

# 보조생식술 주기에서의 과배란유도를 위한 재조합 황체화호르몬의 효용성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의학연구원 인구의학연구소<sup>2</sup>

김용진<sup>1</sup> · 구승엽<sup>1,2\*</sup> · 지병철<sup>2</sup> · 서창석<sup>1,2</sup> · 김석현<sup>1,2</sup> · 최영민<sup>1,2</sup> · 김정구<sup>1</sup> · 문신용<sup>1,2</sup>

## Efficacy of Recombinant Luteinizing Hormone for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproduction Cycles

Yong Jin Kim<sup>1</sup>, Seung-Yup Ku<sup>1,2\*</sup>, Byung Chul Jee<sup>2</sup>, Chang Suk Suh<sup>1,2</sup>, Seok Hyun Kim<sup>1,2</sup>,  
Yong Min Choi<sup>1,2</sup>, Jung Gu Kim<sup>1</sup>, Shin Yong Moon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea,

<sup>2</sup>Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center,  
Seoul National University, Seoul, Korea

[Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(3): 169-180.]

### I. 서 론

재조합 난포자극호르몬 (recombinant follicle stimulating hormone; r-FSH)의 개발과 생식샘자극호르몬 분비호르몬 (gonadotropin releasing hormone; GnRH) 유사체의 개발은 체외수정기술 (in vitro fertilization)을 위한 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation) 방법에 있어서 획기적인 발전을 가져왔다. 그러나 과배란유도 주기에서도 자연배란 주기에서와 같이 일정 농도의 황체화호르몬 (luteinizing hormone; LH)이 필요할 것이라는 여러 보고를 통하여 이론적인 최적의 과배란유도를 위해서는 LH의 병합투여가 필요하다는 주장이 제기되었다. 이후 재조합 황체화호르몬 (recombinant luteinizing hormone; r-LH)이 개발되어 임상적용이 가능해진 후, 체외수정기술을 위한 과배란유도시 r-LH의 병합투여가

임신을 증가를 가져올 것으로 기대되었으나, 그 효과에 대해서는 아직 논쟁의 여지가 있다. 즉, 체외수정기술을 위한 과배란유도시 r-LH 병합투여의 일반적인 사용에 대한 임상적 효용성에 대해서는 아직 명확한 결론이 도출되지 못한 실정이다. 일부 연구자들은 GnRH antagonist를 이용한 과배란유도 또는 고령 여성 등의 저반응군 (poor responder)의 경우와 같이 특정한 대상군에서 임상적 효용성이 있을 것이고 주장하고 있으나,<sup>1-3</sup> 이 또한 아직 명확하게 밝혀지지 않은 상태이다.

한 가지 주목할 만한 사실은 최근 연구에서 GnRH agonist 주기 (long protocol)의 r-FSH를 이용한 과배란유도시, GnRH agonist 투여와 함께 r-LH를 7일간 병합투여한 군이 일반적인 r-FSH만을 사용한 군보다 동난포 (small antral follicle)와 수정된 난자 (dipronucleated embryo; 2PN) 수 면에서 유의한 증가를 보인다고 보고한 것이다. 반면 난포 동원 초기의 androgen 상향조절이 난포생성에 유리한 영향을 미칠 수 있음을 주장하는 새로운 r-LH 용법도

주관책임자: 구승엽, 우) 110-744 서울특별시 종로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 산부인과학교실  
Tel: (02) 2072-1971, Fax: (02) 762-3599  
e-mail: jyhsyk@snu.ac.kr

보고되고 있어<sup>4</sup> 최적의 r-LH를 이용한 과배란유도 방법에 대하여는 아직 확립되었다고 할 수 없다. 본 고찰에서는 보조생식술 시행시 과배란유도를 위한 r-LH 병합투여에 대한 최근까지의 연구 등을 살펴보고 그 효용성에 대해 알아보하고자 한다.

## II. 자연배란 주기에서의 황체화호르몬의 역할

LH는 FSH와 함께 성샘 (gonad) 기능을 조절하는 전방 뇌하수체 (anterior pituitary) 호르몬이다. 이 두 가지 호르몬은 뇌하수체 전엽의 외측부위에 있는 생식샘자극호르몬분비세포 (gonadotrope)에서 같이 합성되고 분비되며, 시상하부에서 분비되는 GnRH의 파동적 자극에 반응한다.<sup>5</sup> 파동적 LH의 분비는 난포기에서 황체기보다 빠른 주파수와 낮은 진폭을 보인다. LH는 두 가지 소단위 (subunit)인 알파 ( $\alpha$ )와 베타 ( $\beta$ )로 구성되어 있으며, 알파 소단위는 모든 다른 뇌하수체 당단백 (glycoprotein)과 동일한 구조를 가지나, 베타 소단위는 유일성을 갖고 있어 알파 소단위와 결합 후 특수한 호르몬 기능을 수행하게 된다.

자연배란 주기에서 LH의 가장 중요한 역할은 단일 난포의 선택 (selection)과 우성 (dominance) 부여에 있다고 할 수 있으며,<sup>6</sup> 난포기 동안 지속되는 LH의 androgen 생성을 그 핵심으로 하고 있는 이른바 'two cells-two gonadotropins' 모델에 의해 설명된다.<sup>7</sup> 이 모델에 의하면, LH는 주로 성장하는 난포의 외부를 둘러싸고 있는 난포막세포 (theca cell)에 작용하여 androgen 생성에 관여하고, 이후 방향화 효소에 의한 에스트라디올 (estradiol; E<sub>2</sub>) 생성에 중요한 역할을 한다. 그러나, LH의 혈중 농도가 높아지는 시기인 중기 난포기에 LH 수용체가 과립막세포 (granulosa cell)에서 발현된다는 사실이 보고되었고, 과립막세포와 난포막세포는 FSH와 LH에 의해 각각 조절되는 것이 아니라 이 두 가지 세포가 모두 LH에 의해서도 조절된다는 것이 밝혀져 있다.<sup>8</sup> 과립막세포에서 LH 수용체만 적절히 발현한다면 LH가 FSH 활성을 모두 대체할 수도 있다는

