

다낭성 난포 증후군 환자에서 복강경적 Laser Vaporization 후 내분비적 변화 및 클로미펜에 대한 난소 반응성의 변화

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 산부인과학교실 · 삼성제일병원 산부인과학교실**
연세대학교 의과대학 산부인과학교실*

이상준 · 김진영 · 박기현* · 최규홍**

The Endocrine Changes and Alteration of the Ovarian Response to Clomiphene Citrate after Laparoscopic Laser Vaporization in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Sang Joon Lee, Jin Young Kim, Ki Hyun Park* and Kyu Hong Choi**

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kang-book Samsung Medical Center,
Samsung Cheil Hospital*, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Department of Obstetrics and Gynecology, Yonsei University School of Medicine**

Objectives: Polycystic ovary syndrome (PCOS) has the feature of excessive LH, hyperandrogenism and disturbance of folliculogenesis. Also, insulin, IGF-I and IGFBP-1 are involved in the pathogenesis of PCOS. Various surgical and medical therapies have been used and the action mechanisms are related to the endocrine effect. Laparoscopic ovarian electrocautery or laser vaporization is effective in the restoration of ovulation and normal menstrual cycle with minimal invasive procedure especially in the patients resistant to medical therapy. Clomiphene citrate (CC) is used for the ovulation induction in PCOS and the resistance is known to be related to insulin, IGF-I, IGFBP-1 levels.

This study was performed to evaluate the effect of the laparoscopic laser vaporization on the levels of LH, FSH, testosterone, IGF-I and IGFBP-1 and on the ovarian response to clomiphene citrate in patients with CC-resistant PCOS.

Materials and Methods: The fasting basal serum LH, FSH, testosterone, IGF-I and IGFBP-1 level were measured in 10 PCOS patients with CC-resistance and 7 normal controls with regular menstrual cycle. In PCOS, after laparoscopic CO₂ laser vaporization, endocrine levels were measured in 1 week interval for 4 weeks and then compared with preoperative levels.

Results: In PCOS group, mean serum LH/FSH ratio, testosterone, IGF-I levels were higher and IGFBP-1 level was lower than control. LH/FSH ratio decreased from 2.51 ± 0.67 to 1.7 ± 0.6 ($p < 0.05$) in 2 weeks, to 0.56 ± 0.2 ($p < 0.01$) in 3 weeks and to 1.41 ± 0.3 ($p < 0.01$) in 4 weeks after operation. Testosterone level decreased from 1.51 ± 0.82 ng/ml to 0.65 ± 0.34 ng/ml ($p < 0.05$) in 2 weeks, to 0.56 ± 0.67 ng/ml ($p < 0.01$) in 3 weeks after operation. IGF-I level also decreased from 436 ± 47.5 μ g/l to 187 ± 38 μ g/l ($p < 0.01$) in 1 week, to 167 ± 42 μ g/l ($p < 0.01$) in 2 weeks, 179 ± 55 μ g/l ($p < 0.01$) in 3 weeks and to 120 ± 43 μ g/l ($p < 0.01$) in 4 weeks after operation.

IGFBP-1 level showed no significant change. In 8 of 10 PCOS patients, ovulation was induced with low dose clomiphene citrate.

Conclusion: Laparoscopic CO₂ laser vaporization restores normal menstrual cycle and ovulation through endocrine effect of decreasing LH/FSH ratio, testosterone and IGF-I level and increases the response to CC. Therefore it is useful for restoration of normal menstruation and induction of ovulation in CC resistant PCOS patients.

