

Obesity and Reproduction

이택후

경북대학교 의과대학 산부인과

전세계적으로 과체중 혹은 비만 인구가 급속히 늘어 인류 건강을 위협하는 수준에 이르게 되었다. 세계보건기구에서는 (World Health Organization, 1997) 비전염성 질환의 예방과 조절에 있어서 비만관리를 중요한 전략분야 중 하나로 인정하고 나아가 비만을 수많은 사람들의 삶과 건강에 나쁜 영향을 미치는 '세계적인 역병 (world-wide epidemic)'으로 취급하고 있다. 서구에서는 성인비만의 유병률이 매년 1~6% 증가하고 있으며 2003년 미국에서는 여성의 62%가 비만 혹은 과체중이며, 33%는 비만이라는 보고가 있다. 우리나라에서도 생활양식이 서구화 되어 감에 따라 비만 인구가 급격히 증가하고 있는 실정이다.

비만은 잘 알려져 있는 바와 같이 인슐린 비의존성당뇨병, 고혈압, 심혈관 질환, 통풍 (gout), 당뇨병 질환뿐만 아니라, 대장암, 자궁내막암, 폐경 후 유방암 등의 다수의 악성 질환의 발병률을 높인다 (Kirshner, 1982). 40세 비흡연 여성이 단지 과체중인 경우에도 수명이 3.3년 단축되며, 비만인 경우에는 7.1년이 단축된다는 보고도 있다. 또한 비만은 생식내분비 이상과도 연관성이 있음이 잘 알려져 있다. 가임 연령 기간 동안 비만, 특히 복부비만인 여성은 불규칙한 월경 및 만성 무배란, 임신력의 감소, 유산의 증가, 임신 합병증의 증가와 남성호르몬 과다 증상을 흔히 보인다 (Pasquali and Casimirri, 1993; Norman and Clark, 1998; Lake et al, 1997).

이에 비만의 종류와 정의 및 비만이 생식내분비에 미치는 기전과 그 영향에 대하여 살펴보고자 한다.

1. 비만의 정의와 종류

1) 비만의 정의

비만이란 지방세포 (adipose tissue)에 triglyceride의 저장이 초과되어 있는 상태를 말한다. 비만 (obesity)은 체지방의 초과를 의미하고 과체중 (overweight)은 체중이 이상체중 (ideal weight)을 초과한 경우이다.

이상체중 (pounds)은 다음과 같은 공식으로 산출할 수 있다.

※ 여성: $100 + (4 \times (\text{height(inches)} - 60))$

※ 남성: $120 + (4 \times (\text{height(inches)} - 60))$

체지방을 측정하는 방법에는 여러 가지가 있다. 가장 정확한 것은 hydrodensitometry를 이용하여 신체의 지방 density를 측정하는 방법이나 이는 실제로 사용하기 어려운 caliper를 이용한 skin fold 측정이나, imaging technique을 이용한다. 그러나 체질량 지수 (body mass index; BMI)로 산출한 값을 이용하

여도 densitometry로 측정된 값과 잘 일치한다.

※ 체질량 지수 (BMI; Kg/m²) = 체중 (Kg)/키의 제곱 (m²)

체질량 지수를 기준으로 25 이상이면 치료를 요하는데, 체질량 지수가 25~29.9 사이인 경우가 과체중에 해당되며 30 이상이며 비만으로 분류된다. 그러나 BMI가 낮아도 복부비만인 경우에는 위에 서 언급한 질병의 위험도가 높아진다. 한편, 한국의 비만 기준은 아직 그 설정 근거가 되는 연구 자료가 부족한 것이 사실이나, WHO (Asia-Pacific Region)와 대한비만학회에서 과체중의 기준을 BMI > 23, 비만의 기준은 BMI > 25으로 정의하였다. 하지만 향후 추가적인 연구를 통해 지속적으로 재평가할 필요가 있다고 하였다.

2) 비만의 종류

비만에 있어서 절대적인 체지방의 초과량뿐만 아니라 지방세포의 형태와 분포와 같은 질적인 면도 함께 고려하여야 한다.

(1) Hypertrophic type vs Hyperplastic type

지방세포는 태아시기에 결합조직으로부터 발생된다. 여러 연구에 따르면 지방세포의 수는 특히 청소년기, 유아기, 태아기 등의 중요한 시기를 거치면서 고정된다고 하였다. 이렇게 고정된 지방세포의 수는 줄지 않으며 체지방이 30 Kg을 넘기 전에는 각각의 지방세포 크기가 커지다가 이 한계를 초과하게 되면 다시 지방세포의 수가 증가된다. 일단 증가된 지방세포의 수는 식이요법으로는 감소되지 않는다. 따라서 소아비만이나 고도비만과 같이 지방세포의 수가 증가된 비만은 치료가 어렵다.

각각의 지방세포의 크기가 커져있는 경우를 hypertrophic type of obesity라 하고, 지방세포의 수가 많아져 있는 경우를 hyperplastic type of obesity라 한다. 즉, 전자는 식이요법에 반응하며 성인에서 발생하고, 후자는 소아비만과 연관되고 예후가 불량하다.