보고가 이를 뒷받침한다고 할 수 있다.<sup>9</sup> 이와 함께 LH는 간접적으로 난자의 마지막 성숙 단계와 배아의 생존 초기에 영향을 주는 여러 주변분비인자 (paracrine factor)들을 조절한다.<sup>10</sup>

적절한 난포의 성장과 성숙을 위해서는 일정 역치 (threshold) 이상의 LH 자극이 필요하다는 것은 이미 알려져 있는 사실이다.<sup>11</sup> 점진적인 FSH 농도의 감소와 우성난포 이외의 난포에서의 FSH 수용체 부족은 우성난포의 선택으로 귀결된다. 또한, 주기 중반의 LH 농도의 급격한 증가는 과립막세포의 유사분열을 차단하고, 난자의 감수분열을 재개시키며, 난포세포터미 (cumulus-oophorus complex)의 형태적, 기능적 변화를 일으켜 이른바 황체기를 시작하게 한다.<sup>12</sup> 현재까지 과배란유도시 LH surge의 대체제로서 사람용모성생식샘자극호르몬 (human chorionic gonadotropin; hCG)이 흔히 사용되어 왔으며 오랜 기간 배란유도에서 그 임상적 효과가 확립되어 왔는데,<sup>13</sup> 이는 hCG가 LH와 구조적 동질성 (homology)을 지니고 있어서 LH의 효과적인 대체 역할을 하기 때문이다.<sup>14</sup>

결국 자연주기에서의 LH의 역할은 크게 두 가지 측면, 첫 번째는 'two cells-two gonadotropins' 모델에서 난포막세포를 통한 androgen 생성, 두 번째는 과립막세포를 통한 중기 난포기에서 과립막세포 성장을 유도하는 주변분비물질의 생산이라고 요약될 수 있겠다. 난포막세포의 최대 호르몬 생성능을 발휘하기 위해서는 전체 LH의 단지 1%의 작용만이 필요하다고 알려져 있어, 실제로 필요한 LH의 양은 매우 미미하다 (1~10 IU/L).<sup>15</sup> 반면, 저생식샘자극호르몬 생식샘기능저하증 (hypogonadotropic hypogonadism) 환자를 대상으로 한 연구에서, LH가 일정 제한치 이상을 넘는 경우에도 적절한 난포 발달에 저해된다고 알려져 있다. 따라서 LH는 일정 범위 안에서 위에서 언급된 기능을 수행한다고 할 수 있다.

### III. 과배란유도에서의 황체화호르몬의 역할

#### 1. 적절한 황체화호르몬 농도에 관한 논란

GnRH 유사체를 이용한 과배란유도의 경우 LH의 농도는 0.5~2.5 IU/L 수준인데, 주기의 후반에 0.5 IU/L 이하로 감소하는 경우가 흔하지만, 이와 같이 낮은 농도의 LH 환경에서도 적절한 난자 획득이 가능하고 배아의 착상이 유지된다.<sup>16</sup> 이러한 사실은 hypogonadotropic hypogonadism 환자에서 적절한 난소자극을 위해서는 1.2 IU/L 정도의 LH 농도가 유지되어야 한다는 난포생성에 대한 기존 보고와는 상반되는 점이 있다.<sup>17</sup> 즉, 과배란유도에서 성공적인 난자 및 배아의 획득을 위한 적절한 주기 중 혈중 LH 농도에 대하여는 현재까지 확립되지 못한 실정이다.

#### 2. 저농도 황체화호르몬의 작용기전에 대한 가설

뇌하수체 탈감작시 저하된 LH 농도로도 적절한 LH 수용체-배위자 (receptor-ligand) 작용과 충분한 androgen 생성이 가능한 것은 'spare receptor hypothesis'로 설명되고 있는데, 이는 FSH가 인히빈 (inhibin)과 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 등의 주변분비인자 생성을 통해 난포막세포의 LH에 대한 민감도를 증가시켜서 낮은 LH 호르몬 환경에 적응시킨다는 것이다.<sup>15</sup> 따라서 고농도의 FSH 환경은 이러한 과정을 통해 난포성장 및 호르몬 생성이 가능하도록 작용하고 있다. 낮은 LH 농도는 난소 자극 주기 중에 LH 증가로 야기되는 소난포 (small follicle)의 성장억제를 피할 수 있고, 난자의 성장 및 성숙 진행에 미칠 수 있는 LH에 의한 주변분비 활동을 피할 수 있으며, 초기 및 중기 난포기의 자궁내막 성장에 더 유리할 수 있다는 몇 가지 장점이 보고되고 있다.<sup>18</sup>

#### 3. GnRH 유사체 종류에 따른 주기 중 황체화호르몬 변화의 차이

내인성 LH의 변화는 GnRH 유사체의 종류에 따

라서 다르게 나타난다. GnRH agonist 주기에서는 과배란유도 초기부터 낮은 LH 농도를 보이며, 그 변동폭이 작다. 일반적으로 난소자극을 위해 GnRH agonist는 약 2주간 사용하게 되는데, 이 시기 동안 이미 존재하던 LH만이 E<sub>2</sub> 생산에 사용되게 된다. 만일 LH가 완전히 소멸되지 않는 경우라면, E<sub>2</sub>는 과배란유도 주기 동안 FSH의 공급에 따라 일정한 속도로 증가하게 된다.

반면, Ganirelix Dose-Finding Study에서 보고된 GnRH antagonist 주기에서의 LH 변화는 주기 초기의 완만한 감소와 GnRH antagonist 투여 이후의 급격한 감소를 특징으로 하고 있다.<sup>19</sup> 이는 GnRH antagonist 투여시 E<sub>2</sub> 합성의 감소와 밀접한 관련성을 가진다. 즉, GnRH antagonist가 투여되기 전에는 생리적 범위의 FSH와 LH 농도에서 난포의 동원이 시작되지만, 과립막세포에 LH 수용체가 발현되는 시기에 GnRH antagonist 투여가 시작됨으로 인하여 적절한 LH 생성이 저해되기 때문이며, 결과적으로 과배란유도를 위한 FSH 투여에 의해 지속적인 FSH 증가가 유지되기는 하나, 총 E<sub>2</sub> 생성에는 악영향을 미치지 때문이다.