Key Words: Laparoscopic laser vaporization, Endocrine effect, CC response, Polycystic ovary syndrome

다낭성 난포 증후군 (Polycystic ovary syndrome, PCOS)은 무월경 또는 희발월경, 다낭성 난포 및 남성화 증상 등을 나타내는 임상적 증후군으로, 만성 무배란으로 인한 불임을 흔히 나타내며 과안드로젠혈증 (hyperandrogenism), 비만, 고인슐린 혈증과 인슐린 저항성 등이 동반되는 특성을 보인다.^{1,2} 병인은 아직 명확하지 않으나, 과도한 황체호르몬 (LH) 분비와 그로 인한 thecal cell의 안드로젠 (androgen) 생성 증가 및 이로 인한 난포 생성 (folliculogenesis)의 장애가 관련되며,³ 치료 방법으로 Stein 등 (1935)⁴에 의해 난소의 wedge resection이 소개된 이래로 수술적 방법이 많이 이용되었고, 그 치료기전에 대한 많은 연구가 있어 왔으며 난소조직의 파괴에 의해 LH 및 안드로젠의 감소로 치료효과를 나타내는 것으로 생각되었다.^{5,6} 그 후 wedge resection보다 덜 침습적이고 수술 후 난소주위 유착이 적은 방법으로서 복강경을 이용한 난소의 전기소작술 (ovarian electrocautery)이 시행되어 다낭성 난포 증후군 환자에서 배란을 유도하는데 효과를 보며,⁷ 전기소작 후 어떤 내분비적 변화들이 일어나며 배란이 재개되는지에 대한 많은 연구들이 있어 왔고, 역시 전기소작이나 laser를 이용한 치료의 경우에도 내분비적 변화 즉 LH 및 androstenedione, testosterone 등의 감소와 성호르몬결합글로불린 (sex hormone binding globulin, SHBG) 증가를 나타내며 배란을 일으키거나 배란유도제에 반응을 증가시키는 것이 보고되었다.⁸⁻¹² 더우기 이러한 치료효과는 편측 난소에만 시행한 경우에도 반대편난소에 배란을 일으키며 양측난소에 전기소작을 시행한 경우와 같은 호르몬 변화가 나타난다.¹³

PCOS는 또한 인슐린 (insulin)과 인슐린 유사 성장인자 (insulin like growth factor, IGF), 인슐린 유사 성장인자 결합 단백질 (insulin like growth factor binding protein, IGFBP) 등 성장인자 (growth factor)

system과 관련성이 있어,^{14,15} PCOS에서 IGF-I은 증가, IGFBP-1은 감소되는 것으로 알려져 있고,^{16,17} 치료로 이용되는 경구용 피임제는 IGF-I의 감소와 IGFBP-1의 증가를 초래하여 PCOS에서 androgen 생성을 감소시키는 작용이 있으며,¹⁸ 칼로리를 제한하는 경우도 배란을 재개하는 치료효과를 나타낼 수 있는데, SHBG 및 IGFBP-1의 증가와 IGF-I의 감소를 초래하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 또한 클로미펜 (clomiphene citrate) 등의 antiestrogen이나 gonadotropin을 이용한 배란유도가 치료로 많이 이용되는데, antiestrogen제에 저항성을 나타내는 경우가 있으며 이러한 저항성은 obesity와 IGF, IGFBP 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.²⁰

이에 저자들은 클로미펜을 이용한 배란유도에 저항성을 나타내는 PCOS 환자들에서 복강경을 이용한 CO₂ laser vaporization 후 LH, 안드로젠 및 IGF-I, IGFBP-1 수치 등 내분비적 변화와 수술 후 클로미펜에 대한 반응성의 변화를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

불임을 호소하는 10명의 PCOS 환자를 대상으로 하였으며, PCOS의 임상적 진단은 무월경 또는 희발월경을 보이며, 기저 LH, FSH 수치를 측정하여 LH/FSH 비율이 2.0 이상이고, 초음파 소견상 특징적인 다낭성 난포를 보이는 경우로 하였다. 일부에서는 여드름 및 hirsutism을 동반하였다. 환자들의 평균 연령은 28.2세였으며 (범위: 23~39세), 평균 불임 기간은 3.5년이었고, 모두 150 mg 용량까지의 클로미펜을 이용한 배란유도에 실패한 환자들이었다.

