

과체중 및 비만 다낭성 난소 증후군 환자에서의 Metformin과 Rosiglitazone의 효용성

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

배 광 범

Effects of Metformin and Rosiglitazone in Overweight or Obese Women with Polycystic Ovarian Syndrome

Kwang Bum Bai

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

Objective: The purpose of this study was to evaluate and compare the effects of metformin and rosiglitazone in overweight or obese women with polycystic ovarian syndrome.

Methods: Twenty Six overweight or obese patients with polycystic ovarian syndrome were randomly treated with either metformin (500 mg three times daily, n=13) or rosiglitazone (4 mg once daily, n=13) for 6 months. Hormonal studies were performed before and after treatment. Insulin resistances were calculated by computerized HOMA 2 Calculator v2.2.

Results: Testosterone decreased while SHBG increased after 6 months treatment in both metformin and rosiglitazone treatment groups. Fasting glucose decreased after metformin or rosiglitazone treatment. HOMA insulin resistance improved after treatment with either drug. There was no differences in hormonal changes and insulin resistance between 2 treatment groups.

Conclusions: This study shows that metformin and rosiglitazone are effective in improving insulin sensitivity and ameliorating hyperandrogenism in overweight/obese polycystic ovarian syndrome women.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome, Metformin, Rosiglitazone, Obese, Insulin resistance

다낭성 난소 증후군 (polycystic ovarian syndrome)은 무배란 및 희소 월경 다모증 남성화 현상을 동반하는 가임기 여성에서 흔히 볼 수 있는 질환이며 많은 다낭성 난소 증후군 환자들에서 인슐린 저항성 및 비만을 동반하는 것이 관찰되었다.¹⁻³ 다낭성 난소 증후군에서 인슐린 저항성은 고인슐린혈증을 유도하며 비만 여성에서는 그 정도가 심한 것으로 알려져 있다.⁴

고인슐린혈증은 안드로젠 분비를 촉진시켜 다낭성 난소 증후군에서 불임을 야기하는 한 원인으로도 작용하게 된다.^{5,6} 인슐린 저항성의 증가에 의한 고인슐린혈증은 난소에서의 cytochrome p450c 17a를 자극하고 혈중 SHBG 농도의 감소 및 유리 안드로젠의 증가를 유발하여 남성화 현상을 심화시킨다.^{7,8} 인슐린 저항성이 증가되어 있는 다낭성 난소 증후군 환자들은 내당성이 저하되어 제2형 당뇨병,

주관책임자: 배광범, 우) 156-707 서울특별시 동작구 신대방동 425, 서울대 보라매병원 산부인과
Tel: (02) 840-2397, Fax: (02) 831-2826, e-mail: kbbai@snu.ac.kr

*본 연구는 서울대보라매병원 단독연구과제 연구비 지원에 의해 수행되었음.

이상지혈증, 고혈압 및 심혈관 질환 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.^{9,10}

다당성 난소 증후군이 인슐린 저항성과 밀접한 관계가 있다는 사실이 밝혀짐에 따라서 인슐린 감수성을 증가시키는 제제를 사용하여 인슐린 및 당 대사를 교정하려는 방법이 시도되고 있다.¹¹

Biguanide 제제인 metformin은 제2형 당뇨병 치료제로 알려져 있는데 간에서 포도당 생성을 감소시키며 췌장에 자극은 주지 않으므로 저혈당을 유발하지 않는 비교적 안전한 약제로 알려져 있다.^{12,13} 인슐린 감작제로 새로이 개발된 thiazolidinedione 제제는 간, 근육, 지방조직 등에 주로 분포하는 peroxisome proliferator-activated receptor γ 를 통하여 인슐린의 분비를 증가시키지 않고 인슐린 감수성을 향상시킨다.¹⁴ Thiazolidinedione 제제 중 가장 처음 개발된 troglitazone이 간독성이 문제가 되어 사용이 금지된 이래 현재는 pioglitazone과 rosiglitazone이 사용중에 있다. 과거에 다당성 난소 증후군 환자들에서 metformin과 같은 약제들은 배란율을 향상시켜 임신율을 높이려는 목적으로 단기간에 걸쳐 사용되곤 하였다.

인슐린 저항성이 있는 다당성 난소 증후군 환자들이 대사 증후군의 범주에 속하는 확률이 일반인에 비해 현저하고 이들은 차후에 제2형 당뇨병을 비롯한 성인병으로 발전하여 심혈관 질환으로 귀결된다는 연구들이 보고되고 있다.