#### 4. 황체화호르몬의 혈중 농도 vs. 농도 변화

이러한 GnRH antagonist 주기의 내인성 LH 감소가 임상적인 유의성을 갖는지에 대해서는 이견이 있다. 구연산클로미펜 (clomiphene citrate)과 r-FSH/GnRH antagonist로 과배란유도를 시행하는 난소연자극 (mild ovarian stimulation) 주기에서 hCG 투여일의 내인성 LH 농도가 GnRH antagonist 투여 시작일의 1/3 이하로 감소한 군에서 1/3 이상인 군에 비해 유의하게 낮은 임신율 (18% vs. 39%,  $P < 0.02$ )과 낮은 착상률 (18% vs. 26%,  $P < 0.02$ )이 보고되어 주기 중 LH 측정의 임상적 의의가 강조되기도 하였다.<sup>20</sup> 한편 초기 난포기에 측정된 LH 농도와 임신율과의 상관성에 관해서는 GnRH agonist 주거나 GnRH antagonist 주기에서 모두 상관성이 없고, 다만 FSH:LH ratio가 2~3을 넘는 경우는 유의하게 낮은 임신율<sup>21</sup>을 보이거나 유의하게 높은 주기 취

소울<sup>22</sup>을 보인다고 보고되기도 하였다. 일부 메타 분석에서도 뇌하수체 탈감작으로 인해 저하된 내인성 LH 농도의 절대치는 임신 성공과 유의한 상관성이 없음이 보고되기도 하는 등<sup>23</sup> 내인성 LH 감소로 인한 악영향을 피하기 위해 외인성 LH를 병합투여해야 한다는 주장의 근거는 아직 명확하지 않다.

오히려 LH 농도 감소의 임상적 유의성은 그 절대적 수치 자체 보다는 그 동적 변화와 더 관련성이 있다는 주장이 제기되었다. Huime 등은 조기 LH surge를 예방하기 위한 적절한 GnRH antagonist 용량에 대한 연구에서 GnRH antagonist 투여에 의한 LH 및 프로게스테론 (progesterone)의 변동폭의 증가가 LH의 절대치보다 임신 성공에 더 나쁜 영향을 줄 수 있다고 하며, 환자 개별적인 GnRH antagonist 용량 고려 등 주기 중 LH의 변동폭에 대한 감시가 중요함을 주장하기도 하였다.<sup>24</sup>

### 5. 정상반응군에서 r-LH 병합투여의 유용성

현재까지의 정상 난소반응을 보이는 정상반응군을 대상으로 한 r-LH의 병합투여는 그 임상적 유효성이 확립되지 않았다.<sup>25-27</sup> 본 교실에서 정상반응군을 대상으로 시행한 FSH/hMG 병합투여군과 FSH 단독투여군 비교 연구 (GnRH agonist 주기)에서 hCG 투여일의 E<sub>2</sub> 농도는 유의하게 FSH/hMG 병합투여군에서 높았으나, 임신율은 유의한 차이를 보이지는 못했다.<sup>28</sup> 이외에도 여러 연구가 있으나 대부분 유의한 차이를 보이고 있지 않으며, 이에 대하여는 이후 '메타분석에 대한 고찰' 부분에 자세히 기술하였다.

비교적 최근에 사용하게 된 GnRH 유사체인 GnRH antagonist 주기의 과배란유도에서 r-LH에 대한 효용성도 보고되고 있다. 난포기에 사용된 GnRH antagonist에 의한 난자와 자궁내막의 성숙에 미칠 수 있는 악영향에 대하여 외인성 LH를 첨가함으로써 극복할 수 있다는 주장이 제기되었다. 즉, 고용량의 GnRH antagonist (2 mg/day)를 투여하더라도 고용량의 r-LH (375 IU/day)를 같이 첨가하는 경

우 기존의 GnRH antagonist 용량 (0.25 mg/day)을 사용한 대조군과 유의한 차이가 없음이 보고되었다.<sup>29</sup> 정상반응군에서 시행되었던 대부분의 연구에서 GnRH antagonist 주기에 첨가된 r-LH가 FSH만을 사용한 경우에 비해 hCG 투여일의 유의한 E<sub>2</sub> 상승을 가져왔다는 사실은, GnRH antagonist 사용으로 인한 E<sub>2</sub>의 감소가 외인성 LH 첨가로 인해 극복될 수 있음을 반증하는 것이지만 이외의 임상지표에는 유의한 차이가 없었다.<sup>30-32</sup>

### 6. 고연령 여성에서의 r-LH 병합투여의 유용성

한편, 일부 특정 대상에서 외인성 LH 병합투여가 임상적 의미를 가진다는 주장이 제기되고 있다. 가장 많이 제기되는 주장은 고연령 여성에서의 체외수정시술을 위한 과배란유도에서 기존의 FSH와 r-LH의 병합투여의 효용성에 관한 연구이다. Marrs 등은 GnRH agonist 주기에서 r-FSH와 r-LH 병합투여군과 r-FSH만을 투여한 군과의 비교 연구에서, 35세 이상인 경우 r-LH 병합투여군에서 유의한 임신율 상승을 보고하였다 (22/48 (45.8%) vs. 9/40 (22.5%),  $P=0.027$ ).<sup>33</sup> 또한, Humaidan 등은 연령이 35세 이상인 경우 GnRH agonist 주기에서 r-FSH를 이용한 과배란유도시 주기 8일째부터 시작한 r-LH의 병합투여가 유의한 착상률 증가 (12/33 (36.4%) vs. 4/30 (13.3%),  $P<0.05$ )와 총 r-FSH 사용량 감소 (2225 IU vs. 2797 IU,  $P<0.05$ )를 가져오는 것으로 보고하였다.<sup>34</sup> 특히 이들은 r-LH 투여를 시작하는 시기에 내인성 LH의 농도가 1.99 IU/L 이상이었던 대상군에서 유의한 착상률의 증가가 있었음을 보고하여, 내인성 LH의 농도가 높은 고연령군을 대상으로 외인성 LH를 병합투여할 경우 임상적 의의를 가질 수 있음을 주장하였다.