수술 전 공복 혈액을 채취하여 혈청 LH, FSH, testosterone, IGF-I 및 IGFBP-1 수치를 측정하였다. LH, FSH 수치는 Amerlex LH, FSH kit (American

Table 1. Endocrine characteristics of control and PCOS

	Control	PCOS
No. of patients	7	10
LH/FSH	1.15±0.32	2.51±0.67 [†]
Testosterone (ng/ml)	0.61±0.37	1.51±0.82 [†]
BMI (Kg/m ²)	21.9±0.7	22.9±1.1
IGF-I (μg/l)	287.4±27.1	436±47.5 [†]
IGFBP-1 (μg/l)	8.8±2.4	2.7±0.2 [†]

PCOS: polycystic ovary syndrome, Mean±SD (standard deviation), [†]p<0.01

International Plc, U.K.)를 이용하여 측정하였고, testosterone수치는 RIA방법으로 측정하였으며, IGF-I, IGFBP-1 수치는 immunoenzyme assay (Medix Biochemica, Kannainen, Finland)를 이용하여 측정하였다. 환자군의 이들 기저 호르몬 수치와 정상 월경을 보이는 7명의 정상 대조군의 기저 호르몬 수치를 비교하였으며, 환자군에서 복강경을 이용한 laser vaporization 시행 후 1주 간격으로 4주간 이들 수치를 측정하여 수술 전 수치와 비교하였다. 통계적 분석은 t-test와 Tukey-Kramer multiple comparisons test를 이용하였다.

복강경은 2 puncture technique을 이용하였고, coupler를 장착한 복강경을 CO₂ laser set에 부착시키고, 25 W의 CO₂ laser를 5~10초간 1 mm의 focal diameter로 난소내 작은 난포들을 vaporization하여, hole diameter를 2~4 mm로 각 난소에 25-40의 hole을 형성하였다. 그 후 유착방지를 위하여 Ringer's lactate를 이용하여 충분한 irrigation을 시행하였다. 수술 후 정상 생리가 재개된 다음 생리 5일째부터 클로미펜 50 mg을 5일간 투여하여 배란유도를 시도한 후 배란유무를 추적하였으며, 3개월까지 생리가 재개되지 않은 경우 프로제스테론 소퇴성 출혈을 일으킨 후 클로미펜을 투여하고, 반응이 없는 경우 150 mg까지 주기마다 용량을 증가시켜 배란유도를 시도하였다. 배란의 확인은 estradiol, progesterone 수치 및 초음파검사를 이용하였다

자군과 정상 대조군에서 체질량지표 (Body mass index, BMI)는 차이가 없었다. 수술 전 수치와 비교하여 수술 후 1, 2, 3, 4주째 내분비적 수치의 변화를 Figure 1에 나타내었으며, LH/FSH비율은 수술 전 2.51±0.67 (Mean±SD)과 비교하여 수술 후 2주째 1.7±0.6으로 유의하게 감소되었고 (p<0.05), 3주째 0.56±0.2 (p<0.01), 4주째 1.41±0.3 (p<0.01)까지 낮게 유지되었다. testosterone 수치 역시 1.51±0.82 ng/ml에서 수술 후 2주째부터 0.65±0.34 ng/ml로 유의하게 감소되었으며 (p<0.05), 수술 후 3주째 0.56±0.67 ng/ml로 감소되었다 (p<0.01). IGF-I 수치 역시 436±47.5 μg/l에서 수술 후 1주째 187±38 μg/l로 유의하게 감소되었으며 (p<0.01), 2주째 167±42 μg/l (p<0.01), 3주째 179±55 μg/l (p<0.01), 4주째 120±43 μg/l (p<0.01)으로 감소되어 유지되었다. IGFBP-1 수치는 수술 전후 유의한 변화를 보이지 않았다 (Figure 1). 10예의 환자 중 수술 후 7예에서 4~6주내 정상생리가 유발되었으며 50 mg 용량으로 시작하여 생리 5일째부터 5일간 클로미펜을 투여하여 배란유도를 시행하였다. 3예에서는 3개월까지 정상 생리가 유발되지 않아 프로제스테론 소퇴성 출혈을 유발한 후 클로미펜을 투여하였다. 배란유도 결과 정상생리가 유발되었던 7예와 3개월까지 유발되지 않았던 환자 중 1예를 포함한 8명에서 성공적으로 배란이 유도되었으며 나머지 2예에서는 역시 150 mg 용량까지 반응을 보이지 않았다.

