

배란유도시 내인성 Estrogen이 칼슘대사에 미치는 영향에 관한 연구

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

윤달영 · 박기현 · 이병석 · 이보연 · 송찬호

Effect of Endogenous Estrogen on Calcium Metabolism During Ovulation Induction

D.Y. Yoon, M.D., K.H. Park, M.D., B.S. Lee, M.D., B.Y. Lee, M.D. and C.H. Song, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

= Abstract =

The role of estrogen in calcium metabolism has not been well documented. To further investigate the effects of endogenous estrogen on the calcium regulating hormones in women, we correlated the changes of estrogen level with those of calcium regulating hormones during ovulation induction in 12 hypogonadal and 8 normally menstruating women.

During ovulation induction, the serum levels of estradiol rose from 40.0 to 831.0pg/ml. There were no significant changes in the serum levels of total calcium, inorganic phosphorus, parathyroid hormone, calcitonin.

However, $1, 25-(OH)_2D_3$ rose significantly from 31.0 to 47.2pg/ml as the endogenous E_2 increased ($p < 0.005$).

서 론

Estrogen 결핍 상태에서 발생하는 골밀도 소실을 방지 혹은 억제하는데 있어서 estrogen의 투여를 오래전부터 유용하게 사용하여 왔다(Goldsmith et al., 1975). 이런 estrogen은 칼슘 대사 조절 호르몬에 중요한 역할을 미치는 것으로 인지되어 왔지만 아직 그 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다.

1977년 Linsay, Goulding등은 내인성 및 외인성 estrogen이 노중 칼슘 배설을 감소시킨다고 보고하였으며, 1978년 Pitkin등은 자연월경주기중 midcycle에서 부갑상선 호르몬, 칼시토닌이 증가되었다고 보고한 바 있다. 1982년 Gray등은 자연월경주기 15일째에 $1, 25-(OH)_2D_3$ 가 1일이나 8일째 보다 약 2배정도 증가되어 있다고 발표하였으나 1986년 Yen등은 자연월경주기에서 칼슘 대사 조절 호르몬은 거의 변화하

지 않는다고 상반된 발표를 하였다.

지금까지 살펴본 바와같이 많은 연구들이 폐경기이후의 여성에서 합성 estrogen을 사용하든지 아니면 자연월경주기의 난포기 초기에서 배란기까지 내인성 estrogen이 4-5배 증가될때 칼슘대사를 연구하였으나 그 결과는 매우 다양하게 나타났다. 따라서 본 연구에서는 배란유도에 의해 내인성 estrogen을 현격히 증가시켰을 경우 칼슘대사에 어떤 영향을 미치는지 조사해 보았다.

대상 및 방법

본 연구는 1988년 1월에서 1989년 6월까지 연세의료원 산부인과에 내원하였던 20명의 여성을 연구대상으로 하였으며 그중 12명은 hypogonadotropic hypogonadism이 있는 여성이었고 8명은 정상월경주기를 갖는 여성이었다. 이들의 연령분포는 21세에서 38세이었고 평균

연령은 29.6세이었다. 최근에 약물복용, 임신에 노출되지 않았으며 신장 질환과 같은 내과적인 질환도 없었다.

배란유도 방법은 9명에선 pulsatile infusion pump를 이용하여 GnRH(Zycomat)투여하였고 11명에선 HMG(Pergonal)을 사용하였으며 배란 감시는 초음파와 혈중 estradiol치를 측정하였다. 호르몬 측정을 위한 채혈은 배란유도 시행전과 배란직전에 시행하였다.

혈중 칼슘조절 호르몬과 total calcium, inorganic phosphorus의 측정은 다음과 같은 방법으로 시행하였다. 혈중 1,25-(OH)₂D₃의 농도는 방사수용기 분석(radioreceptor assay) (INCSTAR, INCSTAR Corporation, Stillwater, Minnesota 55082)으로 시행하였는데 방사수용기 분석 시행전에 Silica Cartridge를 이용하여 25-OH-D₂와 25-OH-D₃로부터 1,25-(OH)₂D₂, 1,25-(OH)₂D₃를 추출하고 정제 시킨후 측정하였다. 혈중 부갑상선 호르몬의 농도는 mid-molecule 부갑상선 호르몬 방사면역 분석(Radioimmunoassay) (INCSTAR)으로 측정하였으며, 혈중 칼시토닌의 농도는 CALCITONIN II Radioimmunoassay Kit로 측정하였다. 혈중 total calcium과 Inorganic phosphorus는 각각 fluorimetric determination method와 Fiske-Subbarow method로 측정하였다.