고연령군에서의 과배란유도시 r-LH 첨가가 임상적 유효성을 갖는다는 이러한 주장은, 연령이 증가함에 따라 감소되는 주변분비인자의 활성을 보완할 수 있다는 이론적 근거를 두고 있다.<sup>35</sup> 그러나, Fabregues 등은 35세 이상의 연령만을 대상으로 한 전향적 무작위배정 연구에서 r-FSH 자극 6일째부

터 r-FSH와 r-LH 병합투여한 군과 r-FSH만을 투여한 군의 임상 결과 비교를 통해, hCG 투여일의 10~18 mm 직경 난포의 수가 r-LH 첨가군에서 유의하게 증가하는 것 외에 유의한 임상적인 이득은 없었다고 하였다. 오히려 채취된 난자의 수와 성숙난자, 수정된 난자의 수는 오히려 r-FSH만을 투여한 군에서 유의하게 증가됨을 보고하여, r-LH의 추가 투여가 고연령군에서 난소반응의 개선이나 착상률 증가에 도움이 되지 않음을 주장하기도 하였다.<sup>36</sup>

### 7. 정상 기저호르몬 농도와 과배란유도 중 저반응을 보이는 여성에서의 r-LH 병합투여의 유용성

정상 FSH 및 LH 농도를 보이지만 r-FSH에 저하된 난소반응을 보이는 환자를 대상으로 한 연구에서도 r-LH의 추가 투여에 대한 유용성이 제기되었다. Lisi 등은 비록 적은 대상수와 제한된 연구방법이기는 하지만, 이전 주기에서 3,000 IU 이상의 r-FSH가 난포성장을 위해 필요했던 저난소반응군 17명을 대상으로 GnRH agonist 주기 7일째부터 r-FSH에 r-LH를 첨가하여 이전주기와 비교하였는데, 병합투여군에서 유의한 수정률 (86.0% vs. 60.9%,  $P=0.006$ )과 임신율 (50.0% vs. 5.9%,  $P=0.022$ )의 향상을 보고하였다.<sup>37</sup>

De Piacido 등은 GnRH agonist 주기에서 r-FSH를 이용한 과배란유도시 초기반응이 적절치 못한 환자들을 대상으로 r-FSH의 용량을 증량한 군과 hMG를 추가하는 군으로 나누어 LH의 첨가의 임상적 유의성을 살펴보는 전향적 무작위배정 연구를 시행하여, 채취된 난자 수 (11.3 vs. 5.9,  $P<0.05$ )와 hCG 투여일의  $E_2$  농도 (7.8 pmol/mL vs. 4.3 pmol/mL,  $P<0.001$ )에서 유의한 증가를 보고하였다.<sup>38</sup> 이들은 hMG를 첨가한 저난소반응군의 경우 정상반응을 보인 대조군과 임상적 지표에서 유의한 차이가 없음을 들어, FSH의 증량보다는 LH의 첨가를 통해 난소의 이상반응을 개선할 수 있는 집단이 존재함을 주장하였다. 또한, r-LH 병합투여를 이용한 후속 연구에서 150 IU 사용시 성숙난자 획득에 더 유리

함을 보고하였고,<sup>39</sup> 다기관 전향적 무작위배정 연구를 통해 r-FSH의 증량보다 r-LH의 첨가시에 획득난자 수 (9.0 vs. 6.1,  $P<0.01$ )와 성숙난자 수 (7.8 vs. 4.7,  $P<0.01$ )가 유의하게 증가함을 보고하였다.<sup>40</sup>

Ferraretti 등은 GnRH agonist 주기의 r-FSH를 이용한 과배란유도시 투여 7일 이후 난포성장이 정지된 주기를 대상으로 r-FSH 용량을 증가한 군과 r-LH를 첨가한 군, hMG를 첨가한 군으로 나누어 정상적으로 난포성장을 보인 대조군과 비교한 전향적 무작위 연구를 시행하였다. 연구 결과 r-FSH 용량을 증가한 군이 LH를 첨가한 군 (r-LH와 hMG) 및 대조군에 비해 유의하게 낮은 획득난자 수를 보였으며, r-LH를 첨가한 군이 r-FSH 용량을 증가한 군이나 hMG를 추가한 군에 비해 유의하게 배아이식당 임신율이 높음을 보고하였다.<sup>1</sup>

이러한 일련의 연구들은, 정상 난소반응이 기대되는 대상에서 과배란유도 중에 적절하지 못한 난소반응을 보이는 경우에 FSH의 증량보다는 LH 활성의 첨가, 특히 r-LH를 첨가하는 것이 임상적 유의성이 있다는 가설을 주장하고 있다. 이러한 주장은 기저 LH 농도의 절대치가 주기 중 외인성 LH의 병합투여가 필요한지 판단하는데 부적절한 기준임을 암시하는데, 연구자에 따라서는 이러한 현상을 혈중 LH 농도가 난포내 미세호르몬 환경을 충분히 반영하지 못하기 때문이거나, 다른 호르몬과 주변분비인자에 의한 조절,<sup>41</sup> 유전자 변이,<sup>39</sup> 또는 정상 면역활성 (immuno-activity)으로 측정되는 낮은 생체활성 (bioactivity)을 가진 LH의 존재<sup>42</sup> 등으로 설명하고 있다.

### 8. 저반응군에서의 r-LH 병합투여의 유용성

과배란유도 이전에 저반응군으로 예상되는 지표를 가진 환자에서의 r-LH 첨가의 임상적 유용성에 대해서는 아직 결론이 정립되지 못했다. Ruvolo 등은 저반응군을 대상으로 과배란유도를 시행한 후 얻어진 난포세포더미에서 세포자멸사 (apoptosis)를 분석한 실험 연구를 수행하였다. 난소자극 8일째부터 r-LH를 첨가한 군에서 r-FSH만으로 난소자극을

한 군에 비하여 세포자멸사 (apoptosis)가 유의하게 적게 나타나며, 유의하게 증가된 임신율 (25.0% vs. 45.4%,  $P<0.01$ )을 보였다. 즉, r-LH의 병합투여는 저반응이 예상되는 군에서 난포터미세포의 chromatin의 질 향상을 가져올 수 있음을 주장하였다.<sup>43</sup>