결 과

다낭성 난포 증후군 환자에서 평균 LH/FSH 비율, testosterone, IGF-I 수치가 정상 대조군 보다 유의하게 높았으며 IGFBP-1은 낮았다 (Table 1). 환

고 찰

PCOS 환자에서 ovarian wedge resection 후 정상 생리와 배란이 회복됨이 보고된 이래⁴ 이 수술적 방법이 널리 이용되었고 그 작용기전에 대해 많

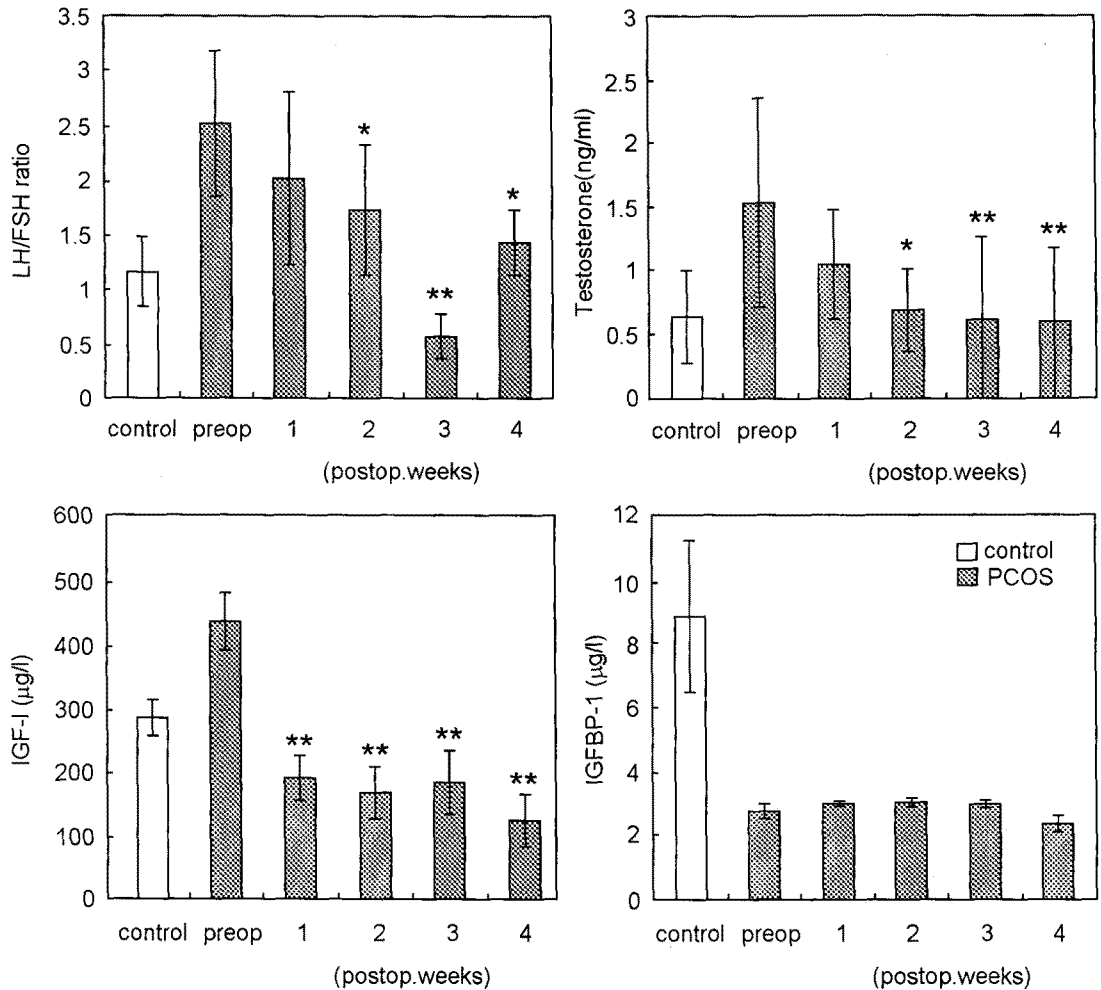


Figure 1. Comparison of endocrine level of control and PCOS and changes before and after laparoscopic CO₂ laser vaporization in PCOS (Mean±SD, *p<0.05, **p<0.01).

은 연구가 있었으며, 그 기전은 수술로 난소조직을 파괴함으로써 초래되는 LH, testosterone, androstenedione의 감소와 관련된 난소내 호르몬 변화로 생각되었다.^{5,6} 그러나 wedge resection 후 난소주위 유착 등의 합병증이 불임의 요인이 될 수 있어, 수술 후 유착을 줄이면서 덜 침습적인 방법으로서 복강경을 이용한 난소의 전기소작술이 소개된 후,⁷ 많은 환자에서 난소의 전기소작술이 치료로 이용되었고 이 역시 wedge resection과 유사한 효과를 나타내어 복강경적 전기소작이나 laser vaporization으로 83~92%에서 자연배란이 유발되었다.^{7,21} 그 치료기전 역시 wedge resection과 유사하게 LH 및 androgen을 생성하는 난소조직의 파

괴효과로 생각되었고, 난소내의 여성난포에서 분비되는 inhibin같은 난포 억제인자를 파괴하거나 androgen을 포함하는 난포액을 배출하여 그 level을 감소시키는 기전으로 설명되기도 하였으며,⁸ PCOS에서 나타나는 testosterone, androstenedione, LH, DHEA-S의 증가 등 호르몬적 특징이^{22,23} 전기소작술이나 laser 후에 변화되어 이들 수치가 감소됨을 보고하였고, SHBG의 증가도 초래되는데,^{8,24} 이러한 변화로 인하여 negative feed back 기전을 조절하여 자연배란을 일으키고 생리주기를 교정하는 것으로 생각되었다.^{8~11,21,25} 치료 후 대개 70~90%에서 자연배란이 일어나며, 또한 클로미펜에 저항성을 보이던 환자에서 클로미펜에 의한