(2) Gynoid obesity (pear or peripheral type) vs Android obesity (apple or abdominal type)

Gynoid obesity는 lower body (femoral and gluteal region)에 지방조직이 분포하는 반면, Android obesity는 지방조직이 몸의 중심부인 abdominal wall과 visceral mesentery에 위치한다. 이런 지방조직들은 insulin에 잘 반응하지 않고, catecholamine에 잘 반응하고 대사적으로 더 active하여, hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, DM, increased androgen 생성, SHBG의 감소 등과 더 밀접하게 관련되어 있다. 또한 고혈압, 지질이상 등과 같은 심혈관 질환의 위험을 높이는 것으로 생각된다. 특히 waist/hip ratio는 HDL₂ (HDL 중에서 심혈관 질환의 예방에 가장 관련된 fraction) level의 중요한 예측인자로서 반비례의 관계를 보인다. Waist/hip ration의 경우 0.85를 기준으로 하며, 남자의 경우 허리둘레가 100 cm (40 inches) 이상, 여성의 경우 90 cm (35 inches) 이상인 경우 심혈관 질환의 위험이 증가한다. 한국에서의 연구 결과를 보면, 남자의 경우는 허리둘레 90~92 cm (35~36인치)부터 비만 관련 질환들이 급격히 증가하기 시작하고, 여자의 경우는 80~82 cm (31~32인치)부터 증가하기 시작하였다. 이는 WHO와 대한비만학회의 복부비만 기준인 남자 90 cm (35인치) 이상, 여자 80 cm (31인치) 이상과 일치한다. 따라서 이 기준을 한국인의 복부비만 기준으로 삼는 것이 타당하다고 판단된다.

Table 1. Examples of adipocyte-derived proteins with endocrine functions

Other immune-related proteins
Proteins involved in the fibrinolytic system
Complement and complement-related proteins
Lipids and proteins for lipid metabolism or transport
Enzymes involved in steroid metabolism
Proteins of the rennin angiotensin system(RAS)
Other proteins
Cytokines and cytokine-related proteins

Table 2. Examples of receptors expressed in adipose tissue

Receptors for traditional endocrine hormones
Insulin receptor
Glucagon receptor
Growth hormone receptor
Thyroid stimulating hormone receptor
Gastrin/cholecystokinin B Gastrin receptor
Glucagon-like peptide-1 receptor
Angiotensin II receptors type 1 & 2
Nuclear hormone receptors
Glucocorticoid receptors
Vitamin D receptor
Thyroid hormone receptor
Androgen receptor
Estrogen receptor
Progesterone receptor
Cytokine receptors
Leptin receptor
Interleukin 6 receptor
Tumor necrosis factor α receptor
Catecholamine receptors
β 1, β 2, β 3 receptors
α 1, α 2 receptors

2. Endocrine activities of adipose tissue

Adipose tissue는 단지 지방을 저장하는 수동적인 장소가 아니라, 정교하고 복잡하며 매우 활발한 대사 및 내분비 (metabolic and endocrine) 기관이다. 지방조직은 외부의 여러 호르몬에 반응하기도 하지만 자체적으로도 내분비적 활성을 가지고 있는 여러 가지 단백질과 수용체들을 생산하고 (Table 1 and 2), steroid hormone을 activation, interconversion, inactivation시켜 modification하고 11β hydroxysteroid dehydrogenase -1이 높게 발현되어 있어 glucocorticoid를 대사시키면서 이를 통해 생식기능에도 큰 영향을 미친다.

1) Adipokines

지방조직은 여러 단백질을 분비하여 생식기능에 영향을 미치기도 한다 (Mitchell, 2005; Figure 1).

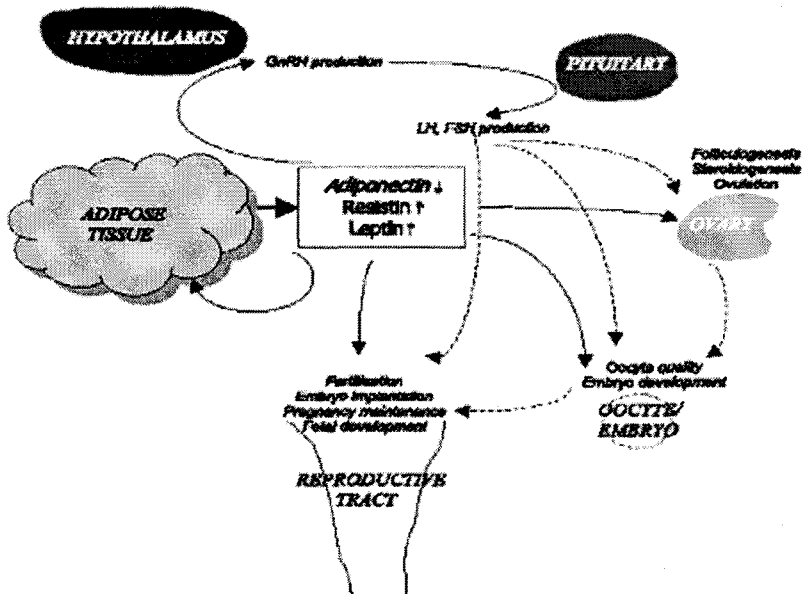


Figure 1. The potential interactions between adipokines and female reproduction. Expanded adipose tissue with obesity leads to an increase in leptin and resistin production, and a decrease in adiponectin production. The potential interactions between these adipokines and the hypothalamus, pituitary, ovary, oocyte and the female reproductive tract may have direct effects (solid arrows) and indirect effects (dashed arrows) on female reproduction.

