

# 비만하지 않은 다낭성난소증후군 환자에서 메트포민 효용성의 예비 연구

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 산부인과학교실

김 형 옥 · 김 계 현\*

## The Effect of Metformin in Non-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome; Pilot Study

Hyeong Ok Kim, Kye Hyun Kim\*

Department of Obstetrics and Gynecology, Kangbuk Samsung Hospital,  
Sungkyunkwan University, School of Medicine, Seoul, Korea

**Objective:** This pilot study was performed to investigate the effect of metformin on insulin resistance, hormone levels, and lipid profiles in non-obese patients with polycystic ovary syndrome.

**Methods:** This study included 16 non-obese patients with polycystic ovary syndrome diagnosed at our hospital from June 2006 to September 2007. Blood samples were collected before and 6 months after metformin treatment for analysis of fasting serum glucose levels, fasting serum insulin levels, a glycemic response to 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), and hormonal blood profile including FSH, LH, estradiol, testosterone, free testosterone, serum lipid profiles. Insulin resistance was estimated by calculating fasting glucose/insulin ratio (FGIR), 2 hr glucose/insulin ratio after 75 g glucose load. And we investigated insulin resistance and pancreatic beta cell function by calculating HOMA beta cell function and HOMA IR.

**Results:** After the treatment of metformin, there was significant increase in 2 hr glucose/insulin ratio after 75 g glucose load ( $p=0.04$ ) and decrease in HOMA IR ( $p=0.000$ ). But serum lipid profiles did not change significantly. Also the metformin treatment induced a significant reduction in serum free testosterone and LH levels, and LH/FSH ratio ( $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.034$ ).

**Conclusion:** This pilot study showed that metformin might be effective in improving insulin sensitivity, ameliorating hyperandrogenemia in non-obese patients with polycystic ovary syndrome. Further investigations with larger number of patients and long-term observations are necessary to determine the role of metformin. [Korean. J. Reprod. Med. 2008; 35(3): 223-229.]

**Key Words:** Metformin, Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, Hyperandrogenemia

다낭성난소증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS)은 가임기 여성에서 흔하게 나타나는 내분비질환 중 하나로 배란 장애로 인한 월경불순의 가장 주된 원인이기도 하다. 이 질환에 대한 원인과 발생 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나 aromatase의 활성화에 장애가 생기고 이로 인하여

androgen이 estradiol로 전환되지 못하면서 상대적인 estrogen의 저하와 androgen의 과다 분비가 나타나게 되며, 이는 황체화 호르몬 (luteinizing hormone, LH)의 증가와 난포 자극 호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)의 감소로 이어지고 이러한 상태로 인하여 난포의 성장이 방해를 받는 것으로 보고 있다.<sup>1-4</sup> 따라서 다낭성난소증후군의 특징으로 혈중 LH/FSH 비율의 증가 및 고안드로겐혈증을 보이기도 하며 이로 인해 남성 호르몬 과다 증세 즉 다모

주관책임자: 김계현, 우) 110-746 서울특별시 종로구 평동 108, 성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 산부인과학교실  
Tel: (02) 2001-2457, Fax: (02) 2001-2187  
e-mail: kye Hyunmd@hanmail.net

증, 여드름, 비만 등이 나타나기도 한다.<sup>1~4</sup>

또한 다낭성난소증후군의 중요 병태 생리의 하나로 인슐린 저항성과 관련된 고인슐린혈증이 제시되고 있다.<sup>5</sup> 인슐린 저항성이란 인슐린으로 매개되는 탄수화물의 대사 과정이 감소되어 있는 상태를 말하는 것으로 다낭성난소증후군이 있는 여성에서는 몸무게에 상관없이 약 50% 정도에서 인슐린 저항성이 관찰된다.<sup>6</sup> 또한 다낭성난소증후군이 있는 경우 대사증후군이 동반되어 있는 경우도 있다. 이러한 대사증후군은 고인슐린혈증으로 인해 비만이 우려되며, 중성지방의 상승, VDRL의 증가, total cholesterol 및 LDL-cholesterol의 증가, HDL-cholesterol의 감소와 같은 지질 대사이상으로 인해 심혈관계 질환, 제2형 당뇨병으로의 이환 가능성도 높다고 알려져 있다.<sup>7~9</sup>