결 과

GnRH pump와 Pergonal을 이용한 배란유도에 의하여 배란 직전 혈중 E₂농도가 831.2pg/ml까지 증가되는 동안 혈중 칼슘 농도는 8.

Table. Effect of endogenous E₂ on calcium regulating hormones during ovulation induction

N=20	A	B
E ₂ (pg/ml)	40.0±28.0	831.0±559.0*
Follicle size(mm)	—	19.2±0.4
Total Ca(mg/ml)	8.9±0.1	9.0±0.4
P (mg/ml)	3.5±0.3	3.4±0.4
PTH(pmole/ml)	51.8±12.0	53.0±2.2
CT(pg/ml)	30.0±6.5	39.4±6.9
1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/ml)	31.0±4.1	47.2±4.8*

A: before ovulation induction

B: at or slightly before ovulation

*: p<0.005.

9mg/ml에서 9.0mg/ml로, Inorganic phosphorus는 3.5mg/ml에서 3.4mg/ml로, 부갑상선 호르몬은 51.8pmole/L에서 53.0pmole/L로 각각 변화하였으나 통계학적으로 의의는 없었다. 혈중 칼시토닌 농도는 배란유도 시행전에 30.0pg/ml에서 배란기에 39.4pg/ml로 증가된 양상을 보여주고는 있으나 통계학적인 의의는 없었다. 그러나 혈중 1,25-(OH)₂D₃ 농도는 배란유도 시행전 31.0pg/ml에서 47.2pg/ml로 통계학적으로 매우 의의있는 증가를 보였다(p<0.005). 본 연구에서 정상 월경주기를 갖는 여성과 hypogonadism이 있는 여성사이에 배란유도시 칼슘조절 호르몬의 농도에 있어서 차이점은 발견할 수 없었다.

고 찰

본 연구에서 혈청 칼슘농도는 배란유도 시행전과 배란 직전 사이에 큰 차이를 보여 주고 있지 않으나 Pitkin등(1978)은 자연월경 주기에서 배란기시에 부갑상선호르몬의 혈중 농도 증가와 함께 이온화된 칼슘 농도가 떨어져 있음을 보고하였다. 본 연구에서는 부갑상선 호르몬의 혈중농도는 큰변화를 보여주지 않았으며 이온화된 칼슘농도는 측정하여 보지 않아 변화의 양상은 알 수 없었다.

칼시토닌은 자연월경 주기에서 배란기에 증가한다는(Pitkin et al., 1978)보고도 있으며 큰 변화가 없다(Yen et al., 1986)는 보고도 있고 폐경기이후에 estrogen 치료에 반응하여 혈중 칼시토닌 농도가 증가한다는 보고도 있다(Stevenson et al., 1981; Stock et al., 1985). 본 연구에서는 배란유도 시행전에 30.0pg/ml에서 배란 직전에 39.4pg/ml로 증가된 양상을 보여주고는 있으나 통계학적인 의의는 없었다.

1,25-(OH)₂D₃에 관하여는 임신, 수유시에 1,25-(OH)₂D₃(Manolagas et al., 1983; Kumar et al., 1979), 부갑상선 호르몬(Pitkin et al., 1979), 칼시토닌(Drake et al., 1979)등이 증가하며, 사춘기엔 일시적으로 1,25-(OH)₂D₃가 증가되어 있고(Aksnes et al., 1982), 폐경기후에는 1,25-(OH)₂D₃가 감소되어 있음(Riggs et al., 1981)이 여러 보고에서 나타나 있다. Yen등은 자연월경 주기에서 칼슘조절 호르몬의 변화는 거의 없으나 자연월경 주기보다 더 크게 내인성 estrogen을 변화시켰을때 다른 결과가 나타날 수도 있다고 제시하였다(Yen et al., 1986). 본 연구

