

다낭성난소증후군 환자에서 Pioglitazone이 인슐린 민감도, 난소 기능, 난소 기질 내 혈류에 미치는 영향

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과학교실¹, 제주대학교 의과대학 산부인과²

이항아¹ · 김정훈¹ · 최정원¹ · 박선정¹ · 이수정¹ · 최은선¹
김성훈¹ · 채희동¹ · 손영수² · 강병문¹

Effects of Pioglitazone on Insulin Sensitivity, Ovarian Function and Intraovarian Stromal Blood Flow in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Hyang-Ah Lee¹, Chung-Hoon Kim¹, Jeong-Won Choi¹, Sun-Jung Park¹,
Soo-Jeong Lee¹, Eun-Sun Choi¹, Sung-Hoon Kim¹, Hee-Dong Chae¹,
Young-Soo Son², Byung-Moon Kang¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan,
Asan Medical Center, Seoul, Korea, ²Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Medicine, Cheju University, Jeju, Korea

Objective: This study was performed to investigate the effects of pioglitazone, an insulin sensitizing agent, on insulin resistance, ovarian function and intraovarian stromal blood flow in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Material and Methods: Thirty patients with PCOS, aged 18~34 years, were recruited. Criteria for diagnosis of PCOS were as defined in 2003 Rotterdam consensus. They were treated for 6 months with pioglitazone at a dose of 30 mg/day orally. The hormonal blood profile, fasting serum glucose levels, a glyceemic response to 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), and an ovarian stromal artery (OSA) blood flow were assessed at baseline and after 6 months of treatment.

Results: Eighteen (60.0%) of 30 patients treated with pioglitazone demonstrated a spontaneous ovulation. After pioglitazone treatment, fasting insulin concentrations, serum glucose levels after 75 g OGTT significantly decreased ($p=0.001$, $p=0.04$, respectively), and fasting glucose to insulin (G/I) ratio significantly increased ($p<0.001$). The pioglitazone treatment induced a significant reduction in serum LH, testosterone (T) and free T levels ($p<0.001$, $p=0.02$, $p=0.002$, respectively). The resistance index (RI) values of OSA significantly increased after treatment ($p<0.001$). In analyzing pioglitazone-treated patients according to their body mass index (BMI), nonobese group as well as obese group showed a significant improvement in fasting G/I ratio ($p<0.01$). The pioglitazone treatment induced a significant reduction in serum LH and free T levels in nonobese group ($p<0.001$, $p<0.05$, respectively) as well as obese group ($p=0.001$, $p<0.05$, respectively). The RI values of OSA significantly increased in both nonobese and obese groups after pioglitazone treatment ($p<0.001$, $p=0.003$, respectively).

Conclusions: Pioglitazone could ameliorate the glycoinsulinemic metabolism, and this beneficial effects of this drug could improve the endocrine-reproductive condition associated with the decrease of ovarian stromal artery blood flow, in both nonobese and obese patients with PCOS.

Key Words: Pioglitazone, Polycystic ovary syndrome (PCOS), Insulin resistance, Intraovarian stromal blood flow

다낭성난소증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS)은 생식기 여성들 중 4~10%에서 발병되는 가장 흔한 내분비 질환 중 하나이다. 다낭성난소증후군은 첫째, 희발성 월경 또는 무월경, 둘째, 임상적 또는 생화학적으로 나타나는 고안드로겐혈증, 셋째, 질식 초음파상의 특징적 소견 즉 평균 직경이 10 mm 미만인 난포들이 한쪽 난소에서 12개 이상 관찰되고 난소의 부피가 증가되어 있는 형태의 세 가지 조건들 중 2가지 이상의 조건을 만족시키면서 비전형적 선천성부신증식증 등과 같은 다른 원인 인자들이 배제된 경우에 진단될 수 있다.¹ 1921년 Achard와 Their가 고안드로겐혈증과 인슐린 저항성의 관련 가능성을 최초로 기술한 이래, 현재 다낭성난소증후군의 중요 병태 생리의 하나로 인슐린 저항성이 제시되고 있다.² 또한 다낭성난소증후군 환자 중 비만한 환자 군의 빈도가 50% 가량인 것으로 보고 되고 있으며, 이러한 비만을 동반한 다낭성난소증후군 환자에서 70% 정도가 인슐린 저항성이 있는 것으로 보고 되고 있다. 정상 체중 군에 속하는 환자의 20~40%만이 인슐린 저항성을 가지는 것과 비교 한다면 비만군에서는 2~3배 정도 많은 빈도로 인슐린 저항성을 보인다고 볼 수 있다.³