다낭성난소증후군 환자의 고안드로겐혈증과 고인슐린혈증의 관계에 대해서는 어떤 것이 선행 원인지에 대해 명확히 밝혀져 있지 않으나 고인슐린혈증을 개선시키면 고안드로겐혈증도 개선되는 것을 보여 주는 몇몇 증거가 있다.<sup>10~12</sup> 이러한 사실에 근거하여 최근에는 인슐린 저항성이 있는 다낭성난소증후군 환자에게 인슐린 감수성을 증가시키는 제제를 사용하여 인슐린 및 당 대사를 교정하려는 방법이 시도되고 있다.<sup>13</sup> 인슐린 반응 개선제들로는 biguanides (metformin), thiazolidinediones (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone) 등이 있다. 그러나 최근에는 검사상 인슐린 저항성이 입증되지 않는 다낭성난소증후군 환자에서조차도 일차적으로 metformin같은 인슐린 반응 개선제의 사용을 고려할 것을 제안하기도 한다. 다낭성난소증후군의 metformin 치료 효과에 대한 국내 보고는 주로 비만과 관련된 대사 증후군으로 발전할 가능성이 많은 환자 군을 대상으로 하였다. 이에 저자는 비만하지 않은 다낭성난소증후군 환자를 대상으로 하여 metformin의 섭취가 혈중 호르몬 변화와 지질 변화 및 당 대사 장애에 미치는 영향을 알아보았다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2006년 6월부터 2007년 9월까지 본원 산부인과에 내원하여 다낭성난소증후군으로 진단된 환자들 중 내과적 질환의 과거력이 없는 환자들로, 내분비에 영향을 줄 약물을 복용하고 있는 경우 및 체질량지수 25.0 Kg/m<sup>2</sup> 이상으로써 비만인 경우를 제외한 총 16명을 대상으로 하였다. 다낭성난소증후군의 진단은 희발성 월경 또는 무월경, 임상적 또는 생화학적으로 나타나는 고안드로겐혈증, 질식 초음파상 다낭성난소의 특징적인 소견을 나타내는 경우로 세 가지 조건 중 두 가지 이상을 만족시키면서 다른 원인 인자들이 배제된 경우로 하였다.<sup>14</sup>

2002 Choo에 의한 아시아인의 체질량지수 (body mass index, BMI) 분류에 의해 18.4 Kg/m<sup>2</sup> 이하는 저체중, 18.5 Kg/m<sup>2</sup>에서 22.9 Kg/m<sup>2</sup> 사이는 정상체중, 23.0 Kg/m<sup>2</sup>에서 24.9 Kg/m<sup>2</sup>은 과체중, 25.0 Kg/m<sup>2</sup>에서 29.9 Kg/m<sup>2</sup>은 경도 비만, 30.0 Kg/m<sup>2</sup> 이상은 고도 비만으로 정의하였으며,<sup>15</sup> 대상군인 16명의 환자 중 metformin 치료 시작 전 측정된 체질량지수가 저체중인 경우가 3명 (18.75%), 정상체중인 경우가 9명 (56.25%), 과체중인 경우가 4명 (25.0%)이었다.

선정된 환자들의 평균 연령은 28.1±6.3세였고 주소는 무월경이 16명 중 10명으로 가장 많았으며 그 밖에 월경불순이 6명으로 조사되었다.

### 2. 연구 방법

대상 환자들에게 metformin 500 mg을 1일 3회로 6개월간 복용시켰다. 치료 개시 전과 6개월 치료 종료 시 계획된 검사를 시행하였다. 비만도를 알기 위하여 신장과 투약 전후의 체중, 체질량지수를 측정하였고 난소 기능을 평가하기 위한 호르몬 검사로 황체화 호르몬, 난포 자극 호르몬, 테스토스테론, 유리 테스토스테론, 에스트라디올을 투약 전과 투약 후 6개월째 측정하여 비교하였다. 또한 혈청

**Table 1.** The effect of metformin on clinical characteristics, hormone levels and lipid profile in non-obese patients with polycystic ovary syndrome