또한, 일부 연구자들은 난포액 성분분석 연구에서 LH 첨가시 난포액내 아디포넥틴 (adiponectin), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), VEGF-A : sFlt-1 ratio, inositol 1,4,5-triphosphate-3-kinase-A, S100-calcium-binding-protein-P (anti-apoptosis protein) 등이 유의하게 증가함을 보고하였다.<sup>44-46</sup> 특히 adiponectin의 증가는 난포내 미세환경의 인슐린 (insulin)의 감소와 그에 따른 androgen 영향의 감소를 가져와, 획득되는 난자의 질 향상에 좋은 영향을 미칠 가능성을 제시하고 있다.<sup>44</sup>

그러나, Barrenetxea 등은 GnRH agonist를 사용한 저반응군을 대상으로 주기 7일째부터 r-FSH와 r-LH를 병합투여한 군과 r-FSH만을 투여한 군을 비교한 전향적 무작위배정 연구에서 두 군간의 유의한 임상적 차이가 없음을 보고하여,<sup>47</sup> 각 연구의 대상군과 r-LH 첨가의 방법에 따라 그 결과가 상이하여, 아직 명확한 결론이 도출되지 못한 실정이다.

이전에 발표된 후향적 연구에서는 저반응군을 대상으로 과배란유도시 hMG 형태로 LH가 첨가된 군에서 r-FSH만 사용된 군보다 오히려 적은 채취난자 수 (6.6 vs. 8.8,  $P=0.004$ )가 보고되기도 하였다. 연령이 40세 이상인 환자를 대상으로 한 하위분석에서도 LH 첨가군에서 채취난자 수 (6.4 vs. 8.6,  $P=0.003$ )의 유의한 감소와 함께 유의하게 낮은 수정난자의 수 (3.8 vs. 5.2,  $P=0.03$ )가 보고되어, GnRH antagonist 주기를 사용하는 저반응군에서의 외인성 LH 첨가가 임상적 유의성이 없으며, 특히 고연령의 경우는 더욱 악영향을 미칠 수 있음이 보고되었다.<sup>48</sup>

한 가지 주목할 것은 최근 한 연구에서 저반응 예상군을 대상으로 주기 중간에 GnRH antagonist 용량을 증량하고 r-LH를 r-FSH에 첨가하는 경우 기존의 일반적인 GnRH agonist 주기에 비해 유의하게

증가된 성숙난자 수 (5.1 vs. 4.2,  $P<0.01$ )를 보고하여 r-LH를 이용하는 새로운 과배란유도 방법을 제시하고 있다.<sup>49</sup> 이러한 것은 최적의 r-LH의 임상적용 방법에 대한 고찰이 더 필요함을 시사하고 있다.

#### IV. 과배란유도를 위한 재조합 황체화호르몬의 유용성: 메타분석 (Table 2)

2007년에 발표된 보조생식술을 위한 과배란유도 시 r-LH의 사용에 대한 메타분석은 3편이 보고되어 있다.<sup>25-27</sup> Baruffi 등은<sup>25</sup> Acevedo (2004),<sup>2</sup> Cedrin-Durnerin (2004),<sup>31</sup> Sauer (2004),<sup>32</sup> Griesinger (2005),<sup>30</sup> Levi-Setti (2006)<sup>3</sup> 등의 GnRH antagonist를 사용한 과배란유도 주기에서의 r-FSH와 r-LH 병합사용 연구에 대한 메타분석을 시행하여, r-LH 병합투여군에서 hCG 투여일의 혈중  $E_2$  농도가 높으며 (weighted mean differences (WMD)=514, 95% CI 368~660,  $P<0.0001$ ), 성숙된 난자의 수가 많음 (WMD=0.88, 95% CI 0.21~1.54,  $P=0.0098$ )을 보고하였다. 이들은 결론에서 r-FSH와 r-LH의 병합사용은 GnRH antagonist 사용시에 나타날 수 있는  $E_2$  농도의 감소를 예방할 수 있으며, 유의하게 많은 성숙된 난자를 얻을 수 있을 것으로 주장하였지만 착상률 및 임신율의 차이는 보이지 않아 추후 더 많은 연구가 필요하다고 하였다.

Mochtar 등<sup>26</sup>은 Balasch (2001),<sup>50</sup> De Placido (2005),<sup>40</sup> Ferraretti (2004),<sup>1</sup> Fabregues (2006),<sup>36</sup> Griesinger (2005),<sup>30</sup> Humaidan (2004),<sup>34</sup> Levi-Setti (2006),<sup>3</sup> Lisi (2005),<sup>51</sup> Sauer (2004),<sup>32</sup> Tarlatzis (2006)<sup>52</sup> 등의 연구에 대한 메타분석을 GnRH agonist 주기와 GnRH antagonist 주기에서 각각 시행하였는데, GnRH agonist 주기에서는 r-LH를 추가한 경우에 r-FSH만을 사용한 경우에 비해 주기당 사용된 gonadotropin 용량이 감소하고 (WMD=-290, 95% CI -579 ~ -0.78,  $P=0.05$ ), hCG 투여일의 혈중  $E_2$  농도가 높으며 (WMD=-210, 95% CI -286 ~ -134,  $P<0.00001$ ), 주기당 채취난자 수가 적음 (WMD=-0.90, 95% CI -1.07 ~ -0.72,  $P<0.00001$ )을 보고하였다. 그 외의 결과는 모두 유의한 차이

**Table 1.** Comparisons of clinical characteristics and outcomes between GnRH agonist/FSH/hMG and GnRH agonist/FSH groups<sup>28</sup>

	GnRH agonist/FSH/hMG (N=26)	GnRH agonist/FSH (N=19)
Age (years)	33.0±4.3	34.6±4.5
Parity	0.2±0.5	0.4±0.8
No. of IVF-ET cycles	2.1±1.3	2.8±2.4
Duration of infertility (months)	30.0±14.4	31.9±12.5
No. of GnRH agonist injection	2.8±0.8	2.8±0.7
Duration of COH (days)	11.8±3.1	11.3±3.2
Gonadotropins used (amp)	43.4±13.9	40.6±14.4
E <sub>2</sub> on hCG injection day (pg/mL)	1418±920.2*	678.4±457.8*
Oocytes retrieved	8.9±5.4	8.1±4.1
Oocytes fertilized	5.8±4.7	5.2±3.8
Embryos transferred	3.2±1.2	3.4±0.9
Pregnancy rate per cycle (%)	23.1 (6/26)	10.5 (2/19)
Implantation rate per embryo (%)	11.0 (9/82)	4.6 (3/65)

\* $P < 0.05$ ,  $P > 0.05$  in the other parameters.