배란유도에도 반응성이 향상됨이 보고되었으며,^{8~11} 또한 전기소작술 후에 GnRH에 대한 FSH/LH 반응성이 증가되며²⁵ hMG를 이용한 배란유도에도 반응성이 증가됨이 보고되었다.²⁶ 이같은 내분비적 변화는 수술 후 androgen의 감소로 negative feedback이 감소되어 LH가 일시적으로 상승했다가 난포가 성장하면서 estradiol의 증가에 따른 negative feedback의 증가로 LH 감소가 나타나고, FSH역시 negative feedback 기전 또는 난소내 inhibin 감소로 인하여 일시적 증가를 나타내어 난포의 성숙과 배란을 촉진하는 것으로 생각되며,²⁷ 실제 inhibin level 역시 전기소작술 후 일시적으로 감소되는 양상을 보인다.¹² 이러한 androgen 및 LH 감소 등의 호르몬 변화의 지속성은 보고에 따라 차이를 보여, 1~2년 정도 지속된다는 보고가 있는 반면,⁷ Gjonnaess 등 (1998)은 변화된 호르몬 양상이 18~20년간 지속되며 난소조직의 파괴로 인하여 조기 폐경이 초래되지는 않는다고 하였다.²⁴ 또한 난소 전기소작술의 예후는 치료 전에 LH가 높았던 환자에서 치료 후 그 감소가 큰 경우 배란의 반응성이 좋으나, 치료 전 LH 증가가 매우 심한 경우는 치료 후에도 배란이 잘 되지 않는 것으로 나타나,^{8,12,28} PCOS에서 치료기전에 LH의 역할이 중요함을 알 수 있고,¹³ 또한 편측난소에만 전기소작을 한 경우와 양측에 한 경우 모두 양측난소에서 배란이 일어나 난소조직 파괴에 의한 물리적 효과 이상의 난소내 호르몬적 변화가 치료효과를 나타내는 주요 기전임을 알 수 있으며 최소한의 난소조직 파괴로도 치료효과를 얻을 수 있다.²⁹ 치료효과를 나타내는 난소 전기소작의 정도 (diathermy point)는 3-8 point⁷에서 8-10 point²¹로 보고된 바 있고, Naether 등 (1993)은 난소 손상의 정도에 비례하여 testosterone이 감소된다고 하였으나 그만큼 주위 유착이 증가될 수 있으며,³⁰ Armar 등 (1990)은 최소 4 point로 배란유발의 효과가 나타난다고 하였다.¹¹ unipolar electrocautery의 경우 주위 조직에 손상을 주지 않는 주의가 필요하다.