다낭성난소증후군 환자에서의 인슐린 저항성의 역할은 크게 중추 신경계에 미치는 영향과 말초 장기에서의 역할로 나누어 볼 수 있다. 인슐린 저항성으로 보상적으로 증가된 인슐린이 황체 형성호르몬의 조절 이상을 가져오게 한다는 것이 중추 신경계의 병태 생리라 한다면,⁴ 말초 장기에서의 이러한 인슐린의 역할은 cytochrome P450c 17 α 활성도를 증가시키거나 인슐린양성장인자-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 분비를 촉진시켜 난소 내 안드로젠 생산을 증가 시키는 것으로 알려져 있다. 또한 이렇게 증가된 인슐린은 간에서는 성호르몬 결합단백의 생산을 억제하여 유리 테스토스테론을 증가하게 하며 부신피질자극호르몬을 증가시켜 부신피질

에서의 안드로젠 증가에도 관여하게 된다.⁵

이러한 사실에 근거하여 인슐린 감작제 (insulin sensitizer)가 다낭성난소증후군의 치료제로 제안되었으며, 1990년대 말부터 metformin이 가장 먼저 다낭성난소증후군의 치료제로 사용되기 시작하였다. 하지만 대표적인 인슐린 감작제인 metformin의 경우 약 30%에서 구역, 구토, 설사, 복통 등과 같은 소화기계 부작용이 보고 되고 있어, 약에 대한 환자들의 치료적 순응도를 떨어뜨리고 있다.⁶

Metformin 외의 새로운 인슐린 감작제로서 thiazolidinedione도 다낭성난소증후군 환자의 치료를 위해 사용될 수 있는데, 이는 주로 지방이나 근육들에 존재하는 peroxisome proliferators activated receptor γ (PPAR γ)에 작용하여 인슐린 민감도를 높이는 작용을 한다. 하지만 2000년에 간 독성이 문제화 되면서 처음 개발되었던 troglitazone은 쓰이지 않게 되었고, 그 이후에 rosiglitazone과 pioglitazone 등이 개발되어 사용되고 있다.⁷ 이러한 인슐린 감작제인 pioglitazone에 대한 다낭성난소증후군의 치료 효과에 대한 국내의 보고는 전무하며, 국외에서의 보고도 거의 없는 실정이다. 또한 국외에서도 질식 초음파로 pioglitazone의 치료와 더불어 난소 혈류 변화를 함께 측정하면서 연구된 결과는 전무한 실정이다. 이에 저자는 한국인 다낭성난소증후군 환자에서 pioglitazone의 치료 효과와 이에 따른 난소 기질 내 혈류 변화를 조사하고자 본 연구를 계획하고 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 1월부터 2004년 9월까지 울산의대 서울아산병원 산부인과에 내원하여 다낭성난소증후군으로 진단된 환자들 중 내과적 질환의 과거력이 없으면서 이전 3개월간 탄수화물 대사에 영향을 미치는

약물을 복용한 적이 없는 30명을 대상으로 하였다. 환자 군의 선정에서 다낭성난소증후군의 진단은 2003년에 설정된 Rotterdam consensus에 의거하였다. 선정된 환자들의 평균 연령은 29.8 ± 5.9 세였고, 평균 체질량 지수는 $25.5 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$ 이었다. 이러한 환자들은 다시 체질량 지수 25를 기준으로 하여 25 kg/m^2 가 넘는 16명을 비만군으로 분류하였고, 25 kg/m^2 미만인 14명을 정상 체중군으로 분류하였다.

2. 연구 방법

대상 환자들에서 pioglitazone 투약 전과 6개월간 투약한 후 난소 기능, 탄수화물 대사 그리고 인슐린 저항성을 조사하기 위한 검사를 시행하였다. 대상 환자들은 매일 일회 pioglitazone을 30 mg 씩 6개월간 복용하였다.

난소 기능을 평가 하기 위한 호르몬 검사로 황체화호르몬 (luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH), 테스토스테론 (testosterone), 유리 테스토스테론 (free testosterone), 성호르몬결합글로불린 (sex hormone binding globulin, SHBG), IGF-1, IGF결합글로불린-3 (IGF binding globulin-3, IGFBP-3)를 pioglitazone 투약 전과 투약 후 6개월째 측정, 비교하였다. 탄수화물 대사와 인슐린 저항성을 조사하기 위하여 투약 전후에 체중을 측정하였고, 3일 동안 탄수화물은 하루 300 g으로 제한하는 식이를 하게 한 후, 혈당과 insulin을 측정한다.

값을 기저 혈당, 기저 insulin 치료 하였다. 또한 75 g의 액상 포도당 섭취 후 2시간째의 혈당과 포도당 섭취 후 30분, 60분, 90분, 120분 후 혈중 insulin을 측정하는 경구 당부하검사 (oral glucose tolerance test, OGTT)를 각각 pioglitazone 투여 전후에 실시하였다. 이렇게 측정된 혈중 insulin 농도를 바탕으로 하여 2시간 동안의 insulin 분비량을 예측하는 area under curve (AUC)-insulin을 다음과 같은 공식으로 구하여 투약 전후 상태를 비교, 분석하였다. $AUC \text{ insulin} = \text{Insulin } 0' \times 0.25 + \text{Insulin } 30' \times 0.5 + \text{Insulin } 60' \times 0.75 + \text{Insulin } 120' \times 0.5$.