를 보이지 않았으나 유산율에 대해서는 flare-up 방법을 이용한 연구를 제외하는 경우 경계역 유의성 (borderline significance)을 나타내며 r-LH 사용이 유리함을 보고하였다 (odds ratio (OR)=0.57, 95% CI 0.33~1.00,  $P=0.05$ ). 또한 저반응군에 대한 하위분석에서 환자당 임신율이 r-LH 사용시 더 증가함을 보고하였다 (OR 1.85, 95% CI 1.10~3.11,  $P=0.02$ ). GnRH antagonist 주기에 대한 분석에서는 hCG 투여일의 혈중 E<sub>2</sub> 농도가 r-LH 사용시 유의하게 증가함을 보고하였으나 (WMD 571, 95% CI 259~882,  $P=0.0003$ ), 그 외의 유의성은 제시하지 못하였다. 이들은 결론에서 r-LH의 사용은 임신율에 유의한 차이를 가져오지 못하나 유산율을 감소시킬 수 있으며, 저반응군에서는 사용시에 이득이 있다고 보고하였다.

Kolibianakis 등<sup>27</sup>은 Sills (1999),<sup>53</sup> Balasch (2001),<sup>50</sup> Humaidan (2004),<sup>34</sup> Sauer (2004),<sup>32</sup> Griesinger (2005),<sup>30</sup> Tarlatzis (2006),<sup>52</sup> Fabregues (2006)<sup>36</sup> 등의 이전 연구에 대한 메타분석을 시행하였는데, 모든 항목에서

임상적 유의성을 찾을 수 없었으며, r-LH의 용량 (75 IU vs. 150 IU)이나 첨가 시기 (early vs. mid-follicular)에 따라서도 임신 결과에 대한 유의성이 없다고 하였다.

본 교실의 체외수정시술을 위한 과배란유도시 FSH에 첨가된 LH의 효과에 대한 GnRH agonist 주기<sup>28</sup>와 GnRH antagonist 주기 (unpublished data)에서의 연구에서도 LH 첨가시 임신율의 향상은 확인되지 않았다 (Table 1). 또한 이전 Kolibianakis의 data에 본 교실의 성적을 추가하여 다시 메타분석 (Rev-Man v.5.0)을 시행한 결과에서도 유의한 차이를 확인할 수 없었다 (Figure 1). 따라서 지금까지의 증거로는 r-LH의 병합투여가 GnRH 유사체와 FSH를 이용한 과배란유도시 해당 주기에서 임신율 및 분만율을 증가시킨다는 가설을 뒷받침하기는 어려운 것으로 사료된다. 이상의 연구들을 종합해 보면 r-LH 병합투여가 GnRH antagonist 주기에서 E<sub>2</sub> 농도의 감소를 예방하는 것 외에 임신율의 증가를 가져오는 등의 유익은 아직 확립되지 않은 실정이

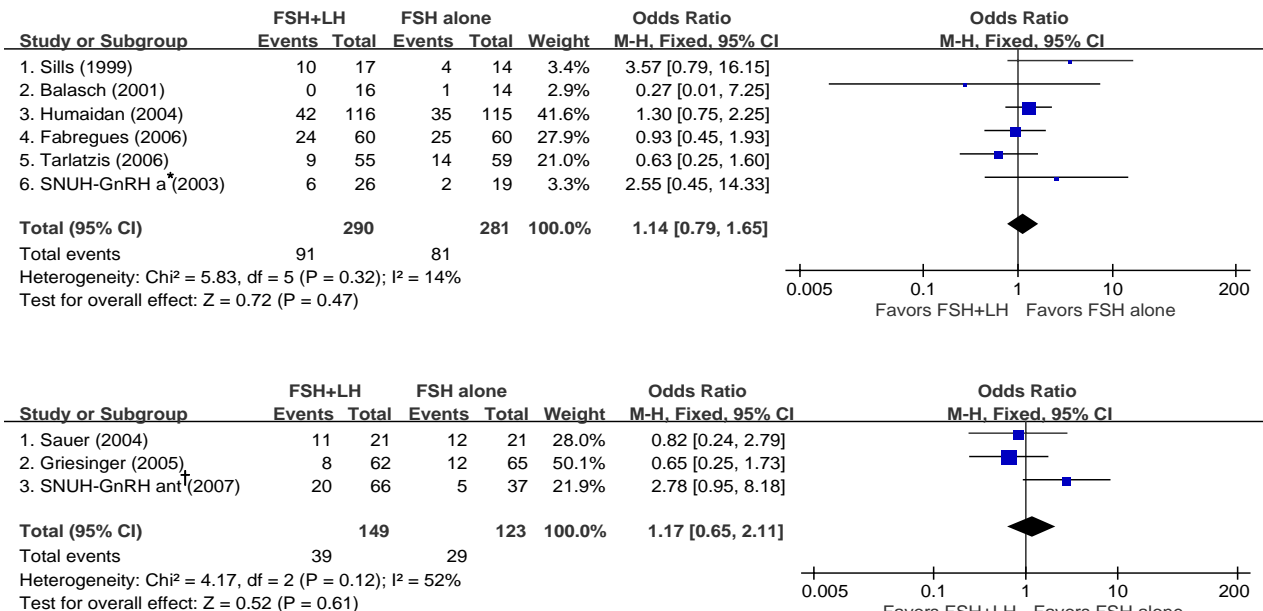
**Table 2.** Meta-analysis for the use of r-LH in controlled ovarian hyperstimulation (published in 2007)

Author (year)	No. of included studies	Parameters with significant difference (favorable to FSH + LH)	Conclusions
Baruffi RL (2007)	5	- Serum E <sub>2</sub> on day of HCG - No. of mature oocytes	- Prevention of any decrease in E <sub>2</sub> after GnRH antagonist administration - A significantly higher number of mature oocytes available in FSH+LH
Mochtar MH (2007)	14	- Total dose of FSH used - Serum E <sub>2</sub> on hCG day - No. of retrieved oocytes per started treatment cycle	- No evidence of statistical difference in pregnancy outcomes - Beneficial effect in particular with respect to pregnancy loss and poor-responders (?)
Kolibianakis EM (2007)	7	- None	- No evidence of increase in the live birth rate

다. 다만 poor responder의 과배란유도시 r-LH의 병합투여가 이득이 있는지, 또는 정상반응군에서 유산율을 감소시킬 수 있는지, 성숙난자의 증가를 가져오는지에 대한 의문에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 할 수 있겠다.