(1) Leptin

주로 지방조직에서 분비되며 체지방량에 비례한다. Leptin은 neuropeptide-Y (NPY)를 감소시키고, melanocortin을 증가시켜 satiety signal로 작용한다. 따라서 식욕과 음식물 섭취를 감소시킨다. Obesity는 leptin resistance와 연관되어 있다는 가설도 있다. Leptin은 말초에서는 주로 지방대사에 관련하여 skeletal

muscle의 adipose cell에서 lipolysis를 증가시키고, 제한된 작용이지만 당대사에 관련하여 insulin에 antagonist로 작용하며, 췌장 β -cell의 insulin 생성을 감소시키기도 한다. 자궁내막과 난소에도 일련의 작용이 있으리라 생각된다 (Messinis, 1999).

(2) Adiponectin

Visceral fat 보다 특히 피하지방에서 분비된다. 간의 glucose 생산을 감소시키고, insulin 작용을 증진시켜 insulin sensitizing agent로 작용한다.

(3) Resistin

피하지방보다 visceral fat에서 15배 정도 높게 발현되며 비만과 insulin 저항성과 연관이 있다.

(4) TNF- α

TNF- α 의 증가는 음식물 섭취의 감소, 에너지 소비의 증가와 관련이 있으며, lipolysis를 촉진하고 insulin 감수성을 감소시킨다.

(5) Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)

비만 및 인슐린 저항성 상태에서 증가되어 있으며 대사증후군과 관련되어 있으며 추후 비인슐린 의존성당뇨병과 심혈관 질환의 위험인자이다.

(6) Adipsin and acylation stimulating protein (ASP)

비만 및 인슐린 저항성, 심혈관 질환과 비례관계에 있다.

3. Obesity and reproductive problems

비만은 다양한 합병증의 위험을 증가시키며, 신체의 각각 다른 부위의 과도한 지방 축적에 따라 다른 대사 및 심혈관 장애의 위험이 증가하는 기전이 다르며, 특이한 비만의 형태에 따라 다른 합병증이 발생한다는 사실이 알려져 있다. 또한 비만의 형태에 따라 다른 대사 및 내분비학적 병리기전이 적용된다는 사실도 알려지게 되었다. 비만은 호르몬 분비 및 대사 양상 변화와 호르몬 수송 및 표적조직에서의 작용의 변화와 같은 내분비계통의 변화와 관계가 있다. 이러한 변화가 비만에 의해서 생긴다고 알려져 있었지만 최근에는 역으로 내분비계의 위와 같은 변화로 인하여 다른 형태의 비만과 연관된 대사장애가 발생한다는 증거가 다수 발표되었다 (Wajchenberg, 2000). 더욱이 성호르몬 (sex hormone)의 변화는 생식에 영향을 미친다.

1) Obesity and Infertility: overview

오래 전부터 비만 여성에서 생리 주기의 변화, 만성 무배란과 남성호르몬의 과다 (Norman and Clark, 1998; Lake, et al., 1997) 등으로 인하여 비만이 불임과 관계가 있다는 사실이 알려져 있었지만 어떤 연령층에서 과체중이 불임에 영향을 미치는지는 정확히 알려지지 않았었다. 1934년 Stein과 Leventhal은

비만과 함께 다모증과 불임을 하나의 증후군으로 기술을 했으며, 이후 1952년 Rogers와 Mitchell은 생리 이상, 불임, 반복 유산을 경험한 여성의 43%가 과체중이거나 비만이었다고 보고하였다. 무배란, 희발월경 또는 다모증이 비만 여성에서 많으며 (Hartz 등, 1979), 자녀가 있는 여성에서보다 자녀가 없는 성인 여성에서 과거 사춘기 혹은 청소년기에 비만이었던 경우가 많다. 이러한 증거들이 비만과 불임의 상호 관계에 대해 확신을 준다. 비만 여자에서 초경이 일찍 시작되고, 초경이 일찍 시작된 비만 여성에서 난소 부전이나 FSH의 상승과 같은 폐경이 정상 체중 여성보다 수년 빨리 된다 (Bray, 1997; Norman and Clark, 1998). 최근에는 어떤 연령에서도 비만이 불임의 중요한 원인이 된다는 증거들이 발표되었다. 과체중이 조기에 발생할수록 불임과 더욱 연관이 깊고, 청소년기에 과체중이 생긴 여학생에게 생리 이상이 더 빈번하다는 사실로 미루어보아 청소년기의 비만이 생리 이상과 배란 장애에 중요한 역할을 한다고 할 수 있다 (Pelusi and Pasquali, 2003). 청소년기의 여아에서 high LH와 hyperandrogenism으로 인한 일시적인 무배란 상태가 되는 경우가 있는데 이들 중 일부는 몇 년 후 정상을 회복하지만 대부분은 permanent hyperandrogenism 즉 PCOS로 발전한다 (Venturoli et al., 1992). 태아시기의 영향이 이후 H-P-O axis programming에 영향을 미친다는 가설이 있는데, intrauterine gestational life 동안의 확인되지 않은 요소에 의해 비만이 hyperandrogenism의 발달에 영향을 미친다는 연구 결과가 있다. PCOS 여성에서 보면, 임신 중 비만이 있었던 여성의 딸에서 hyperandrogenism이나 생리의 이상에 발생할 가능성이 높다는 보고가 있다 (Abbott 등, 2005). 또한 동물실험에서도 fetal life 동안 androgen에 노출되면 과다한 체지방 특히 내장 축적 (visceral depot)으로 발달하기가 쉽다는 연구 결과가 보고되었다. 이는 난소의 steroid 합성 이상 초래에 중요하며, 이후 hyperandrogenized ovary로 발달하기 쉬우며 이것이 PCOS의 특이한 표현형이라고 할 수 있다. 이것 외에도 과도한 혈중 insulin 또는 insulin resistance와 같은 대사 이상이 결과적으로 나타날 수 있다. 다산부 성인 여성에서도 비만인 여성이 많이 있지만 비만이 여성 불임에 영향을 미친다는 증거는 많이 있다 (Rich-Edwards 등, 1994; Norman and Clark, 1998; Linne, 2004). 갑작스러운 체중 증가나 심한 비만이 성인 여성에서 생기면 생리나 배란율의 저하가 나타난다. Zaadstra 등 (1993)은 체지방 질량 (body fat amount)보다 체지방 분포 (body fat distribution)가 수태력 저하에 더 관계가 깊고, 복부비만은 PCOS나 hyperandrogenic state가 아니더라도 성인 여성에서 수태능을 저하시키는 요인이라는 점을 강조하였다. 지난 십 수년 동안 비만이 전세계적으로 폭발적으로 증가하여 많은 관심이 집중되었고, 연구도 활발히 진행되고 있다. 비만이 여성 생식에 악영향을 미칠 것으로 생각되는 점에 대해서도 많은 연구가 요구되고 있다.