이에 저자는 대사 증후군으로 발전할 가능성이 많은 과체중 및 비만의 다당성 난소 증후군 여성에서 metformin과 rosiglitazone의 치료효과를 개별적 및 상호비교하여 이들 약제가 불임증 이외의 대사 장애 및 내분비장애의 예방 및 치료목적으로 유용한지를 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2003년 11월부터 2005년 3월까지 보라매병원 산부인과에 내원하여 다당성 난소 증후군으로 진단을 받고 지속적인 관리하에 있던 여성들 중 체질량지수 23 이상의 과체중 및 비만 환자들만 선택하였으며 임신을 원하는 경우는 연구 대상에서 제외시켰

다. 다당성 난소 증후군의 진단 기준은 희소월경/무월경, 고안드로젠혈증이나 기타 남성화 현상, 초음파 검사에 의한 다당성 난소의 존재의 확인의 3가지 요소중 2개 이상을 만족시킬 경우로 하였다.¹⁵ 대상들 중 내과적 만성 질환 환자나 기타 내분비에 영향을 줄 약물을 복용하고 있는 경우 제외시켰으며, 공복 혈당치 110 mg/ml 이상일 경우에는 연구에 포함시키지 않았다. 대상 환자들은 무작위 추출에 의해 metformin 투여군과 rosiglitazone 투여군으로 나누었고 6개월간의 치료를 계속한 26명을 평가하였다.

2. 연구 방법

Metformin 군은 500 mg 1일 3회를, rosiglitazone 군은 매일 4 mg을 각각 6개월간 복용시켰다. 대상 환자들은 치료 개시 전과 6개월 치료 종료시 계획된 검사를 시행하였다. 비만도를 알기 위하여 신장 체중 북부둘레 체질량지수를 측정하였고 기본적인 채혈검사 외에 LH, FSH, 테스토스테론, SHBG, DHEA-S를 치료전 및 치료 종료시 2회 조사하였다.

인슐린 저항성에 관해서는 공복 혈당량과 공복 인슐린치를 측정하였다. 인슐린 저항성 및 췌장 베타세포 기능의 평가는 2004년에 새롭게 개선된 HOMA 2 Calculator (version 2.2)에 의해 자동으로 계산하였다.

각군간의 비교는 Mann-Whitney test를 군 내에서의 변화의 비교는 paired student's t test를 SPSS 패키지를 사용하여 계산하였다.

결 과

1. 임상적 특성 및 내분비 변화

다당성 난소 증후군 환자들이 흔히 병원에 내원하게 되는 불임이 주소가 아닌 여성들을 대상으로 하여서 양쪽 대상자들은 30대 중반의 연령 분포를 보이고 있으며, 체질량지수 23 이상의 과체중 및 비만 환자들이었다. LH와 FSH의 경우 6개월의 치료 후 metformin 및 rosiglitazone 군 모두에서 LH 농도의 감소를 관찰하였으나 FSH는 큰 변화를 보이지 않았다. 치료군간에 치료전 및 치료 후의 LH 및 FSH의 차이는 관찰할 수가 없었다.

Table 1. Clinical and hormonal characteristics of the patients

| | Metformin | | Rosiglitazone | |
|------------------------------|-----------|------------------------|---------------|------------------------|
| | Baseline | 6 Months | Baseline | 6 Months |
| Age (years) | 32.5±4.6 | | 32.9±5.1 | |
| BMI (kg/m ²) | 26.7±2.2 | 26.2±2.4 | 26.8±1.9 | 27.0±2.0 |
| Abdominal circumference (cm) | 82.5±6.5 | 81.4±6.1 | 82.8±7.5 | 82.9±7.1 |
| LH (mIU/ml) | 7.4±1.5 | 5.9±1.2 ^a | 7.7±1.7 | 5.8±1.4 ^a |
| FSH (mIU/ml) | 5.3±1.2 | 5.1±1.1 | 5.5±1.4 | 5.6±1.3 |
| Testosterone (ng/ml) | 0.55±0.15 | 0.43±0.13 ^a | 0.57±0.16 | 0.40±1.15 ^a |
| SHBG (nmol/l) | 31.5±5.6 | 41.2±7.7 ^a | 30.5±7.7 | 43.3±8.5 ^a |
| DHEA-S (ng/ml) | 2107±350 | 2035±370 | 2076±290 | 2015±420 |