에서는 배란유도에 의해 내인성 estrogen이 20배 이상 증가하였으며, 다른 칼슘조절 호르몬은 큰 변화를 보여 주지 않으나 1,25-(OH)₂D₃만이 통계학적으로 유의있게 증가하였다. Bouillon등(1977)은 자연 월경주기에서 혈청 비타민 D-결합단백 농도의 변화는 거의 없다고 발표하였으며 따라서 1,25-(OH)₂D₃만 증가된 현상은 다른 요인에 의하여 매개되지 않고 estrogen이 직접적으로 작용하여 일으키는 것으로 사료된다.

결 론

칼슘대사에 대하여 estrogen이 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 왔지만 아직 그 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서는 12명의 hypogonadism이 있는 여성과 8명의 정상 월경주기를 갖는 여성을 대상으로 배란유도를 시행하여 내인성 estrogen을 현저히 증가시켰을 때 칼슘대사에 어떤 영향을 미치는지 조사하여 본 것으로 그 결과는 다음과 같았다.

첫째, 배란 유도에 의해 혈중 E₂농도는 40.0pg/ml에서 831.0pg/ml로 증가하였다.

둘째, 혈중 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬, 칼시토닌의 농도는 유의있게 변화하지 않았다.

세째, 그러나, 내인성 E₂가 현저히 증가하는 동안 혈중 1,25-(OH)₂D₃ 농도는 31.0pg/ml에서 47.2pg/ml로 유의있게 증가하였다(p<0.005).

인 용 문 헌

Aksnes L, Aarskog D: Plasma concentrations of vitamine D metabolites in puberty: effect of sexual maturation and implications for growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 55, 94.

Bouillon R, Baelen HV, de Moor P: The measurement of the vitamine D-binding protein in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1977, 45, 225.

Drake TS, Kaplan RA, Lewis TA: The physiologic hyperparathyroidism of pregnancy: is it primary or secondary? *Obstet Gynecol* 1979, 53, 746.

Goldsmith NF, OJ Johnston: Bone mineral effect of oral contraceptives, pregnancy and lactation. *J Bone Joint Surg* 1975, 57, 657.

Goulding A, R. McChesney: Oestrogen-progest-

ogen oral contraceptives and urinary calcium excretion. *Clin Endocrinol* 1977, 6, 449.

Gray TK, McAdoo T, Hartley L, Lester GE, Thierry M: Fluctuation of serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamine D₃ during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 144, 880.

Ken N. Muse, Stavros C. Manolagas, Leonard J. Deftos, Micholas Alexander, Samuel S.C. Yen: Calcium-regulating hormones across the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986, 62, 1313.

Kumar R, Cohen WR, Silva P, Epstein FH: Elevated 1,25-dihydroxyvitamine D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979, 63, 342.

Linsay R, JRT Cults, DM Hart: The effect of endogenous oestrogen on plasma and urinary calcium and phosphate in Oophorectomised women. *Clin Endocrinol* 1977, 6, 87.

Manolagas SC, Culler FL, Howard JE, Brickman AS, Deftos LJ: The cytoceptor assay for 1,25-dihydroxyvitamine D and its application to clinical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 56, 751.

Pitkin RM, Reynolds WA, Hargis GK: Calcium regulating hormones during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, 47, 626.

Pitkin RM, Reynolds WA, Williams GA, Hargis GK: Calcium metabolism in pregnancy: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1979, 133, 781.

Riggs BL, Hamstra A, DeLuca HF: Assessment of 25-hydroxyvitamine D 1- α -hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 53, 833.

Stevenson JC, Abeyasekera G, Hillyard CJ, Phang KG, MacIntyre I, Campbell S, Townsend PT, Young O, Whitehead MI: Calcitonin and the calcium-regulating hormones in postmenopausal women; effect of oestrogens. *Lancet* 1981, 1, 693.

Stock JL, Coderre JA, Mallette LE: Effect of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, 61, 595.