또한 30명의 환자들을 1개월에 한번씩 내원하게 한 후 질식 초음파를 이용하여 난포 성장 유무를 확인하였으며, 난소 기질 내 혈류를 도플러로 측정하여 파형 지수 (pulsatile index, PI)와 저항 지수 (resistance index, RI)의 변화를 관찰하였다. 도플러 초음파 검사시는 관찰자 간의 오차를 줄이기 위하여 동일인이 계속하여 측정 하도록 하였다.

결 과

1. 난소 기능과 호르몬의 변화

전체 대상군에서 치료전 혈중 황체화호르몬 농도가 $7.2 \pm 1.7 \text{ mIU/ml}$ 에서 6개월 투약 후 $4.9 \pm 1.2 \text{ mIU/ml}$ 로 의미있는 감소를 보였으며 ($p=0.001$), 혈중 테스토스테론, 유리 테스토스테론, IGF-1도 모두 치

Table 1. Clinical and hormonal results in all subjects before and after 6 month of pioglitazone treatment

	Pretreatment	Posttreatment	P
Age (yrs)	$29.8 \pm 5.9^*$	29.8 ± 5.9	
BMI (kg/m^2)	25.5 ± 3.6	25.9 ± 3.8	NS
LH (mIU/ml)	7.2 ± 1.7	4.9 ± 1.2	<0.001
FSH (mIU/ml)	4.3 ± 1.2	4.2 ± 1.0	NS
Testosterone (ng/ml)	1.6 ± 0.7	1.2 ± 0.5	0.02
Free T (pg/ml)	2.4 ± 1.1	1.6 ± 0.7	0.002
SHBG (nmol/L)	28.5 ± 7.4	31.8 ± 6.5	NS
IGF-1 (ng/ml)	326.1 ± 77.8	273.4 ± 58.5	0.004
IGFBP-3 (ng/ml)	3907.7 ± 352.8	4013.1 ± 405.7	NS
No. of patients with ovulatory cycle		18 (60.0%)	

* means \pm S.D.

료 후 모두 통계학적으로 유의하게 감소하였다 ($p=0.02$, $p=0.002$, $p=0.004$, respectively) (Table 1).

전체 대상 환자들을 비만군과 정상군으로 분류하여 분석하였을 때, 정상 체중군에서는 혈중 황체화 호르몬과 유리 테스토스테론이 역시 의미있게 감소하였다 ($p<0.001$, $p=0.024$, respectively) (Table 2). 비만군에서도 혈중 황체화호르몬과 유리 테스토스테론이 유의하게 감소하였으며 ($p=0.001$, $p=0.014$, respectively), 그 밖에, IGF-1도 역시 유의하게 감소하였고 ($p=0.012$), 성호르몬결합단백질은 유의하게 증

가하였다 ($p=0.022$) (Table 3).

2. 탄수화물 대사와 인슐린 저항성의 변화

전체 대상 환자들에서 6개월간 pioglitazone 투여 전후의 공복 혈당은 치료 후 다소 감소하였으나 유의한 차이를 보이지 않았던 반면, 75 g 경구 당부하 검사에서 2시간째의 혈당은 치료 후 유의하게 감소하였으며 ($p=0.04$), 공복시 인슐린 농도와 AUC-인슐린 역시 유의하게 감소하였다 ($p=0.001$, $p=0.005$, respectively) (Figure 1). 또한 혈당/인슐린 비는 유의

Table 2. Clinical and hormonal results in nonobese group before and after 6 month of pioglitazone treatment

	PreTreatment	Posttreatment	P
Age (yrs)	29.4±5.8*	29.8±5.9	
BMI (kg/m ²)	22.3±1.9	22.4±2.0	NS
LH (mIU/ml)	8.5±1.0	5.5±1.0	<0.001
FSH (mIU/ml)	3.6±0.7	3.5±0.7	NS
Testosterone(T) (ng/ml)	1.4±0.7	1.0±0.5	NS
Free T (pg/ml)	1.9±0.8	1.3±0.5	0.024
SHBG (nmol/L)	33.5±6.6	36.2±6.1	NS
IGF-1 (ng/ml)	291.0±51.3	257.6±55.2	NS
IGFBP-3 (ng/ml)	4122.7±332.3	4291.1±356.1	NS
No. of patients with ovulatory cycle		10 (71.4 %)	

* means ± S.D.

Table 3. Clinical and hormonal results in obese group before and after 6 month of pioglitazone treatment

	Pretreatment	Posttreatment	P
Age (yrs)	30.4±4.7*	30.4±4.7	
BMI (kg/m ²)	28.4±1.9	28.9±1.8	NS
LH (mIU/ml)	6.0±1.4	4.4±1.1	0.001
FSH (mIU/ml)	5.0±1.1	4.8±0.8	NS
Testosterone(T) (ng/ml)	1.7±0.8	1.3±0.5	NS
Free T (pg/ml)	2.8±1.2	1.9±0.6	0.014
SHBG (nmol/L)	24.2±4.9	27.9±3.9	0.022
IGF-1 (ng/ml)	356.7±85.3	287.2±59.6	0.012
IGFBP-3 (ng/ml)	3719.6±253.1	3769.8±270.2	NS
No. of patients with ovulatory cycle		8 (50.0 %)	

* means ± S.D.

