).

혈중 DHEA-S 농도는 양 군 간 차이가 없었으나 혈중 총 테스토스테론, 17-OHP 농도는 B군에서 유의하게 높았다(43.91 ± 21.49 ng/dL vs. 62.12 ± 25.86 ng/dL, $P < 0.001$; 0.97 ± 0.64 ng/mL vs. 1.55 ± 0.88 ng/mL, $P < 0.001$, respectively). 혈중 SHBG 농도도 B군에서 유의하게 높았고(46.08 ± 24.30 nmol/L vs. 54.01 ± 24.07 nmol/L, $P = 0.030$) FAI 및 변형된 FG 점수는 양 군 간 차이가 없었다(Table 2).

75 g 경구 당부하 검사 2시간 후 당 및 인슐린 농도는 A군에서 유의하게 높았다(112.17 ± 37.22 mg/dL vs. 97.89 ± 22.33 mg/dL, $P = 0.001$; 66.39 ± 54.22 μU/mL vs. 46.54 ± 37.94 μU/mL, $P = 0.003$, respectively). 양 군 간 공복 시 당/인슐린 농도비는 차이가 없었으나 HOMA-IR은 A군에서 유의하게 높았다(2.28 ± 1.73 vs.

1.82 ± 1.30, $P = 0.038$). 혈중 총 콜레스테롤, 저밀도지단백, 중성지방 농도는 양 군 간에 유의한 차이가 없었으나 혈중 고밀도지단백 농도는 A군에서 유의하게 낮았다(56.44 ± 14.91 mg/dL vs. 62.47 ± 13.82 mg/dL, $P = 0.008$) (Table 2).

혈중 LH/FSH 비는 이변량 상관계수 분석에서 체질량지수, 이완기혈압과 통계적으로 유의한 음의 상관관계를, 초경 연령, 총 난소 부피, 혈중 총 테스토스테론, SHBG, 17-OHP 농도와는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였으나 체질량지수를 보정한 후에는 초경 연령, 총 난소 부피, 혈중 총 테스토스테론, 17-OHP 농도($r = 0.372$, $P < 0.001$; $r = 0.272$, $P = 0.001$; $r = 0.340$, $P < 0.001$; $r = 0.319$, $P < 0.001$, respectively)만이 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다(Table 3).

고찰

혈중 LH/FSH 비가 2 이상으로 성선자극호르몬 분비 이상을 보이는 다낭성난소증후군 환자는 통계적으로 유의하게 초경이 늦었고 혈중 LH/FSH 비와 초경 연령은 유의한 양의 상관관계를 보였다. 다낭성난소증후군 환자에서 초경 연령의 효과는 명확하지 않지만 다낭성난소증후군과 조기사춘기(premature pubarche)간의 연관성이 보고된 바

Table 1. Clinical characteristics of study subjects

Variable	Group A (n=160)	Group B (n=65)	P-value
Age (yr)	25.21 ± 5.59	25.82 ± 4.71	NS
Age at menarche (yr)	13.20 ± 1.37	14.50 ± 1.40	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.03 ± 4.92	20.38 ± 3.11	<0.001
Waist circumference (cm)	79.71 ± 13.03	73.42 ± 9.43	0.001
WHR	0.81 ± 0.07	0.79 ± 0.05	0.028
DBP (mm Hg)	69.43 ± 9.46	66.29 ± 6.57	0.009
SBP (mm Hg)	113.99 ± 12.67	109.73 ± 7.87	0.005
mFG score	6.87 ± 4.00	6.24 ± 4.37	NS
Total ovarian volume (mL)	23.13 ± 12.59	28.71 ± 11.56	<0.001
Phenotype			NS
A + HA	15 (9.4)	3 (4.6)	
A + PCO	69 (43.1)	23 (35.4)	
HA + PCO	8 (5.0)	6 (9.2)	
A + HA + PCO	68 (42.5)	33 (50.8)	
Severity of anovulation			NS
Normal	16 (10.0)	13 (20.0)	
Oligomenorrhea	45 (28.1)	13 (20.0)	
Amenorrhea	99 (61.9)	39 (60.0)	

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

NS, not significant; BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; mFG, modified Ferriman & Gallwey; A, anovulation; HA, hyperandrogenism; PCO, polycystic ovary.