2) Obesity and Sex Hormone Imbalance

여성에서 체중과 지방조직이 증가되면 sex steroid hormone balance의 이상이 초래 된다는 사실은 잘 알려져 있다. 비만은 androgen과 estrogen의 분비 및 대사, 그리고 이들 호르몬의 운반체인 SHBG (sex hormone binding globulin)에 영향을 미친다. 비만이 심할수록 SHBG에는 역으로 영향을 미칠 뿐만 아니라 (Pasquali and Casimirri, 1993), 체지방 분포가 비만 여성의 SHBG의 혈중 농도에 더욱 영향을 미쳐 복부비만 여성에서 peripheral obesity 여성에서 보다 SHBG이 낮다. 이는 복부비만 여성의 혈중 insulin이 높기 때문이며, insulin은 간에서 SHBG의 생성을 억제하는 작용이 있다 (Plymate 등, 1988). 혈중 SHBG이 감소하면 SHBG에 결합된 testosterone (T), dihydrotestosterone (DHT), 및 androstenediol과 같은 androgen의 clearance rate가 증가되지만 (Samojilik 등, 1984) 이런 효과는 production rate의 증가로 상쇄

된다 (Norman and Clark, 1998). 비만은 SHBG에 결합되지 않은 androgen의 대사에도 영향을 미친다.

체지방의 분포 양상이 androgen 생성 및 대사에 상당한 영향은 미친다 (Kirschner 등, 1990). 폐경 전 central obesity 여성의 testosterone production rate가 peripheral obesity 여성보다 높아 T과 DHT의 metabolic clearance rate도 central obesity 여성에서 매우 높다 (Pasquali and Casimirri, 1993; Samojilik 등, 1984). 비만 여성에서 정상적인 혈중 sex hormone의 유지는 production rate와 metabolic clearance rate를 적절히 조절하여 이루어 진다. 지방조직은 androgen과 같은 lipid-soluble steroid를 저장할 수 있으며, 대부분의 sex hormone은 혈중에 보다 지방조직에 더 쉽게 농축되므로 그 결과 비만 여성의 지방조직에는 혈중보다 높은 steroid concentration을 나타낸다. 즉 비만 여성은 정상 체중 여성보다 훨씬 큰 steroid pool을 가진다. 또한 지방조직은 androgen production이 활발하고, androgen이 estrogen으로 변환되는 장소인데, 이들 대사 작용은 지방량에 주로 좌우된다 (Rich-Edwards 등, 1994).

SHBG의 감소에 따른 혈중 free T이 peripheral obesity 여성보다 central obesity 여성에서 더 높다 (Evans DJ 등, 1987). 체질량 지수와는 관계없이 WHR (waist to hip ratio)와 T 혹은 SHBG과는 역 상관 관계 (inverse correlation)가 있다. 따라서 hyperandrogenism의 상태는 central obesity 여성과 관계가 깊다.

SHBG은 복잡한 기전에 의해 조절되는데, estrogen, iodothyronine, growth hormone 등에 의해 농도가 증가하고, androgen, insulin에 의해서는 감소한다. 비만 환자에서 SHBG의 위의 여러 기전에 의한 net balance는 SHBG 농도의 감소로 관찰된다. 체지방의 분포 양상 또한 SHBG의 농도와 관련이 있는데, peripheral obesity 보다는 central obesity 환자에서 SHBG의 농도가 더 낮다. 이는 복부비만 환자에서 insulin이 더 많이 증가하게 되고, 증가한 insulin이 간에서 SHBG의 합성을 억제하기 때문이다. 이렇게 변화된 SHBG의 농도는 target tissue에 androgen과 estrogen의 운반에 이상을 가져온다.