한편 PCOS의 병인에는 insulin 및 IGF (insulin-like growth factor)와 IGFBP (insulin-like growth factor binding protein)가 관련되며,³¹ 흔히 hyperinsulinemia를 나타내고 IGF-I의 증가와 IGFBP-1의 감소를 나타내는데, insulin은 IGFBP-1 및 SHBG level과 밀접한 관련이 있어 이들 level을 감소시키며, 특히 비만한 환자에서는 hyperinsulinemia에

의해 IGFBP-1이 감소되어 있고 비만하지 않은 PCOS의 경우에도 IGFBP-1은 감소되어 있다. IGFBP-1의 감소는 IGF-I의 작용을 증가시키며 insulin과 IGF-I은 thecal cell에서 LH에 의한 androgen 생성을 촉진하는 작용을 한다. 클로미펜 등 antiestrogen제제가 PCOS의 일차적인 치료로 많이 이용되는데,³² 클로미펜으로 약 75~85%의 배란율을 보여 나머지는 저항성을 보이며, 비만, insulin, IGF-I, IGFBP-1 level 등이 클로미펜에 대한 저항성과 관련된다고 알려져 있다.³³ PCOS의 치료방법으로 전기소작 이외에도 GnRH-agonist로 탈감작을 하거나²⁹ 경구용 피임제를 투여하는데, 주요 호르몬 이상인 과다 LH와 androgen감소가 치료 목표이며, 이 경우에도 전기소작과 마찬가지로 FSH보다는 LH 수치가 주로 영향을 받아 감소되는 유사한 내분비적 효과를 보인다.²⁹ 경구용 피임제는 또한 PCOS에서 IGF-I감소와 IGFBP-1증가, SHBG의 증가를 초래함으로써 androgen생성을 감소시켜 호르몬상태를 조절하고 클로미펜에 대한 반응성을 증가시키는데 이는 estrogen증가에 의해 간 또는 granulosa cell에서 IGFBP-1의 생성이 증가될 가능성이 있으며,¹⁸ 전기소작술에 비해 androgen 감소 및 SHBG증가 효과가 더 크고 지속적이므로 전기소작술로 배란을 유발한 후 호르몬 양상을 유지하기 위해 병합하여 사용할 수 있다.³⁴ 그러나 경구용 피임제로도 insulin에 의한 IGFBP-1의 감소에는 영향을 주지 못하며,¹⁸ PCOS 환자의 insulin저항성을 향상시키지는 못한다.³⁵ 체중감량 역시 난소 기능을 향상시키는데, 이는 insulin의 감소로 SHBG와 IGFBP-1을 증가시켜 난소내 호르몬 조절기전을 정상화하는 반면, 전기소작술로는 insulin 감소작용은 없다.³⁶ 전기소작술의 insulin, IGF 및 IGFBP에 대한 영향에 관한 보고는 그리 많지 않으나, 수술 전후 insulin 및 IGFBP-1 level은 변화를 보이지 않아 전기소작술의 효과는 insulin으로 매개되는 기전보다는 LH에 의한 매개 기전으로 내분비적 변화와 배란유도 반응성의 증가를 나타낸다고 보고된 바 있다.³⁶