Table 2. Hormonal and metabolic characteristics between the two groups

Variables	Group A (n=160)	Group B (n=65)	P-value
LH/FSH ratio	1.06 ± 0.46	2.96 ± 0.80	<0.001
Basal serum LH (mIU/mL)	5.84 ± 2.94	15.28 ± 4.70	<0.001
Basal serum FSH (mIU/mL)	5.68 ± 2.96	5.28 ± 1.47	NS
Estradiol (pg/mL)	25.54 ± 19.18	44.55 ± 28.91	<0.001
Total testosterone (ng/dL)	43.91 ± 21.49	62.12 ± 25.86	<0.001
SHBG (nmol/L)	46.08 ± 24.30	54.01 ± 24.07	0.030
FAI (%)	4.66 ± 3.60	4.76 ± 2.82	NS
17-OHP (ng/mL)	0.97 ± 0.64	1.55 ± 0.88	<0.001
DHEA-S (µg/mL)	176.27 ± 82.82	195.94 ± 85.50	NS
Fasting glucose (mg/dL)	87.52 ± 11.31	86.84 ± 5.68	NS
PP 2 hr glucose (mg/dL)	112.17 ± 37.22	97.89 ± 22.33	0.001
Fasting insulin (µIU/mL)	10.80 ± 9.45	8.54 ± 5.76	0.036
PP 2 hr insulin (µIU/mL)	66.39 ± 54.22	46.54 ± 37.94	0.003
Fasting G/I ratio	7.73 ± 9.03	8.33 ± 10.37	NS
HOMA-IR	2.28 ± 1.73	1.82 ± 1.30	0.038
Total cholesterol (mg/dL)	181.68 ± 59.69	181.44 ± 38.28	NS
LDL (mg/dL)	107.42 ± 40.60	102.62 ± 32.27	NS
Triglyceride (mg/dL)	92.46 ± 58.63	83.05 ± 40.64	NS
HDL (mg/dL)	56.44 ± 14.91	62.47 ± 13.82	0.008

Values are presented as mean ± standard deviation.

LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; NS, not significant; SHBG, sex-hormone binding globulin; FAI, free androgen index; 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; DHEA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; PP, postprandial; G/I, glucose/insulin; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

Table 3. Correlation coefficients between luteinizing hormone/ follicle-stimulating hormone ratios and various parameters

	Menarche	BMI	DBP	Total ovarian volume	Total T	SHBG	17-OHP	PP 2 hr glucose
r ^a	0.315	-0.192	-0.145	0.281	0.439	0.158	0.373	-0.197
P-value	<0.001	0.005	0.041	<0.001	<0.001	0.022	<0.001	0.005
r ^b	0.372	-	-0.115	0.272	0.340	0.059	0.319	-0.129
P-value	<0.001	-	0.117	0.001	<0.001	0.413	<0.001	0.074

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; T, testosterone; SHBG, sex-hormone binding globulin; OHP, hydroxyprogesterone; PP, postprandial.

^aPearson's correlation coefficient.

^bPartial correlation coefficient adjusted by BMI.

있다[16,17]. 또한, 체외수정술 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 다낭성난소증후군 환자는 대조군에 비하여 초경이 유의하게 늦었다고 보고된 바 있다[18]. 다낭성난소증후군 환자에서 혈중 LH/FSH 비와 초경 연령의 연관성에 관한 보고는 최초로 생각되며 다양한 임상양상을 보이는 다낭성난소증후군에서 LH/FSH의 비가 특정한 임상양상과 관련이 있음을 시사하는 것으로 생각된다.

체질량지수, 허리둘레, 허리-엉덩이 둘레비는 LH/FSH 비가 높은 군에서 유의하게 낮았는데 이는 비만과 LH/FSH 비의 연관성을 보고한

이전의 연구들과 일치하는 결과이다[7,11-13,19]. 비만한 다낭성 난소증후군 환자에서 부적절한 성선자극호르몬의 분비 양상은 병태생리 기전이 다른 특정한 다낭성난소증후군의 아군이 있을 수 있음을 시사하는 반면 상관관계분석에서 연속적인 다양한 스펙트럼을 보이는 다낭성난소증후군 환자의 체질량지수와 LH/FSH 비에서 관찰되는 음의 상관관계는 내인성의 신경내분비적 이상의 모델이 될 수 있음을 시사한다. 한 연구에서는 체질량지수가 혈중 LH 농도, LH/FSH 비, LH 박동 진폭(pulse amplitude)과 음의 상관관계를 보이지만 LH의 박동 빈