대부분의 sex steroid hormone은 혈액보다 지방조직에 더 높은 농도로 저장된다. 따라서 비만 환자의 steroid pool이 더 높게 된다. 또한 지방조직은 활발하게 sex steroid hormone의 대사가 일어나는 장소가 되는데, 이는 3β hysdrogenase, 17β hydroxydehydrogenase, aromatase 등의 효소가 존재하기 때문이다. 비만은 estrogen 생산을 증가시키기도 하는데 이는 체중과 체지방에 따라 증가한다. 비만인 경우 SHBG의 농도가 감소하면서 target tissue로 운반되는 free estrogen이 증가되는 점과 더불어 비활성 17β estradiol metabolites (2-hydroxyestrogen) 생성이 감소되고 활성 estrogen인 estrone sulfate 생성이 증가되는 것이 estrogen 증가의 원인으로 생각된다.

3) Obesity and Insulin resistance

비만 특히 복부비만은 insulin resistance 상태이며 이에 보상적으로 hyperinsulinemia가 초래 된다고 알려져 있다. Insulin action의 주된 표적 장기인 muscle, liver, 그리고 adipose tissue들은 insulin에 resistant한 반면 난소는 그 수용체를 통한 상호 작용으로 계속해서 insulin에 반응을 보인다. 과도한 insulin은 ovarian theca cell system에서 steroidogenesis를 자극하고 androgen production을 증가시킨다 (Poretsky 등, 1999). 그러므로 비만 PCOS 여성에서는 insulin 과다로 난소에서 androgen 생성이 증가되고 혈중에서 증가하게 된다. 많은 연구에서 hyperinsulinemia가 T 생성을 촉진시킬 수 있으며, 반대로 insulin level이 저하되면 혈중 androgen level이 저하된다는 사실을 규명하였다 (Poretsky 등, 1999; Gambineri 등, 2002). 비만과 흔히 같이 동반되는 insulin resistance 혹은 hyperinsulinemia는 PCOS로 발전하기 쉬운 과체중 또는 비만 여성에서 hyperandrogenism이 나타나는데 중요한 역할을 한다고 생각된다. 또한

많은 연구에서 비만은 PCOS 여성에서 hyperandrogenism과 insulin resistance를 더욱 악화시킨다고 규명되었다.

4) Obesity and PCOS

비만은 여러 경로로 neuroendocrine 및 난소 기능을 방해하여 배란 및 임신물의 저하를 초래하는데, 특히 PCOS 환자와 비만의 연관성에서 나타난 바와 같이 hyperandrogenism과 anovulation과 연관되어 있다.

가임 여성에서 무배란성 불임의 가장 흔한 원인인 PCOS는 비만과 밀접하게 관련되어 있다. 대략 반수의 PCOS 환자가 과체중 또는 비만이며 (Conway 등, 1989; Franks, 1989) PCOS의 임상 증상이 나타나기 전에 체중 증가가 종종 선행되는데 이는 비만이 PCOS 및 이와 연계된 불임의 pathogenesis에 연관되어 있음을 시사한다.

여러 연구에서 비만인 PCOS 환자는 정상 체중의 PCOS 환자들 보다 insulin resistance, dyslipidemia, hyperandrogenism, abnormal menstruation의 빈도가 더 높았다. 비만, 특히 복부비만의 경우 insulin resistance와 hyperinsulinemia가 초래한다. 증가된 insulin은 난소에 존재하는 특이수용체를 통해 steroidogenesis를 촉진하고, theca cell에서 androgen 생성을 증가시키게 된다. 동시에 insulin은 간에서 SHBG의 생성을 억제하여 target tissue에 free androgen의 운반을 높인다. 증가된 insulin에 의한 난소 내부의 androgen 농도의 상승은 premature follicular atresia 및 anovulation을 야기시킨다.

비만은 앞에서 설명한 것처럼 여러 기전을 통해 hyperandrogenism과 연관된다. 비만에서 증가된 농도를 보이는 estrogen 역시 positive feed back을 통해 gonadotropin 분비를 증가시키고 이는 다시 난소의 androgen 생성을 증가시킨다. 또한 PCOS 환자나 비만 환자에서는 공통적으로 opioid system이 증가되어 있는데 특히 β endorphin은 insulin 분비를 증가시킨다고 보고되고 있다 (Giuliano 등, 1987). Opioid activity가 증가되면 hyperinsulinemia가 유발되고 따라서 hyperandrogenemia가 초래된다. 이는 opioid 길항제 (naloxone, naltrexone)를 투여하면 basal 혹은 glucose-stimulated 혈중 insulin이 낮아진다는 연구 결과가 뒷받침해준다 (Pasquali 등, 1992).