**V. 결 론**

유전자 재조합 기술의 발달로 현재 3가지의 성선 자극호르몬 (FSH, LH, hCG)이 생산되고 있다. 이들 재조합 성선자극호르몬은 공급의 신뢰성을 통하여



\*GnRH agonist, †GnRH antagonist

**Figure 1.** Odds ratio of ongoing pregnancy rate per randomized patient according to type of analogue used for ovarian stimulation in the meta-analysis of previous studies and SNUH data



높은 batch-to-batch consistency와 높은 순도를 보이고 감염의 위험도를 낮추며, 더 중요한 것은 이 새로운 제제들이 효능 면에서도 임상적으로 유용하다는 장점을 가지고 있다.

Hypogonadotropin hypogonadism 환자에서 LH 없이 FSH만을 투여하는 경우 hMG 투여와 비교하여 낮은 혈중 E<sub>2</sub> 농도, 배란율 감소, 수정률 감소, 냉동배아 생존율 감소가 초래되는 반면, r-FSH에 r-LH를 추가하여 투여하는 경우 적절한 혈중 E<sub>2</sub> 농도 및 난포 발달을 얻을 수 있다.

그러나 정상 혈중 성선자극호르몬 농도를 보이는 환자에서 LH의 역할은 아직 명확하지 않다. 심지어 몇몇 연구들은 GnRH agonist로 down-regulation 된 환자에서 FSH에 LH를 추가로 투여하는 것이 불필요하다고 주장한다. 즉, 배란유도시 뇌하수체 억제 상태의 환자에서 r-FSH로 과배란유도하는 경우 LH의 보충에 대하여는 논란이 있다.

과배란유도 주기에서의 내인성 LH의 농도는 그 자체 보다는 동적 변화 정도가 더 임상적 유의성을 가진다고 할 수 있다.<sup>24</sup> 절대적 수치를 통한 내인성 LH 농도를 근거로 r-LH 투여 여부를 판단할 수는 없을 것으로 보인다. 지금까지의 연구들을 토대로 판단해 보면, r-LH의 병합투여가 정상반응군에서의 과배란유도를 통한 체외수정시술주기에서 임신율 등의 임상 결과에 영향을 미치지 않는다고 판단된다. 따라서 그 임상적 의의는 특정한 대상군을 위한 과배란유도시에 그 임상적 효용성을 기대해 볼 수 있을 것이며, 그와 관련하여 GnRH antagonist 사용 주거나 고연령군 및 저난소반응군에서의 추가적인 연구를 통한 확인과정이 필요하다고 하겠다. 물론, 아직까지는 r-LH의 이용이 그 초기 단계이나 이들을 이용한 임상치료법의 발전과 비용-효과 면의 개선이 필요할 것으로 생각되고 있어 현재까지의 임상경험을 토대로 한 r-LH의 사용이 가장 적절한 임상적용 방법이라고 단언하기 이르며 향후 지속적인 관심이 필요할 것으로 사료된다. 또한, LH 수용체는 난포내 난포막세포 및 과립막세포 외에도 송과선, 자궁내막, 자궁혈관, 자궁근층, 자궁경

부, 난자, 배아 등 다양한 조직 및 세포에서 발견되므로, 재조합 성선자극호르몬을 이용한 이들 조직 및 세포에서 그 작용을 규명할 필요가 있고, 체외수정시술의 성공을 위하여는 좋은 난자 및 배아의 획득 뿐 아니라 착상이 일어나는 자궁내막 및 기타 다른 인자의 분비 및 작용도 중요하므로 이들에 대한 종합적인 연구가 계속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'Angelo A, Farfalli V, Montanaro N. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. *Fertil Steril* 2004; 82: 1521-6.
2. Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, Cuadros J, Ricciarelli E, Hernandez ER. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril* 2004; 82: 343-7.
3. Levi-Setti PE, Cavagna M, Bulletti C. Recombinant gonadotrophins associated with GnRH antagonist (cetorelix) in ovarian stimulation for ICSI: comparison of r-FSH alone and in combination with r-LH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 212-6.
4. Durnerin CI, Erb K, Fleming R, Hillier H, Hillier SG, Howles CM, et al. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation. *Hum Reprod* 2008; 23: 421-6.
5. Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered frequency of gonadotropin-releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 328-37.
6. Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 543-57.
7. Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 100: 51-4.
8. Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W, Bernardi S. Current concepts and novel applications of LH activity in ovarian stimulation. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 267