도(frequency)와는 관련이 없었고 다낭성난소증후군 환자에서 내인성 GnRH가 증가되나 이에 대한 체질량지수의 영향은 없었다고 보고하여 LH에 대한 체질량지수의 효과는 시상하부가 아닌 뇌하수체에서 매개 될 것이라고 주장한 바 있다[20]. 최근 연구에서 다낭성난소증후군 환자 및 대조군을 모두 포함하였을 때 과체중 및 비만인 군이 정상 제증인 군보다 유의하게 LH 농도가 낮았으며 이는 지방 조직에서 방향화효소(aromatase) 활성의 증가로 인한 에스트로겐 합성의 증가가 LH 분비를 억제할 것이라는 가설을 주장한 바 있다[21]. 그러나, 본 연구에서는 혈중 에스트라디올의 농도는 LH/FSH 비가 높은 군에서 유의하게 높아서 이러한 가설이 적절하지 않은 것으로 생각되나 만성적인 에스트론(estrone) 농도의 증가에 따른 영향에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Sikka 등[22]의 연구에 따르면 난소 부피는 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 월경 주기의 불규칙성과 양의 상관관계를 보였고 난소의 크기와 LH/FSH 비, 고인슐린혈증과는 높은 연관성을 보였으나 혈중 안드로겐이나 조모증과는 연관성이 낮았다. 본 연구에서도 난소의 부피는 LH/FSH 비가 2 이상인 군에서 더 컸으며 체질량지수와는 독립적으로 LH/FSH 비와 유의한 양의 상관관계를 보였다.

고안드로겐증은 다낭성난소증후군의 가장 중요한 특징 중 하나로 주로 난소내 과도한 안드로겐 생성으로부터 결과하지만 부신의 안드로겐 생성도 증가하게 된다[23]. 난소내 안드로겐 합성이 증가하는 주된 기전은 비정상적인 LH 분비에 따른 LH 자극의 증가, LH 활성의 증가, 인슐린저항성에 의한 고인슐린혈증을 포함하며, 비만에 의하여 악화될 수 있다. 본 연구에서는 총 테스토스테론, 17-OHP 농도는 LH/FSH 비가 2 이상인 군에서 유의하게 높았으며 체질량지수와 독립적으로 LH/FSH 비와 양의 상관관계를 보였다. 그러나, 양 군에서 FAI 및 변형된 FG 점수는 유의한 차이가 없었는데 이는 LH/FSH 비가 2 이상인 군에서 비만으로 인한 SHBG의 증가로 인한 유리 안드로겐의 감소에 의한 것으로 생각된다. 부신에서 주로 합성되는 DHEA-S 농도는 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 LH/FSH 비와도 연관성이 없었다. 따라서, 다낭성난소증후군에서 부적절한 성선자극호르몬 분비는 난소내 안드로겐 합성의 증가와 관련이 있으나 부신내 안드로겐 합성과는 관련이 없을 것으로 생각된다.

다낭성난소증후군에서 대사증후군의 유병률은 40% 정도로 정상군의 두 배 이상 높다고 보고되었으며[24] 고밀도지단백의 감소, 공복혈당 상승, 허리둘레 증가, 혈압 상승, 중성지방의 상승 등이 동반될 수 있으나 특히 고밀도지단백의 감소가 가장 특징적이다[25]. 고밀도지단백의 감소는 저밀도지단백과 독립적으로 심혈관 질환의 위험도를 증가시키며, 고밀도지단백이 내피세포에 직접 작용하여 심혈관계 보호 효과가 있다고 알려져 있다[26]. 본 연구에서 이완기 및 수축기 혈압이 LH/FSH 비가 2 미만인 군에서 유의하게 높고 이완기 혈압은 LH/FSH 비와 유의한 상관관계를 보였으나 체질량지수를 교정한 후에는 연관성을 보이지 않았다. LH/FSH 비가 2 미만인 군에서 혈중 고밀도지단백 농도가 유의하게 낮았으나 LH/FSH 비와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r=0.130$, $P=0.065$). 따라서, 부적절한 성선자극호르몬 분비는 혈

압 증가 및 지질대사 이상과는 연관성이 없을 것으로 생각된다.