본 연구에서도 PCOS 환자에서 LH, testosterone 수치가 정상대조군보다 높았고, IGF-I은 증가, IGFBP-1은 감소된 양상을 보였으며, laser를 이용한 vaporization 후 1~2주에 LH 및 testosterone 수치가 감소됨이 관찰되었다. laser vaporization은 전기소작술과 같은 효과를 보이는데, 장점으로는 파괴부위를 정확히 조사하여 주변의 조직 손상

이 적고, 유착을 최소화할 수 있으며 수술시 연기가 적은 장점이 있으나 비용과 간편성 및 제한된 resource의 단점이 있다.^{10,37} IGFBP-1 level은 변화가 없었으나 IGF-I level은 감소되는 양상을 보여 이전의 연구³⁶와 다른 결과를 보였는데, IGF-I의 생성은 다양한 tropic hormone과 local factor에 의해 조절되며, 난소에서는 IGF-I, II가 나타나 granulosa cell에서는 IGF-II mRNA가 표현되고, IGF-I은 thecal-interstitial cell에서 생성되어 insulin과 함께 thecal cell에서 steroidogenesis를 촉진하는 것으로 알려져 있어,³⁸ 난소조직의 파괴 및 local factor의 변화가 IGF-I level에 영향을 줄 가능성을 생각할 수 있으나, 명확한 기전은 알 수 없으며 더 많은 연구가 있어야 할 것이다. IGFBP-1 역시 theca-stroma cell에서 나타나고 steroidogenesis를 조절하는데 IGFBP-1은 insulin level에 영향을 받는 것으로 알려져 있어,³⁹ 본 연구에서는 클로미펜 저항성의 PCOS 환자군에서 insulin level을 측정하지 않았으나 이들에게서 동반된 insulin 저항성과 관련되어 수술 후에도 IGFBP-1의 변화가 없었을 가능성을 생각할 수 있다. 수술 후 IGFBP-1은 변화가 없었으나 LH/FSH비율과 testosterone, IGF-I level이 감소되었으며, 10명의 환자 중 8명에서 클로미펜에 대한 반응성이 향상되어 적은 용량으로 배란유도에 성공하여, laser vaporization 후의 LH, testosterone의 감소 및 IGF-I의 감소 등 내분비적 변화가 호르몬 양상을 교정하고 클로미펜에 대한 반응성을 증가시킴을 알 수 있으며, laser vaporization으로 IGFBP-1 및 insulin은 영향을 받지 않는 것으로 생각된다.

결론적으로 복강경을 이용한 난소의 전기소작이나 laser vaporization은 과도한 LH, testosterone 및 IGF-I 수치의 감소효과를 나타내는 내분비적 변화를 초래하여, PCOS에서 비정상적 호르몬 양상을 교정하고 정상 생리를 회복하며, 자연배란을 유발하거나 배란유도제에 반응성을 높이는 효과를 나타내어, 임신을 원하는 클로미펜에 저항성 PCOS 환자에서 유용한 치료방법이며, laser vaporization의 PCOS 치료기전에 있어 IGF와 IGFBP에 대한 효과 및 이들의 조절기전에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky

- A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
2. Barbieri RL. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: Ten years of progress. *J Reprod Med* 1994; 39: 327-36.
3. Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, VanLook PDA. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 798-809.
4. Stein KF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.
5. Lloyd DW, Lobotsky J, Segre EF, Kobayaski T, Taymor ML, Batt RE. Plasma testosterone and urinary 17-ketosteroids in women with hirsutism and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 314-24.
6. Judd HL, Figg LA, Anderson DC, Yen SS. The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 347-55.
7. Gjonnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984; 41: 20-5.
8. Aakvaag A, Gjonnaess H. Hormonal response to electrocautery of the ovary in patients with polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 1258-64.
9. Gjonnaess H, Norman N. Endocrine effects of ovarian electrocautery in patients with polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94: 779-83.
10. Daniell JF, Miller W. Polycystic ovaries treated by laparoscopic laser vaporization. *Fertil Steril* 1989; 51: 232-6.
11. Armar NA, Holownia P, McGarrigle HHG, Jacobs HS, Honour J, Lachelin GCL. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcome. *Fertil Steril* 1990; 53: 45-9.
12. Kovacs G, Buckler H, Bangah M, Outch K, Burger H, Healy D, et al. Treatment of ano-