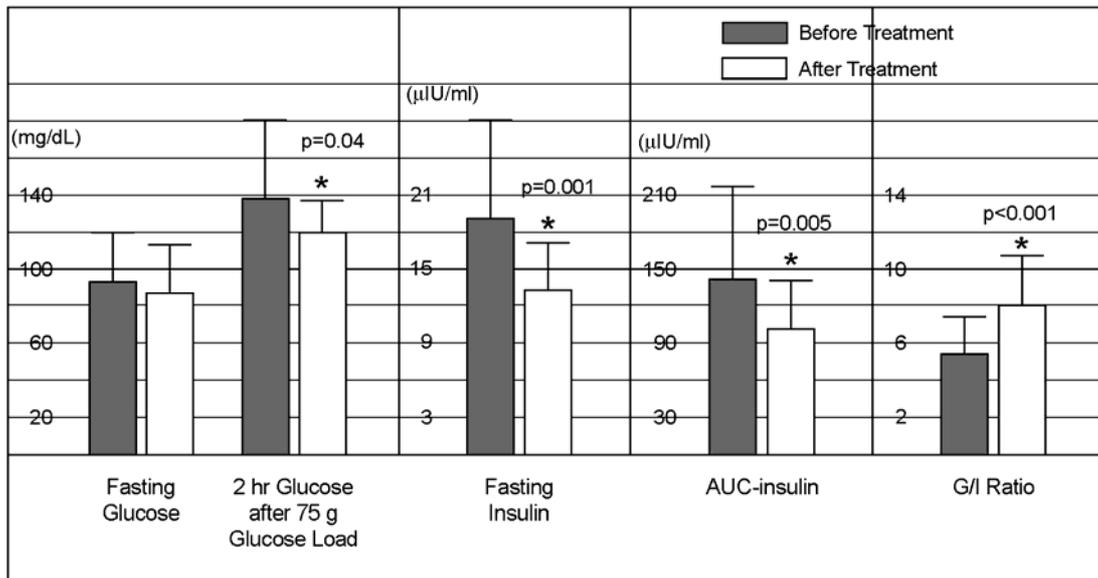


Figure 1. Carbohydrate metabolism parameters in all subjects before and after 6 month of pioglitazone treatment

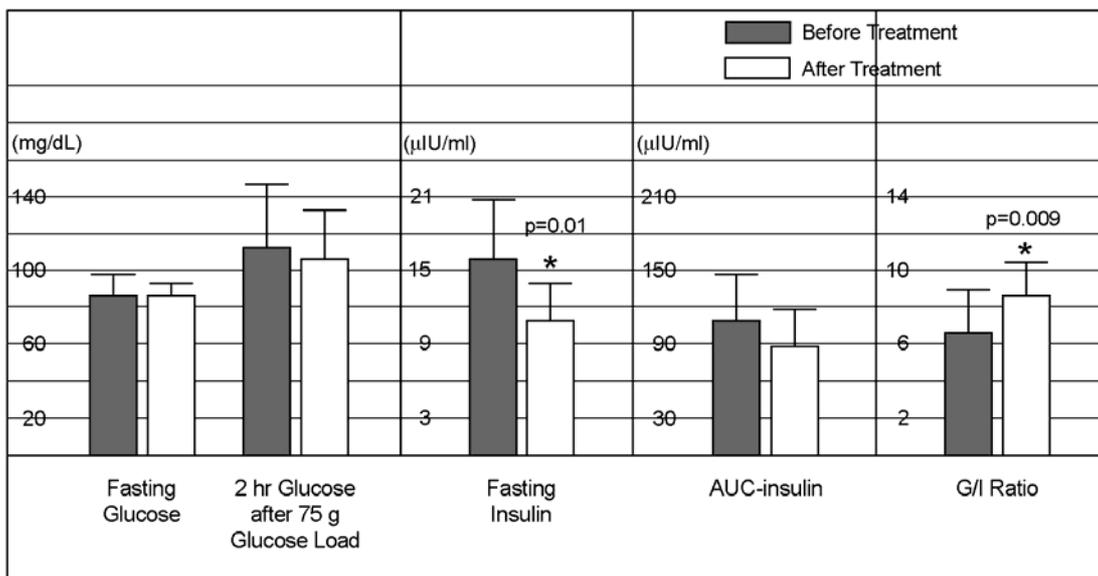


Figure 2. Carbohydrate metabolism parameters in nonobese group before and after 6 month of pioglitazone treatment

하게 증가하여 ($p < 0.001$) 인슐린 저항성이 감소되는 방향으로 탄수화물, 인슐린 대사가 호전되었음을 볼 수 있었다 (Figure 1).