Values are means ± SEM, a p<0.05 compared with baseline value

Table 2. Metabolic parameters about insulin resistance

| | Metformin | | Rosiglitazone | |
|------------------------------|------------|-------------------------|---------------|------------------------|
| | Baseline | 6 Months | Baseline | 6 Months |
| Fasting glucose (mg/dl) | 90.3±9.4 | 89.3±9.0 | 90.9±8.6 | 89.5±9.4 |
| Fasting insulin (μU/ml) | 17.2±7.3 | 10.5±3.3 ^a | 16.5±6.5 | 10.1±2.5 ^a |
| HOMA beta cell function (%B) | 163.4±16.1 | 119.4±10.5 ^a | 156.8±15.0 | 115.8±7.5 ^a |
| HOMA IR | 2.2±0.9 | 1.4±0.2 ^a | 2.1±0.8 | 1.3±0.3 ^a |

Values are means ± SEM, a p<0.05 compared with baseline value

두 군 모두에서 치료 후에 테스토스테론은 감소하였고, SHBG는 증가하였으나 metformin과 rosiglitazone 군간에 차이는 없었다. DHEA-S의 경우 치료 전후 및 약제에 따른 변화는 관찰되지 않았다 (Table 1).

2. 인슐린 저항성 및 베타세포 기능

공복 혈당의 경우 metformin이나 rosiglitazone 군에서 약간씩 감소하였으나 유의한 차이는 없었고 치료군간에 차이점도 관찰할 수가 없었다.

공복 인슐린 농도는 metformin 군에서 17.2±7.3 μU/ml에서 10.5±3.3 μU/ml로 rosiglitazone 군에서는 16.5±6.5 μU/ml에서 10.1±2.5 μU/ml로 개선되었으며 두 치료군간에 농도의 차이는 관찰되지 않았다.

HOMA 2 calculator (version 2.2)에 의하여 자동적으로 산출되는 HOMA 베타세포 기능성은 metformin은 163.4±16.1%에서 119.4±10.5%로 rosiglita-

zone은 156.8±15.0%에서 115.8±7.5%로 유의하게 감소하여 이들 약제에 의해서 췌장의 베타세포의 과부하가 상당히 개선됨을 알 수 있었으나 두 치료군간에 차이는 발견할 수 없었다.

HOMA IR은 과거에는 공복 인슐린 (μU/ml) × 공복 혈당 (mmol/l)/22.5 공식을 이용하여 산출하였으나 개선된 HOMA 2 calculator (version 2.2)를 이용하여 자동계산이 가능한데 metformin 군에서는 2.2±0.9에서 1.4±0.2로 rosiglitazone 군에서는 2.1±0.8에서 1.3±0.3으로 인슐린 저항성이 완화됨을 알 수 있었다. 양 군간의 완화의 정도에 유의한 차이는 나타나지 않았다 (Table 2).

고 찰

다낭성 난소 증후군에서 고인슐린혈증이 중요한 역할을 하는데 인슐린은 난소를 자극하여 안드로젠

을 증가시킨다.¹⁵ 인슐린에 의해 자극된 난포막세포는 테스토스테론 생성에 관여하고 외부에서 인위적으로 인슐린을 투여하면 안드로젠 농도가 상승하는 것이 관찰되고, 인슐린은 간에서의 SHBG 생성을 억제하여 유리 테스토스테론이 증가한다고 알려져 왔다.^{16,17}

당뇨병 환자에 주로 사용되던 인슐린 감작제들은 인슐린 저항성을 개선하고 고인슐린혈증을 완화하기 때문에 당뇨병 난소 증후군 여성에서 배란 유도용으로도 사용되고 있다.^{18,19} Metformin은 당뇨병 난소 증후군 환자들에 최초로 사용된 인슐린 감작제인데 체중 감소의 효과가 있는 반면 위장장애와 같은 부작용을 초래하기도 하며 비만도가 높은 여성에서는 효능이 떨어진다고 보고되었다.^{20,21}

Thiazolidinedione 제제중 최초로 개발된 troglitazone은 당뇨병 치료 이외에 당뇨병 난소 증후군 환자에 사용시 배란율이 증가하였고 내분비 이상에 효과가 있다고 알려져 있고 배란율, 다모증, 고안드로젠혈증, 인슐린 저항성이 약 용량에 비례하여 개선되는 연구가 보고되었다.²²

본 연구에서는 metformin 군과 rosiglitazone 군에서 공복 인슐린 농도가 감소되어 인슐린 감수성 개선의 결과가 나타났고 LH, 테스토스테론, SHBG 농도가 유의하게 변화하였으나 양 치료군간의 차이는 관찰되지 않았고 이는 troglitazone^{14,22} 혹은 metformin을 연구 약제로 사용한 다른 연구들과 일치하는 소견을 보였다.^{23~25}

한편 pioglitazone과 metformin의 효과를 비교 분석하여 pioglitazone이 metformin에 비해서 공복 인슐린 농도 및 area under curve(AUC)-insulin을 유의하게 감소시켜 인슐린 감수성 효능이 뛰어나다는 보고가 있었는데,²⁶ 본 연구에서는 두 약물간에 차이가 관찰되지 않았다. 이는 선택된 약의 종류, 용량 및 용법의 차이와 각각의 연구에서 대상자들의 비만도 및 인슐린 저항성 정도 등이 근본적으로 다른 것에 기인한다고 생각된다.