다낭성난소증후군의 병태생리에서 주된 기전은 인슐린 작용의 결함으로 인한 인슐린 저항성과 이로 인한 보상성 고인슐린혈증(compensatory hyperinsulinemia)이며 이는 난소 및 부신에서 비정상적인 스테로이드 합성을 초래하여 고안드로겐혈증을 유발하게 된다. 다낭성난소증후군 환자에서 내당능 장애는 31–35%, 당뇨병은 7.5–10%의 유병률을 보이며 내당능 장애가 당뇨병으로 진행할 가능성도 5–10배 높다고 알려져 있다[27]. 본 연구에서는 LH/FSH 비가 2 미만인 군에서 75 g 경구 당부하 2시간 후 혈당 및 인슐린 농도, HOMA-IR이 유의하게 증가되어 인슐린 저항성이 더 심하였으나 75 g 경구 당부하 2시간 후 인슐린 농도 및 HOMA-IR은 LH/FSH 비와는 유의한 상관관계를 보이지 않았고($r=-0.135$, $P=0.055$; $r=-0.120$, $P=0.088$, respectively) 경구 당부하 2시간 후 혈당 농도만이 유의한 음의 상관관계를 보였다($r=-0.197$, $P=0.005$). 그러나, 체질량지수를 보정한 후에는 경구 당부하 2시간 후 혈당 농도도 LH/FSH 비와 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r=-0.129$, $P=0.074$). 이전의 연구에서 다낭성난소증후군 환자에 인슐린을 주입한 후 혈중 LH 농도, LH 박동 진폭 및 빈도가 주입 전과 비교하여 변화가 없었고 GnRH에 대한 LH의 반응성의 변화도 없어서 부적절한 성선자극호르몬의 분비는 인슐린저항성이나 보상성 고인슐린혈증과는 무관하다고 입증된 바 있으며[28] 인슐린 반응성 증강제인 피오글리타존(pioglitazone) 투여 후에도 유사한 결과가 보고 되었다[29]. 또한, 다낭성난소증후군 환자는 연령이나 체질량지수와 무관하게 인슐린 저항성을 보인다는 보고가 있으나[30] 비만한 다낭성난소증후군 환자는 비만하지 않은 환자보다 인슐린저항성이 증가하고 고안드로겐혈증이 심하며 만성 염증표지자가 증가한다고 보고된 바 있다[31]. 따라서, 양 군에서 인슐린 저항성의 차이는 체질량지수에 따른 결과로 LH/FSH 비는 인슐린 저항성과는 관련이 없을 것으로 생각된다.

결론적으로, 다낭성난소증후군 환자에서 부적절한 성선자극호르몬 분비는 체질량지수와 유의한 상관관계를 보이며 체질량지수와 상관없이 늦은 초경 나이 및 난소내 안드로겐 합성의 증가와 밀접한 관련이 있으나 대사적 특성과는 직접적인 연관성이 없을 것으로 생각된다.

Acknowledgments

이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. 2010-0003065).

References

1. Park HR, Choi Y, Lee HJ, Oh JY, Hong YS, Sung YA. The metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77 Suppl 1:S243-6.
2. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): argu-

- ably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897-9.
3. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1587-94.
 4. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57:1320-9.
 5. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem* 2006;43:217-9.
 6. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87-120.
 7. 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 ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:621-6.
 8. Zawadeski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, editors. *PCOS*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1992. p.377-84.
 9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
 10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
 11. Hsu MI, Liou TH, Liang SJ, Su HW, Wu CH, Hsu CS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:1168-74.
 12. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3728-33.
 13. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
 14. Moran C, Garcia-Hernandez E, Barahona E, Gonzalez S, Bermudez JA. Relationship between insulin resistance and gonadotropin dissociation in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:1466-72.
 15. Roh JS, Ji IW, Son BR, Kim HS. High correlation of serum inhibin A and B with gonadotropin levels in oligo-amenorrheic women with polycystic ovary syndrome. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:1550-5.
 16. Rosenfield RL, Ghai K, Ehrmann DA, Barnes RB. Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 5:1285-9.
 17. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:523-7.
 18. Sadrzadeh S, Klip WA, Broekmans FJ, Schats R, Willemsen WN, Burger CW, et al. Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Hum Reprod* 2003;18:2225-30.
 19. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-8.
 20. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1309-16.
 21. Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, Delkos D, Kandaraki EA, Panidis D. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;156:181-5.
 22. Sikka P, Gainer S, Dhaliwal LK, Bagga R, Sialy R, Sahdev S. Ultrasonography of the ovaries and its correlation with clinical and endocrine parameters in infertile women with PCOS. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52:41-7.
 23. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:644-9.
 24. Apridonidze T, Essah PA, Luomo MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-35.
 25. Lee H, Oh JY, Hong Y, Sung YA, Chung H. Prevalence of metabolic syndrome in young Korean women with polycystic ovary