정상 체중군에서는 경구 당부하 후 혈당이나 AUC-인슐린에선 의미있는 변화를 보이지 않았

나 공복 혈중 인슐린 농도는 유의하게 감소하였고 ($p = 0.01$), 혈당/인슐린 비는 유의하게 증가하였다 ($p = 0.009$) (Figure 2).

비만군에서는 전체 대상 환자들에서의 변화와 동일한 양상을 보였는데, 75 g 경구 당부하 후 혈당,

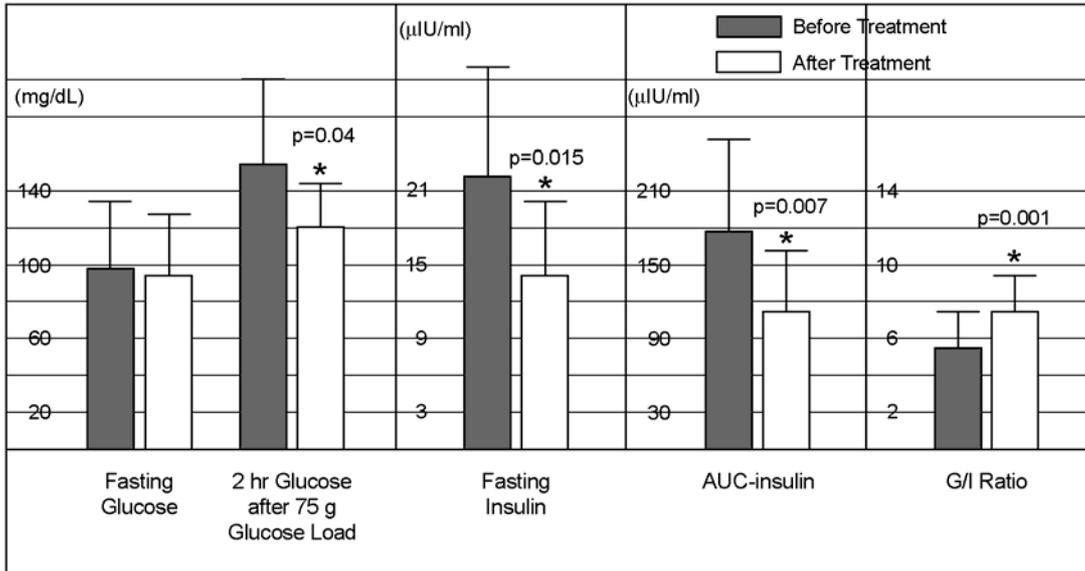


Figure 3. Carbohydrate metabolism parameters in obese group before and after 6 month of pioglitazone treatment

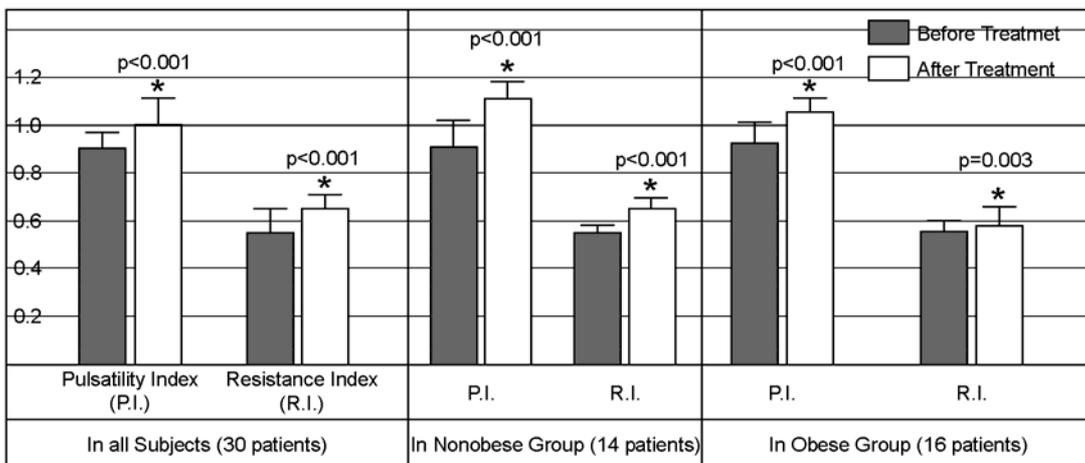


Figure 4. Ovarian stromal artery blood flow before and after 6 month of pioglitazone treatment

공복시 혈중 인슐린 농도, AUC-인슐린 모두 유의하게 치료 후 감소하였으며 (p=0.04, p=0.015, p=0.007, respectively), 혈당/인슐린 비는 유의하게 증가하였다 (Figure 3).

3. 난소 기질 내의 혈류 변화

전체 대상 환자들에서 6개월간 pioglitazone 투여 후의 난소 기질 내 동맥의 파형 지수와 저항 지수

는 모두 유의하게 증가한 것으로 나타났으며 (p<0.001, p<0.001), 이 같은 변화는 전체 대상 환자들을 정상 체중군과 비만군으로 분류하여 분석하였을 때에도 두군 모두에서 난소 기질 내 동맥의 파형 지수와 저항 지수가 모두 유의하게 증가되었던 것으로 관찰되었다 (Figure 4).