최근 leptin, ghrelin, endocannabinoid 같은 비만과 관련된 여러 peptide들이 PCOS의 hyperandrogenism 및 infertility의 발생에 관련이 있다고 밝혀져 주목을 받고 있다. 앞에서 언급된 바와 같이 leptin은 지방 세포에서 분비되는데 음식물섭취를 감소시키고 에너지 소비에 영향을 미치는 신호로 작용하며 비만은 leptin이 증가되어 있는 대표적인 상태이다 (Considine 등, 1996). Leptin은 난소에 직접적으로 작용하는 것으로도 알려지고 있는데 IGF-1, TGF- β , insulin, LH에 길항적으로 작용하여 granulosa cell과 theca cell에서 steroidogenesis를 억제하고 (Agarwal 등, 1999) 여성난포의 발달과 oocyte의 성숙을 방해하기도 한다 (Duggal 등, 2000). Ghrelin은 비만 PCOS 여성에서 hyperandrogenism과 infertility의 발생에 관여하는 것으로 알려져 있다. 또한 food intake와 energy balance 조절에 관여한다는 점이 주목을 끌고 있다. Ghrelin은 식욕을 증가시키고, fat utilization을 감소시켜 지방 축적 (adiposity)을 야기시킨다 (Tschop 등, 2000; Wren 등, 2001). 혈중 ghrelin은 공복시 증가하고 식후에 감소한다 (Ariyashu 등, 2001; Cummings 등, 2001). 혈중 ghrelin 농도는 아직 그 이유는 명확히 밝혀지지 않았지만 정상 체중 여성에 비해 비만 여성에서 낮으며 (Shiyya 등, 2002; Tschop 등, 2002), 비만 PCOS 여성에서도 대조군보다 낮다 (Pagotto 등, 2002). Ghrelin과 androgen level 사이에는 negative correlation이 있음이 밝혀져 있는데 이는

gonad가 ghrelin의 중요한 작용 대상 장기임을 의미하며, 난소와 고환에서 ghrelin의 binding site가 확인되었다 (Papotti 등, 2000). Ghrelin은 androgen 생성에 관여하는 몇몇 steroidogenic enzyme에 대해 강한 억제 작용을 하는 것으로 밝혀져 있으며 (Tena-Sempere 등, 2002), androgen은 ghrelin의 secretion과 metabolism의 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다. Ghrelin 농도는 insulin resistance와 negative 상호관계가 있는데 (Tschop 등, 2000; Pagotto 등, 2002), 이는 ghrelin이 비만 또는 PCOS 여성에서 hyperandrogenemia와 insulin system에 연관이 있다는 의미이다. 따라서 ghrelin도 leptin처럼 energy balance 및 metabolism 뿐만 아니라 gonadal function에도 영향을 미치는 endocrine factor임을 시사한다.

Endocannabinoid system의 endocrine regulation 및 energy balance에 대한 biological role에 대해 많은 연구가 진행되어 관심이 높아지고 있다 (Pagotto 등, 2006). Endocannabinoid system은 많은 다른 physiologic function에 관계를 하지만, stress recovery system과 homeostatic balance 유지에 관계가 깊다 (Di Marzo 등, 1998). Endocannabinoid system은 neuroprotection, motor activity regulation, memory processing control 등에 관여하며, immune and inflammatory response 조절에도 관여한다. 심박동, 혈압 및 bronchial function의 조절 등 심혈관 및 호흡기계에 영향을 미친다. 그리고 antiproliferative action이 있다는 점도 알려져 있다. Endocannabinoid는 feeding and energy metabolism의 dynamic and homeostatic regulation에 깊이 관계한다. Endocannabinoid는 orexigenic compound로 작용하는 반면, CB1 수용체의 길항제는 음식 섭취는 감소시킨다. Metabolic process의 조절은 hypothalamus에서 뿐만 아니라 adipose tissue와 liver에서 각각 이루어진다. Endocannabinoid의 peripheral action에 대해서는 CB1 수용체의 selective antagonist인 "rimonabant"를 이용한 동물실험으로 잘 밝혀져 있다 (Cota 등, 2003). 내인성 cannabinoid인 AEA (arachidonoyl ethanolamide, anandamide)와 2-AG (2-arachidonoyl glycerol)는 lipogenesis를 증가시키는 반면, CB1 antagonist는 lipolysis와 glucose metabolism을 촉진시켜 energy expenditure를 증가시킨다. 이러한 작용기전으로 보아 CB1 antagonist인 rimonabant는 비만의 새로운 치료제로 이용될 수 있다. Endocannabinoid system이 과도하게 활성화되면 adipocyte의 enlargement가 초래된다. 이상의 기능 외에도 endocannabinoid system은 HPO axis를 비롯한 여러 endocrine function을 조절하는 것으로 알려져 있다. Cannabis derivatives에 의한 reproductive function의 변화에 대한 여러 연구 결과, 이들은 남성과 여성 모두에서 reproduction에 심한 negative effect를 나타내는 것으로 알려져 있다. 주된 negative effect는 hypothalamic action에 관여된다. 뿐만 아니라 pituitary와 ovary에도 직접적으로 down-regulating effect를 미친다. LH secretory pulse를 억제하여 혈중 LH level을 낮추지만 GnRH나 gonadotropin을 투여하면 LH secretion과 배란이 회복이 된다. 일반적으로 cannabinoid는 neurotransmitter의 activity를 negatively modulating 하여 간접적으로 GnRH secretion을 변화시키는 것으로 생각된다. GnRH secretion을 촉진하는 neurotransmitter로는 norepinephrine과 glutamate가 있고, 저하시키는 것으로는 dopamine, GABA, opioids, CRH 등이 있다. Cannabinoid가 HPO axis의 작용에 영향을 미친다는 것은 알려져 있지만 어느 위치에서 어떤 상황에서 영향을 미치는지는 아직 잘 모르고 있다. 배란 시기에 난소에서 endocannabinoid가 많이 만들어지는 것으로 보아 이들은 난포의 성숙과 발달에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 하지만 과도한 cannabinoid는 hypothalamus level 뿐만 아니라 ovarian granulose layer에도 직접 작용하여 규칙적인 배란에 지장을 초래한다 (Maccarrone 등, 2000). Endocannabinoid system은 임신 초기에 embryo-uterus interaction을 modulation하는데 중요한 역할을 한다. 이는 endocannabinoid의 metabolism과 degradation 조절에 중추적 역할을 하는 것으로 알려져 있는 fatty acid amide hydroxylase (FAAH) enzyme system에 의해 매개되는 것으로 생각된다 (Maccarrone와 Finazzi-Agro, 2004). FAAH는 fertility modulator