- syndrome. J Korean Diabetes Assoc 2006;30:285-91.
26. Nofer JR, van der Giet M, Tölle M, Wolinska I, von Wnuck Lipinski K, Baba HA, et al. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. J Clin Invest 2004;113:569-81.
 27. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 1999;22:141-6.
 28. Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Lawson MA, Malcom PJ, et al. Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5456-61.
 29. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, et al. Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2136-41.
 30. Park HR, Oh JY, Hong YS, Sung YA, Lee H, Cheong HW. The clinical characteristics of Korean women with polycystic ovary syndrome. Korean J Med 2007;73:169-75.
 31. Yang HI, Lee KE, Seo SK, Kim HY, Cho SH, Choi YS, et al. The influence of BMI on clinical and metabolic characteristics in patients with polycystic ovary syndrome. Korean J Gynecol Endocrinol 2009;1:143-53.

다낭성난소증후군에서 성선자극호르몬 분비 이상과 임상적, 호르몬, 대사적 특성과의 연관성

연세대학교 의과대학¹ 세브란스병원 산부인과학교실, ²강남세브란스병원 산부인과학교실, ³여성생명의과학연구소 심아라¹, 황유임¹, 임경진¹, 최영미¹, 전영은², 서석교^{1,3}, 조시현^{2,3}, 최영식^{1,3}, 이병석^{2,3}

목적

다낭성난소증후군 환자에서 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 과 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 비에 따른 임상적, 호르몬, 대사적 특성과의 연관성에 대하여 알아보하고자 하였다.

연구방법

총 225명의 다낭성난소증후군 환자가 연구에 포함이 되었고 혈중 LH/FSH 비에 따라 A군(LH/FSH < 2,160명) 및 B군(LH/FSH > 2, 65명)으로 나누었다. 양 군 간에 초경 연령, 체질량지수, 혈압, 난소 부피, 혈중 안드로겐 농도, 공복 시 당/인슐린 비, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), 지질 농도를 포함하여 임상적, 호르몬, 대사적 특성을 비교하였다. 또한, LH/FSH 비와 각 변수들간의 상관관계를 평가하기 위하여 피어슨 상관계수 분석이 시행되었다.

결과

초경 연령은 B군에서 유의하게 낮았다. 체질량지수, 허리-엉덩이 둘레비, 혈압은 A군과 비교하여 B군에서 유의하게 낮았다. 난소의 부피, 혈중 황체형성호르몬, 에스트라디올, 총 테스토스테론, 성호르몬결합글로불린, 17-수산화 프로게스테론(hydroxyprogesterone, OHP), 저밀도지단백 농도는 B군에서 유의하게 높았다. 75 g 경구 당부하 2시간 후 혈당 및 인슐린 농도, HOMA-IR은 A군에서 유의하게 높았다. 체질량지수를 보정한 후 LH/FSH 비는 초경연령, 총 난소 부피, 총 테스토스테론 농도 및 17-OHP 농도는 통계적으로 유의한 양의 상관관계를 보였다.

결론

다낭성난소증후군 환자에서 부적절한 성선자극호르몬 분비는 체질량지수와 음의 상관관계를 보이며 체질량지수와 상관없이 낮은 초경 나이 및 난소 안드로겐 합성의 증가와 밀접한 관련이 있으나 대사적 특성과는 직접적인 연관성이 없을 것으로 생각된다.

중심단어: 다낭성난소증후군, 황체형성호르몬, 난포자극호르몬, 황체형성호르몬/난포자극호르몬 비