고 찰

인슐린 저항성과 그에 따른 보상성 고인슐린 혈증은 다낭성난소증후군의 가장 중요한 병태 생리의 한 부분을 차지하고 있다. 인슐린에 의해 성선자극 호르몬의 농도는 변하게 되고, 증가된 안드로겐 농도는 난소를 자극하여 정상적인 난포의 성장을 방해하고 난포의 조기퇴화를 유도하여 배란에 부정적인 영향을 미치게 된다. 이러한 사실에 근거하여 인슐린 감작제를 이용한 인슐린 저항성의 치료는 다낭성난소증후군과 관련된 내분비 이상을 근원적으로 교정하여 정상적인 배란을 유도할 수 있는 새로운 배란 장애의 치료법으로 제안 되고 있다.⁶

이러한 인슐린 감작제에는 metformin, troglitazone, diazoxide 등의 여러 종류가 있는데, 현재까지 치료 효과 및 부작용, 태아에게 미치는 영향 등의 많은 연구 결과가 보고 되고 있는 약물은 metformin이다. 하지만 Moghetti 등이 발표한 바에 따르면 metformin을 사용한 다낭성난소증후군 환자에서의 배란 유도 효과에 대한 보고에서 체질량 지수가 높은 비만 환자 군에서는 metformin이 효과적이지 않았던 것으로 보고하였다.⁸ 다낭성난소증후군이 아닌 제 2형 당뇨병 환자 군에서 혈중 인슐린 치를 낮추는 면에서는 metformin보다 thiazolidinedione 계열의 pioglitazone이 더욱 효과적이었던 것으로 보고된 바 있으며,⁹ 당뇨에 의한 혈관 질환 방지 및 생존율에서도 pioglitazone이 더 효과적이었다고 보고된 바 있다.¹⁰ 최근 다낭성난소증후군 환자를 대상으로 metformin과 pioglitazone의 치료 효과를 비교하였던 연구 결과가 주목할 만 한데, 체질량 지수가 25 kg/m² 이상의 비만한 다낭성난소증후군 환자들에서는 체질량 지수가 높을수록 metformin보다 pioglitazone이 보다 효과적으로 혈중 황체화호르몬을 낮추고 안드로겐을 유의하게 감소시키며, 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 보고되었다.¹¹ 이러한 metformin에 비하여 thiazolidinedione 계열의 인슐린 감작제의 우월성을 보여주는 연구 결과들과 metformin이 가지는 위장관 증상과 같은 부작용은 다낭성난소증후군 환자에서 인슐린 감작제로서 다른 약제의 제안이 요구되는 배경이 되었다.

Pioglitazone은 말초 기관 즉 지방 조직 세포 내핵에 주로 분포하는 PPAR γ 를 활성화시켜서 약리 작용을 나타내는 것으로 생각된다. PPAR γ 가 활성화되면 지방 세포가 분화되게 되어 기존에 존재하는 큰 지방 세포보다는 인슐린에 민감한 크기가 작은 지방 세포들이 나타나게 되고, 이 세포들의 당 이용률이 증가하여 인슐린 저항성이 호전되게 된다.¹² 현재까지 당뇨병의 치료제가 아닌 다낭성난소증후군의 치료제로 pioglitazone을 사용하였던 연구보고는 매우 드문데, 2003년 Charles는 10개월 간의 metformin 투여에도 불구하고 정상 배란 주기가 회복되지 못한 13명의 merformin 저항성 환자들에게 pioglitazone을 하루 45 mg 추가 투여하였을 때 인슐린 저항성이 개선되는 것은 물론이고 46%에서 정상 배란 주기로 회복 되었다고 보고하였다.¹³ 이 보고에 따르면 metformin에 반응하지 않았던 환자군은 반응을 보였던 환자 군에 비하여 유의하게 체질량 지수가 높았던 것으로 나타났으며, pioglitazone을 병합 투여했을 때 인슐린 저항성은 유의하게 호전되었으나 테스토스테론, 유리 테스토스테론 등은 유의하게 저하되지 않았던 것으로 보고되었는데, 이 같은 결과는 본 연구에서 비만군이나 정상 체중군 모두에서 혈중 유리 테스토스테론이 유의하게 감소한 것으로 나타났던 결과와는 상반되는 결과이다. 이런 결과들에 미루어 metformin만으로 임상적 호전을 보이지 않는 다낭성난소증후군 환자에서 pioglitazone을 병합 투여하는 요법도 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있을 것으로 사료된다. 그렇지만 두 약제를 동시에 투여하는데 따른 부작용, 상승 작용 등에 대한 연구가 수반되어야 할 것이다.