로 잘 알려져 있는 progesterone, FSH 그리고 leptin가 같은 호르몬에 의해 엄격하게 조절된다 (Rossato 등, 2005). 인간에서는 아직 연구되어 있지 않고 동물실험에서만 endocannabinoid system의 overactivity에 대해 연구되어 있지만, 이 system의 이상 (dysfunction)이 배란 장애와 불임의 원인인 PCOS와 관련된 비만의 pathophysiology에 중요한 역할을 할 것이라고 생각할 수 있다. PCOS가 CB1 antagonist 치료의 대상이 될 수 있는지는 아직 잘 모르지만 이에 대한 연구가 머지 않은 장래에 진행될 것이다. Rimonabant나 CB1 receptor antagonist는 비만 억제제로 뿐만 아니라 복부비만으로 인한 대사 장애의 치료에도 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

4. Obesity and ART outcome

만성 무배란 여성의 배란유도를 위해 clomiphene citrate, gonadotropin, pulsatile GnRH가 대표적으로 사용된다. 비만 환자에서는 clomiphene citrate에 대한 반응성이 낮아지며 정상 체중 여성보다 성공적인 배란을 위해서 많은 양의 clomiphene citrate가 필요하고 더 많은 주기를 진행하여야 한다. 비만에 따른 insulin resistance, hyperinsulinemia가 원인으로 생각된다. 여러 연구에서 clomiphene citrate를 복용하기 전과 중간에 insulin sensitizer인 metformin을 사용한 배란유도 주기에서 clomiphene citrate를 단독 복용한 주기보다 배란률 및 임신율이 높아지는 것을 확인하였다. 비만인 PCOS 환자들은 gonadotropin을 투여했을 때도 낮은 반응성을 보이고 보다 많은 양이 필요했으며, pulsatile GnRH agonist에서도 마찬가지로 낮은 배란율과 임신율이 저하되었다.

약물에 의한 배란유도 및 임신이 실패한 경우 IVF - ICSI는 가장 이상적인 불임치료법이다. 그러나 비만 환자에서는 fecundity가 낮고, 임신률이 저하되어 IVF나 ICSI의 결과가 나빠진다. 임신율의 저하에는 androgen, leptin을 포함한 여러 인자들이 작용하며 insulin resistance, hyperinsulinemia 역시 중요한 요인이다. Metformin을 동시에 투여한 IVF - ICSI 주기를 대상으로 한 연구의 결과에 따르면 여성난포의 수는 유사하였으나, 전체 난포수는 감소하였고, 좀 더 성숙된 난자를 얻었으며, 이는 높은 임신 성공률로 이어졌다. 그러나 IVF - ICSI를 시행하여 임신이 되더라도 자연유산의 빈도가 높아지는데 이는 이식되는 배아의 질이 저하되어 있는 것이 한 원인이 되리라 여겨진다.

5. Obesity and Pregnancy outcome

현재 임신 중 과체중의 유병률이 35%에 달하며, 이중 1/5은 비만에 속한다. 따라서 모성 비만과 관련된 유산의 증가, 임신 합병증 및 이에 따른 불량한 임신의 결과는 매우 중요하게 다루어져야 한다.

1) Body weight and abortion

비만 여성에서 자연 유산의 빈도가 증가한다고 알려져 있으며 특히 초기 유산과 관련된다. 또한 IVF 여성에서 자연유산 빈도를 BMI에 따라 비교한 결과 BMI가 25~30인 군은 22%, 30~35인 군은 27%, 35 이상인 군에서는 31%의 유산율을 보였다.

2) Pregnancy complications

Gestational DM 발생은 과체중 여성에서는 정상체중 여성에 비해 두 배 높고, 비만 여성에서는 6배나 높다. Pregnancy-induced hypertension 즉 gestational hypertension과 pre-eclampsia 등도 정상 체중 여성에 비해 과체중 혹은 비만 여성에서 빈도가 증가한다. 비만으로 인한 hyperinsulinemia로 혈관 수축 및 혈관내피세포의 기능 이상이 초래되어 고혈압 발생한다는 가설도 있다. 모성비만시 거대아의 빈도 또한 높아져 dystocia에 빠질 확률이 높고 cesarean section 및 수술 중, 후의 혈액손실이나 감염의 위험도 증가된다.

3) Pregnancy outcomes

사산 (stillbirth)의 빈도가 BMI에 따라 증가된다. BMI가 20~24.9인 정상 여성과 비교하여 BMI가 30 이상인 비만 여성은 사산의 위험이 40~100% 증가한다. 비만에 따른 gestational DM, pre-eclampsia, hyperlipidemia 등이 자궁내 환경에 나쁜 영향을 미치기 때문이며, 이들 질환들은 비만 여성에서 조산 (preterm birth)의 위험을 높이기도 한다. 이외에도 LGA 아기를 분만할 위험이 높아지며 이런 유아들은 성인기에 과체중이 될 위험이 높다.