- 73.
9. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Parmegiani L, Bernardi S, Ciampaglia W. Intracytoplasmic sperm injection pregnancy after low-dose human chorionic gonadotropin alone to support ovarian folliculogenesis. *Fertil Steril* 2002; 78: 414-6.
  10. Fair T. Follicular oocyte growth and acquisition of developmental competence. *Anim Reprod Sci* 2003; 78: 203-16.
  11. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2002; 77: 1170-7.
  12. Shoham Z, Schacter M, Loumaye E, Weissman A, MacNamee M, Insler V. The luteinizing hormone surge—the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril* 1995; 64: 237-51.
  13. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Proctor M. Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 2061-73.
  14. Gadkari RA, Sandhya S, Sowdhamini R, Dighe RR. The antigen binding sites of various hCG monoclonal antibodies show homology to different domains of LH receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 260-262: 23-32.
  15. Chappel SC, Howles C. Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* 1991; 6: 1206-12.
  16. Westergaard LG, Laursen SB, Andersen CY. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 1003-8.
  17. O'Dea L, O'Brien F, Currie K, Hemsey G. Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. *Curr Med Res Opin* 2008.
  18. Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Schiettecatte J, Smits J, Tournaye H, Camus M, et al. Profound LH suppression after GnRH antagonist administration is associated with a significantly higher ongoing pregnancy rate in IVF. *Hum Reprod* 2004; 19: 2490-6.
  19. The ganirelix dose-finding study group. A double-blind, randomized, dose-finding study to assess the efficacy of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462) to prevent premature luteinizing hormone surges in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Hum Reprod* 1998; 13: 3023-31.
  20. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T. The decrease of serum luteinizing hormone level by a gonadotropin-releasing hormone antagonist following the mild IVF stimulation protocol for IVF and its clinical outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 115-8.
  21. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Gemer O, Anteby EY, Nahum R. Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues? *Fertil Steril* 2008.
  22. Liu KE, Greenblatt EM. Elevated day 3 follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone ratio  $\geq 2$  is associated with higher rates of cancellation in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2008; 90: 297-301.
  23. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, Papanikolaou E, Devroey P. Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 3-12.
  24. Huirne JA, van Loenen AC, Schats R, McDonnell J, Hompes PG, Schoemaker J, et al. Dose-finding study of daily GnRH antagonist for the prevention of premature LH surges in IVF/ICSI patients: optimal changes in LH and progesterone for clinical pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20: 359-67.
  25. Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Martins AM, Cornicelli J, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 14-25.
  26. Mochtar MH, Van der V, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005070.
  27. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, Papadimas J, Bontis J, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 445-52.
  28. Ku SY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. A pilot study of the use of low dose human menopausal

- gonadotropin in ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 55-9.
29. Garcia-Velasco JA, Coelingh Bennink HJ, Epifanio R, Escudero E, Pellicer A, Simon C. High-dose recombinant LH add-back strategy using high-dose GnRH antagonist is an innovative protocol compared with standard GnRH antagonist. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 280-7.
  30. Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Dafopoulos K, Schroeder A, Schroer A, von Otte S, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in the GnRH-antagonist multiple-dose protocol. *Hum Reprod* 2005; 20: 1200-6.
  31. Cedrin-Durnerin I, Grange-Dujardin D, Laffy A, Parneix I, Massin N, Galey J, et al. Recombinant human LH supplementation during GnRH antagonist administration in IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19: 1979-84.
  32. Sauer MV, Thornton MH, 2nd, Schoolcraft W, Frishman GN. Comparative efficacy and safety of cetrorelix with or without mid-cycle recombinant LH and leuprolide acetate for inhibition of premature LH surges in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 487-93.
  33. Marrs R, Meldrum D, Muasher S, Schoolcraft W, Werlin L, Kelly E. Randomized trial to compare the effect of recombinant human FSH (follitropin alfa) with or without recombinant human LH in women undergoing assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 175-82.
  34. Humaidan P, Bungum M, Bungum L, Yding Andersen C. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 635-43.
  35. Hurwitz JM, Santoro N. Inhibins, activins, and follistatin in the aging female and male. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 209-17.
  36. Fabregues F, Creus M, Penarrubia J, Manau D, Vanrell JA, Balasch J. Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. *Fertil Steril* 2006; 85: 925-31.
  37. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Lisi R, Pepe G, Picconeri MG, et al. Use of recombinant FSH and recombinant LH in multiple follicular stimulation for IVF: a preliminary study. *Reprod Biomed Online* 2001; 3: 190-4.
  38. De Placido G, Mollo A, Alviggi C, Strina I, Varricchio MT, Ranieri A, et al. Rescue of IVF cycles by HMG in pituitary down-regulated normogonadotrophic young women characterized by a poor initial response to recombinant FSH. *Hum Reprod* 2001; 16: 1875-9.
  39. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Ranieri A, Alviggi E, et al. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 637-43.
  40. De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 390-6.
  41. Alviggi C, Mollo A, Clarizia R, De Placido G. Exploiting LH in ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 221-33.
  42. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-83.
  43. Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. *Fertil Steril* 2007; 87: 542-6.
  44. Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing JB, Geva E. Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: implications for enhanced insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2008.
  45. Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing JB, Geva E. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis. *Fertil Steril* 2008; 89: 922-6.
  46. Grondahl ML, Borup R, Lee YB, Myrholm V, Meinertz H, Sorensen S. Differences in gene expression of granulosa cells

- from women undergoing controlled ovarian hyperstimulation with either recombinant follicle-stimulating hormone or highly purified human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 2008.
47. Barrenetxea G, Agirregoikoa JA, Jimenez MR, de Larruzea AL, Ganzabal T, Carbonero K. Ovarian response and pregnancy outcome in poor-responder women: a randomized controlled trial on the effect of luteinizing hormone supplementation on in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 546-53.
48. Chung K, Krey L, Katz J, Noyes N. Evaluating the role of exogenous luteinizing hormone in poor responders undergoing in vitro fertilization with gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2005; 84: 313-8.
49. De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril* 2006; 85: 247-50.
50. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Civico S, Carmona F, Puerto B, et al. The effect of exogenous luteinizing hormone (LH) on oocyte viability: evidence from a comparative study using recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH) alone or in combination with recombinant LH for ovarian stimulation in pituitary-suppressed women undergoing assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 250-6.
51. Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, Caserta D, Lisi R, Campbell A. Evaluation of two doses of recombinant luteinizing hormone supplementation in an unselected group of women undergoing follicular stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 309-15.
52. Tarlatzis B, Tavmergen E, Szamatowicz M, Barash A, Amit A, Levitas E, et al. The use of recombinant human LH (lutropin alfa) in the late stimulation phase of assisted reproduction cycles: a double-blind, randomized, prospective study. *Hum Reprod* 2006; 21: 90-4.
53. Sills ES, Levy DP, Moomjy M, McGee M, Rosenwaks Z. A prospective, randomized comparison of ovulation induction using highly purified follicle-stimulating hormone alone and with recombinant human luteinizing hormone in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 2230-5.
-