본 연구 대상자들은 평균 26.7 및 26.8의 체질량지수를 가진 여성들이지만 타 연구들에서는 보통 35이상의 체질량지수의 고도비만을 대상으로 선택하여 metformin 효과가 rosiglitazone이나 pioglitazone에 비해 미약하게 나타난 것으로 추정된다.^{20,21}

Metformin은 초기 치료시 체중 감소가 나타나는 반면 thiazolidinedion 제제는 미약한 체중 증가가 나타나는데 인슐린 저항성의 개선이나 안드로젠 농도의 감소 효과는 유사하거나 thiazolidinedion 제제가 약간 우수하다고 알려져 있다. Thiazolidinedione 제제의 경우 복부지방을 기타 피하 조직으로 이동시켜 결과적으로 인슐린 저항성이 감소하기 때문이다.^{27~29}

본 연구에서는 metformin 군에서 유의하지는 않지만 체중이 약간 감소하였고 rosiglitazone 군은 별 변화가 없었는데 이 역시 연구 대상자들이 고도 비만이 아니어서 그 효과가 미약하였거나 metformin 제제의 체중 감소 효과가 그다지 크지 않기 때문인 것으로 추정된다.

HOMA (Homeostasis Model Assessment)지수는 공복 혈당과 공복 인슐린을 이용하여 인슐린 저항성을 평가하는 방법으로 비교적 간단한 공식인 $HOMA\text{ 지수} = \text{공복 인슐린} (\mu\text{U/ml}) \times \text{공복 혈당} (\text{mmol/l}) / 22.5$ 에 의하여 측정하였으나 최근에는 HOMA 2 calculator (v2.2) 버전을 무료로 다운받아 사용할 수 있게 되었다.³⁰ HOMA 2 calculator를 이용하면 과거 공식에 의한 HOMA 지수의 문제점을 상당히 극복하고 실제에 가까운 췌장 베타세포 기능 및 인슐린 저항성을 측정할 수 있는 장점이 있다.

본 연구에서는 인슐린 저항성이 양 치료군에서 치료 전에 2.2 및 2.1로 증가되어 있었는데 (표준치 1.0) 이는 표준 체중 이상인 당뇨병 난소 증후군 환자들의 경우 공복 혈당치가 90 mg/dl 정도의 정상치를 유지함에도 불구하고 인슐린 저항성은 증가되어 있음을 의미하고 이 경우 약물 치료를 실시하면 인슐린 저항성이 1.4 및 1.3으로 정상 가까이 감소하는 것을 관찰하였다.

결론적으로 과체중 및 비만의 당뇨병 난소 증후군 여성들에서 인슐린 감작제인 metformin이나 rosiglitazone은 인슐린 감수성을 증가시키고 고안드로젠증을 완화시키는 유용한 제제로서 건강 및 삶의 질 향상에 큰 도움이 된다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med

- 1995; 333: 853-61.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
 3. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobransky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovarian syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-66.
 4. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
 5. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1027-32.
 6. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-9.
 7. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-5.
 8. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 252-4.
 9. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421-6.
 10. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
 11. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, d-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD-003053.
 12. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621-9.
 13. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1294-301.
 14. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-306.
 15. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
 16. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
 17. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone binding globulin production in human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460-6.
 18. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;

- 79: 1-13.
19. Nestler JE, Jakubowica DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
 20. Fleming R, Hopkinson Z, Wallace R. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 569-74.
 21. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524-30.
 22. Azzia R, Ehrmann D, Legro R, Whitcomb RW, Hanley R, Gmerek Fereshetian A, O'keefe M, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.
 23. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 303-11.
 24. Harborne, L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1894-901.
 25. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
 26. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1360-5.
 27. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 8A): 42S-48S.
 28. Akazawa S, Sun F, Ito M, Kawasaki E, Eguchi K. Efficacy of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1067-71.
 29. Kelly IE, Han TS, Walsh K, Lean MEJ. Effects of a thiazolidinedione compound on body fat distribution of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 288-93.
 30. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetic Care* 2004; 27: 1487-1495.