Nora 등은 40명의 다낭성난소증후군 환자들에게 매일 30 mg의 pioglitazone을 복용하게 하는 이중 맹검법에 의한 연구 결과를 발표한 바 있다. 이들은 특히 성선자극호르몬유리호르몬의 자극에 의한 황체화호르몬의 농도가 pioglitazone 복용 전에 비하여 복용 후 통계학적으로 유의하게 감소하였던 것으로 보고하였다.¹¹ 하지만 최근에 pioglitazone을 투여한 군에서 성선자극호르몬유리호르몬에 의한 황체화호르몬의 분비 자극이 투여 전과 후에 차이가 없었다는 보고와,¹⁴ 직접 인슐린을 투여한 군에서도 황체

화호르몬 분비의 강도와 주기가 pioglitazone 투여 전과 후에 차이가 없었다는 보고는 다낭성난소증후군 환자에서 pioglitazone에 의한 인슐린 저항성의 감소로 인한 고남성호르몬 혈증의 개선이 황체화호르몬의 분비 감소를 통한 기전 외의 다른 기전에 의해서도 조절될 가능성을 시사한다. 본 연구에서는 혈중 황체화호르몬의 농도가 정상 체중의 다낭성난소증후군 환자 군에서 비만군에 비해 높은 것으로 나타났으나, 정상 체중군은 물론 비만군에 속하는 다낭성난소증후군 환자들도 모두 pioglitazone 치료 후 혈중 황체화호르몬 농도가 저하되었으며, 또한 치료 후 고안드로겐 혈증의 교정도 양군에서 모두 의미있게 나타났다. 따라서 다낭성난소증후군 환자들에서 pioglitazone 투여 후 나타나는 고안드로겐 혈증의 개선, 난소 기능의 개선은 인슐린 저항성의 개선과 이로 인한 혈중 황체화호르몬의 감소는 물론 이외의 여러 기전에 의해서도 다각도로 유도되는 것으로 사료된다.

다낭성난소증후군의 경우, 정상 배란 주기를 가지는 여성들과는 자궁 및 난소에서 혈액역학적으로도 차이를 보인다. Battalgia 등에 의하면 28일을 주기로 하는 사람의 경우에는 월경 시작 후 8~10일째가 되어야 난소 내 혈류의 흐름을 도플러 초음파를 통해 관찰할 수 있지만 다낭성난소증후군 환자들에 있어서는 월경 주기 3~5일에도 난소 내 혈류 흐름이 관찰될 수 있다고 하였다.¹⁷ 다낭성난소증후군 환자의 경우 월경 주기에 관계 없이 난소 내의 혈류 저항 즉 도플러 초음파에서 확인되는 저항 지수가 작고, 혈류의 최대 속도 (Vmax)는 크다는 것은 이미 여러 학자들에 의해 확인된 바 있으며 결국 이 같은 결과들은 다낭성난소증후군 환자의 난소 내 혈류가 비정상적으로 증가되어 있음을 뜻하는 것이다.¹⁸ 이렇게 다낭성난소증후군의 경우 난소 내 혈류량이 증가되어 있는데, 이의 원인으로 인슐린에 의한 직접적 영향으로 증가된 IGF-1과 혈관내피성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF)에 의한 신혈관 생성 작용을 들 수가 있다.¹⁹ 또한 증가된 황체화호르몬에 의한 과도한 안드로겐의 생성도 기여할 것이라 연구보고들이 있는데, 즉 다낭성난소증후군의 경우 증가된 황체화호르몬에 의하여 과도하게 생성된 안드로겐에 의한 혈관 수

축 작용이 정상보다 과도하여 자궁 동맥 등에서의 저항이 높아 지게 되고 이로 인해 혈압이 낮은 심장 이완기에 난소 실질 내로 혈류가 증가할 것이라는 추론들도 있다.²⁰

다낭성난소 환자에서 pioglitazone이 투여되면서 인슐린 저항성이 개선되고, 이에 따라 황체화호르몬, 안드로겐의 혈중 농도가 저하되고 이로 인해 난소 기질 내 혈류가 감소하는 방향으로 변화할 것이라는 것을 예측해 볼 수 있다. 본 연구에서는 다낭성난소증후군에서 난소 혈류의 변화를 초래하는데 기여할 것으로 추론되었던 테스토스테론, IGF-1은 비만군에서 통계학적으로 유의하게 감소하였고, 황체화호르몬과 유리 테스토스테론은 비만군에선 물론 정상 체중군에서도 유의하게 감소하였는데, 도플러 초음파로 측정된 난소 기질 내 혈류는 비만군이나 정상 체중군 모두에서 pioglitazone 치료 후 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 따라서 난소 기질 내 혈류량이 변화되는 것은 여러 가지의 원인 인자들이 복합적으로 작용하고 있는 것으로 보이며, 명확한 인자들에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Pioglitazone 장기 투여에 따른 임신부와 태아의 안정성에 관한 보고는 현재까지는 발표된 바가 없다. Metformin의 투여가 임신 초반기에 유산률을 저하시켜 줄 수 있다는 연구 결과와 함께 미국 식품의약청 분류 중 B군으로 분류되는데 반해 pioglitazone, rosiglitazone과 같은 thiazolidinedione 계열의 약물은 동물을 대상으로 한 연구에서 임신 중 후반기에 태아 성장 장애가 보고 되어 C군으로 분류되고 있다.²¹ 2004년에 발표된 metformin과의 비교 연구에 의하면 대상군의 수가 작은 연구이기는 하나 임신된 여성 8명 중 4명이 임신 초기에 유산되었는데, 이들 중 3명이 pioglitazone이 사용되었던 환자였으며, 1명만이 metformin으로 치료했던 환자였고, 나머지 4명의 산모들 중 pioglitazone을 투여받은 2명, metformin을 투여받은 1명이 임신성 당뇨병으로 진단되었다고 한다. 따라서 아직까지는 임신의 예후에 있어서 metformin보다 pioglitazone이 더 우수하다고 하기는 곤란할 것이다.²² 본 연구는 pioglitazone을 6개월간 투여한 후 시행된 연구로 추적 관찰 기간이 비교적 짧아 배란 주기의 회복을 분석