6. Summary

비만 특히 복부비만은 여성의 임신 및 출산에 많은 악영향을 미친다. 비만이 가임력에 영향을 미치는 기전은 명확히 밝혀지지는 않았지만, functional hyperandrogenism과 insulin resistance에 수반된 hyperinsulinemia가 중요한 역할을 하리라 여겨진다. 또한 지방조직은 활발하게 대사 작용이 일어나는 장소로서 steroid hormone을 modification 시키고, 여러 가지 adipokine들을 분비시키는데 이런 지방조직의 분비물들은 생식계에 영향을 미친다. 비만이 생식계에 미치는 영향은 간략히 다음 표와 같이 정

Table 3. Potential adverse effects of obesity on fertility in women

Condition	Associated Risks
Menstruation	Oligo/amenorrhea and menorrhagia
Infertility	Anovulation Poor response to fertility drugs
Miscarriage	Miscarriage spontaneously and after infertility treatment
Glucose	Impaired glucose tolerance Type 2 DM intolerance
Infertility treatment	Ovulation induction with clomiphene citrate/gonadotropin IVF/ICSI
Pregnancy	PIH, gestational DM, C-section, Down's syndrome

리할 수 있다 (Table 3). 특히 PCOS 환자에서 비만은 hyperinsulinemia에 의한 난소의 steroidogenesis 증가와 SHBG의 감소에 연관되어 hyperandrogenism과 무배란의 원인으로 작용한다. 비만은 약물에 의한 배란유도 및 체외수정의 성공률 또한 떨어뜨리며, 임신이 되더라도 자연 유산, 조산, 임신성 당뇨, 임신성 고혈압 등의 위험은 높인다.

이와 같이 최근 급격히 증가하는 비만은 여성의 건강 특히 생식계에 많은 문제를 야기시킨다. 특히 청소년기의 비만은 성인이 된 뒤 PCOS로 발전하여 불임, 심혈관 질환 등과 같은 많은 합병증을 일으킬 수 있으므로 세심한 주의를 기울여야 하겠다.

참 고 문 헌

- Abbott, DH, Barnett, DK, et al. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 357-74.
- Agarwal SK, Vogel K, et al. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-1 augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1072-6.
- Ariyashu H, Takaya K, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-8.
- Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12: 26-32.
- Considine RV, Sinha MK, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEJM* 1996; 334: 292-5.
- Conway GS, Honour JW, et al. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 459-70.
- Cota D, Marsicano G, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 289-301.
- Cummings DE, Purnell JQ, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50: 1714-9.
- Di Marzo V, Melck D, et al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998; 21: 521-8.
- Duggal PS, Van Der Hoek KH, et al. The in-vivo and in-vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology* 2000; 141: 1971-6.
- Evans DJ, Hoffmann RG, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 304-10.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87-120.
- Gambineri A, Pelusi C, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Rel Metab Disord* 2002; 26: 883-96.
- Giuliano D, Salvatore T, et al. Sensitivity to β -endorphins as a cause of human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 974-8.
- Hartz AJ, Barboriak PN, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obesity* 1979; 3: 57-77.

- Kirshner MA. Obesity, androgen, oestrogen, and cancer risks. *Cancer Res* 1982; 42: 3281-5.
- Kirschner MA, Samojilik E, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 473.
- Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health-the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1997; 21: 432-8.
- Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004; 5: 137-43.
- Maccarrone M, Valensise H, et al. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage. *Lancet* 2000; 355: 1326-9.
- Maccarrone M, Finazzi-Agro A. Anandamide hydrolase: a guardian angel of human reproduction? *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 353-7.
- Messinis IE, Milingos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 52-63.
- Michell M, Armstrong DT, Robker RL, Norman RJ. Adipokines: implication for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130: 583-97.
- Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 55-63.
- Pagotto U, Gambineri A, et al. Ghrelin, obesity and polycystic ovary syndrome: correlations with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5625-9.
- Pagotto U, Marsicano G, et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endoc Rev* 2006; 27: 73-100.
- Papotti M, Ghe C, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3803-7.
- Pasquali R, Cantobelli F, et al. The role of opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal body fat distribution. *Metabolism* 1992; 41: 763-7.
- Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol(oxf)* 1993; 39: 1-16.
- Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents: pathophysiology and treatment implications. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 215-30.
- Plymate SR, Matej LA, et al. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460-4.
- Poretsky L, Cataldo NA, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endoc Rev* 1999; 20: 535-82.
- Rich-Edwards JW, Goldman MB, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 71: 171-7.
- Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *NEJM* 1952; 247: 53-6.
- Rossato M, Ion Popa F, et al. Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 984-91.
- Samojilik E, Kirschner MA, et al. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 949-54.

- Shiia T, Nakazato M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-4.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 29: 181-91.
- Tena-Sempere M, Barreiro ML, et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002; 143: 717-25.
- Tschop M, Smiley DL, et al. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-13.
- Tschop M, Weyer C, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2002; 50: 707-9.
- Venturoli S, Porcu E, et al. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 836-41.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endoc Rev* 2000; 21: 679-738.
- World Health Organization (1997) Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, WHO/NUT/NCD/98.1
- Wren AM, Seal LJ, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5.
- Zaadstra BM, Seidell JC, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993; 306: 484-7.