	Baseline	6 months	p
Body weight (kg)	57.3±8.3*	54.8±8.1	<b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.5±3.3	20.8±3.3	<b>0.002</b>
FSH (mIU/ml)	4.5±1.6	4.0±1.4	0.836
LH (mIU/ml)	10.78±5.3	6.1±2.6	<b>0.000</b>
LH/FSH	2.7±1.6	1.9±1.6	<b>0.034</b>
Estradiol (pg/ml)	126.7±107.9	149.2±147.8	0.469
Testosterone (ng/ml)	0.66±0.22	0.62±0.20	0.394
Free testosterone (pg/ml)	1.99±1.36	1.53±0.74	<b>0.001</b>
HDL-cholesterol (mg/dL)	59.3±10.9	62.0±9.2	0.394
Total cholesterol (mg/dL)	176.1±50.1	188.0±23.4	0.443
Triglyceride (mg/dL)	100.1±60.6	96.0±67.0	0.501
LDL-cholesterol (mg/dL)	107.1±28.1	104.5±19.2	0.569

\* Values are means ±S.D.

내 지질 변화를 분석하기 위해 혈청 내 총 콜레스테롤 및 Triglyceride, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol을 투약 전과 투약 후 6개월째 측정하여 비교하였다. 탄수화물 대사와 인슐린 저항성을 조사하기 위해 metformin 투여 전후에 공복 시의 혈당과 인슐린치를 측정하였고 75 g 액상 포도당 섭취 후 2시간째의 혈당과 인슐린을 측정하는 경구 당 부하검사를 실시하였다. 또한 인슐린 저항성 및 췌장 베타세포 기능의 평가를 위해 HOMA beta cell function 및 HOMA IR 값을 계산하였다.<sup>16</sup>

치료 전후의 변화를 측정하기 위한 통계적 방법으로 Wilcoxon Signed Ranks test를 사용하였다.

## 결 과

### 1. 혈중 호르몬 및 혈청 내 지질 변화

연구대상자들의 체중 (kg)은 치료 전 57.3±8.3에서 6개월 후에 54.8±8.1로, BMI (kg/m<sup>2</sup>)는 21.5±3.3에서 20.8±3.3으로 의미 있게 감소하였다 (p=0.001, p=0.002).

치료 전 혈중 황체화 호르몬 농도 (mIU/ml)는 10.78±5.3에서 6개월 후 6.1±2.6로 의미 있는 감소를 보였으며 (p=0.000) 이에 따른 LH/FSH 비율도 의미 있게 감소하였다 (p=0.034). 한편 난포 자극 호르몬과 에스트라디올은 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다. 테스토스테론은 치료 후 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나 유리 테스토스테론은 치료 후에 통계학적으로 유의한 감소를 보였다 (p=0.001).

Metformin 치료 후 혈청 내 지질의 변화는 치료 전과 비교하여 HDL-cholesterol은 증가하는 양상을, TG와 LDL-cholesterol은 감소하는 양상을 나타내었으나 통계적으로는 유의하지 않았다 (Table 1).

### 2. 탄수화물 대사 및 인슐린 저항성의 개선

Metformin 치료 전 후의 공복 혈당 및 인슐린 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 75 gm 경구 당 부하 검사에서 2시간째의 혈당은 증가하였으나 인슐린 농도는 감소하여 인슐린 저항성의 감소를 나타내었으나 역시 통계적으로 유

**Table 2.** The effect of metformin on metabolic parameters about insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome

	Baseline	6 months	p
Fasting glucose (mg/dl)	92.7±9.2*	94.5±6.9	0.820
Fasting insulin (μU/mL)	10.3±4.3	10.3±3.7	0.918
2 hr glucose after 75 g glucose load (mg/dl)	112.3±18.5	123.3±29.8	0.074
2 hr Insulin after 75 g glucose load (μU/mL)	93.9±58.5	65.9±75.6	0.109
Fasting glucose/insulin ratio	10.4±4.1	10.0±3.1	0.605
2 hr glucose/insulin ratio after 75 g glucose load	1.5±0.8	3.2±1.9	<b>0.004</b>
HOMA beta cell function (%B)	136.4±75.5	125.2±64.1	0.642
HOMA IR <sup>†</sup>	2.3±1.0	0.6±0.1	<b>0.000</b>

\* Values are means ± S.D.