하는 것으로 그쳤지만, 현재까지도 그들 환자들에게서 임신 여부와 임신시의 예후에 관해서도 지속적으로 추적 관찰하고 있으며 물론 치료 대상 환자의 수를 늘려 나가고 있는 상태이므로 조만간 좀 더 많은 환자들을 대상으로 임신 예후에 대한 결과까지도 분석을 한 연구 보고를 할 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

본 연구에서는 인슐린 저항성을 측정하기 위하여 기존의 HOMA계수나 고식적인 고인슐린성 등혈당성 클램프 (hyperinsulinemic-euglycemic clamp) 방법을 쓰지 않고,²³ 간단하게 공복 시 혈당과 인슐린 측정, 75 g 경구 당부하 검사만을 시행하였다. 공복 시 혈당이나 특히 당부하 후 2시간째 혈당만으로도 충분히 인슐린 저항성을 판정할 수 있다는 연구 보고 등에 비추어 침습적이거나 복잡한 기존의 방법을 사용하지 않았지만 본 연구에서 사용된 방법들도 인슐린 저항성을 분석함에 있어 충분히 의미있다고 할 수 있을 것이다.²⁴

인슐린 감작제인 pioglitazone은 특별한 부작용의 발생없이 다낭성난소증후군 환자들에게서 체중에 관계없이 모두 난소 기질 내 동맥의 혈류를 감소시키고, 인슐린 저항성과 탄수화물 대사를 개선 시키며, 이에 따른 난소 기능의 호전으로 배란 주기를 회복시킬 수 있는 것으로 생각된다. 따라서 만성적 배란 장애를 보이는 특히 인슐린 저항성이 동반된 다낭성난소증후군 환자들을 위한 보다 근본적인 치료제로서 적극적으로 고려해 볼만한 약제라고 제안할 수 있을 것이며, 특히 metformin에 반응하지 않거나 부작용으로 복용이 곤란한 환자들을 위한 대체제로서 가치가 있을 것으로 사료되는 바이다.

참 고 문 헌

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
2. Annos T, Taymor ML. Ovarian pathology associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 662-4.
3. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 277-92.
4. Unger JW, Livingston JN, Moss AM. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol* 1991; 36: 343-62.
5. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity? *Metabolism* 2004; 53: 358-76.
6. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-67.
7. Hanefeld M. Pharmacokinetics and clinical efficacy of pioglitazone. *Int J Clin Pract Suppl* 2001; 121: 19-25.
8. Moghetti P, Castello R, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86: 139-46.
9. Iida KT, Kawakami Y, Suzuki M, Shimano, H, Toyoshima, H, Sone, H, et al. Effect of thiazolidinediones and metformin on LDL oxidation and aortic endothelium relaxation in diabetic GK rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 1125-30.
10. Ishibashi M, Egashira K, Hiasa K, Inoue S, Ni W, Zhao Q, et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic effects of pioglitazone. *Hypertension* 2002; 40: 687-93.
11. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3835-40.
12. Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T, Tanaka

- K. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. *J Reprod Med* 1999; 44: 23-7.
13. Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* 2003; 18: 1618-25.
 14. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan, MH, Yoo RY, Archer JS, et al. Luteinizing Hormone Secretion is Not Influenced by Insulin Infusion in Women with Polycystic Ovary Syndrome Despite Improved Insulin Sensitivity During Pioglitazone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 (in press).
 15. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1255-60.
 16. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe, R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4682-8.
 17. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Genazzani AD, Genazzani AR. The role of color Doppler imaging in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 108-13.
 18. Vrtacnik-Bokal E, Meden-Vrtovec H. Utero-ovarian arterial blood flow and hormonal profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 815-21.
 19. Loverro G, Vicino M, Lorusso F, Vimercati A, Greco P, Selvaggi L. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sex hormone levels and ovarian stromal blood flow. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 142-9.
 20. Battaglia C. The role of ultrasound and Doppler analysis in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 225-32.
 21. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 153-64.
 22. 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.
 23. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527-34.
 24. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82: 661-5.