- ulation due to polycystic ovarian syndrome by laparoscopic ovarian electrocautery. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 30-5.
13. Balen AH, Jacobs HS. A prospective study comparing unilateral and bilateral laparoscopic ovarian diathermy in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994; 62: 921-5.
 14. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50: 197-212.
 15. Iwashita M, Mimuro T, Watanabe M, Setoyama T, Matsuo A, Adachi T, et al. Plasam levels of insulin-like growth factor-I and its binding protein in polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1990; 33(suppl.2): 21-6.
 16. Urdl W. Polycystic ovarian disease: endocrinological parameters with specific reference to growth hormone and somatomedin-C. *Arch Gynecol Obstet* 1988; 243: 13-36.
 17. Suikkari AM, Ruutiainen K, Erkkola R, Seppala M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1989; 4: 136-9.
 18. Suikkari AM, Seppala M, Tiitinen A, Laatikainen T, Stenman UH. Oral contraceptives increase insulin-like growth factor binding protein-1 concentration in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55: 895-9.
 19. Kiddy DA, Hamilton-Fairley D, Seppala M, Koistinen R, James VHT, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 757-63.
 20. Tiitinen AE, Laatikainen TJ, Seppala MT. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-1 and ovulatory responses to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993; 60: 58-62.
 21. Greenblatt E, Casper RF. Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 279-85.
 22. Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983; 39: 674-8.
 23. Lobo RA, Shoupe D, Chang SP, Campeau J. The control of bioactive luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 423-8.
 24. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 697-701.
 25. Gjonnaess H, Norman N. Endocrine effect of ovarian electrocautery in patients with polycystic ovary syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 779-83.
 26. Gadir AA, Alnaser HMI, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1992; 57: 309-13.
 27. Sakata M, Terakawa N, Tasaka K, Miyake A, Kurachi H, Tanizawa O. Changes of bioactive luteinizing hormone after laparoscopic ovarian cautery in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 610-13.
 28. Kovacs GT, Pepperell RJ, Evans JH. Induction of ovulation with human pituitary gonadotropin (HPG)-the Australian experience. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989; 29: 315-8.
 29. Gadir AA, Khatim MS, Mowafi RS, Alnaser HMI, Alzaid HGN, Shaw RW. Hormonal changes in patients with polycystic ovarian disease after ovarian electrocautery or pituitary desensitization. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 749-54.
 30. Naether OGJ, Geiger-Kotzler L, Fischer R, Delfs T, Weise HC, Rudolf K. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993; 30: 88-94.
 31. Insler V, Lunenfeld B. Pathophysiology of polycystic ovarian disease: new insights. *Hum Reprod* 1991; 6: 1025-9.
 32. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovula-

- tory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12: 605-33.
33. Tiitinen AE, Laatikainen TJ, Seppala MT. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-1 and ovulatory responses to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993; 60: 58-62.
 34. Gjonnaess H. Comparison of ovarian electrocautery and oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 530-3.
 35. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986; 45: 327-33.
 36. Tiitinen A, Tenhunen A, Seppala M. Ovarian electrocauterization causes LH-regulated but not insulin-regulated endocrine changes. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 181-84.
 37. Cohen BM. Laser laparoscopy for polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1989; 52: 167-8.
 38. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-31.
 39. Mason H, Davis SC, Franks S, Holly JMP. Insulin-like growth factor I and II (IGF I and II) and IGF binding proteins are produced by normal and polycystic human ovaries (abstract 33). *J Endocrinol* 1991; 131(suppl).
-