<sup>†</sup> The HOMA index = fasting insulin concentration (μU/mL) × fasting glucose concentration (mmol/L)/22.5

의하지는 않았다. 공복시 혈당/인슐린 비는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았으나 75 gm 경구 당 부하 후 2시간째의 혈당/인슐린 비는 인슐린 농도의 감소로 치료 전 1.5±0.8에서 치료 후 3.2±1.9로 의미 있게 증가하여 인슐린 저항성이 감소되는 방향으로 탄수화물, 인슐린 대사가 호전되었음을 나타내었다 (p=0.004).

인슐린 저항성 및 췌장 베타세포 기능의 평가를 위한 지표로서 HOMA IR은 치료 전 2.3±1.0에서 치료 후 0.6±0.1으로 유의하게 감소하여 인슐린 저항성이 완화됨을 알 수 있었으며 (p=0.000), HOMA 베타세포 기능성은 치료 전 136.4±75.5에서 치료 후 125.2±64.1으로 감소하여 췌장 베타세포의 기능이 개선되는 변화를 보였으나, 통계학적으로는 유의하지 않았다 (Table 2).

## 고 찰

다낭성난소증후군 환자의 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증은 난소를 자극함으로써 안드로겐 농도의 증가를 가져 온다.<sup>17</sup> 즉, 인슐린에 의해 자극된 난포막 세포 (granulosa cell)에서 테스토스테론의 생성이 증가하고, 외부 인슐린의 투여 시 안드로겐 농도의 상승을 관찰할 수 있으며, 또한 인슐린은

간에서의 SHBG (sex hormone-binding globulin) 생성을 억제하여 유리 테스토스테론이 증가한다고 보고되고 있다.<sup>18,19</sup> 증가된 안드로겐 농도는 난소를 자극하여 정상적인 난포의 성장을 방해하며 배란에 부정적인 영향을 미치게 된다. 이러한 이유로 당뇨병 환자에 주로 사용되던 인슐린 감작제들이 인슐린 저항성을 개선하고 고인슐린혈증과 고안드로겐혈증을 완화함으로써 다낭성난소증후군 여성들에게 배란 유도용으로도 사용되고 있다.<sup>21</sup>

Metformin은 대표적인 인슐린 감작제로서 황체화 호르몬과 인슐린 농도 및 난소의 안드로겐 생성을 감소시킨다. Metformin의 이러한 성질은 다낭성난소증후군 치료에 이용할 수 있는 이론적 근간이 되고 있다. Metformin은 다낭성난소증후군과 관련된 내분비 이상을 근원적으로 교정하여 정상적인 배란을 유도할 수 있는 새로운 배란 장애의 치료법으로 제안되고 있다.<sup>22</sup> Metformin 치료 시 비만인 다낭성난소증후군 환자에서 고인슐린혈증을 감소시키고 황체화 호르몬 및 유리 테스토스테론, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), endothelin-1의 농도를 감소시키며, 무배란에 의한 불임증 환자의 40%에서 배란 및 임신이 이루어졌다는 보고가 있다.<sup>12,18,23~26</sup> 또한 클로미펜 저항성 다낭성난소증후군으로 인한 불임 환자에서 metformin을 사용하

였을 때 배란 및 임신에 긍정적인 효과와, 체외 시술 시 과배란 유도과 배란 촉진제 사용량의 감소 등 활발한 치료 성과가 보고되고 있다.<sup>27,28</sup>

고인슐린혈증을 유발하는 원인으로 복부 비만이 중요한 원인으로 꼽히고 있으며 국내 보고에서도 주로 비만이거나 과체중의 다낭성난소증후군 여성들을 대상으로 한 metformin 치료 후 인슐린 저항성에 관한 것이 대부분이었다. 그러나 비만하지 않은 다낭성난소증후군의 인슐린 저항성에 관한 보고는 미미하였다.<sup>29,30</sup> 이에 본 연구는 비만하지 않은 다낭성난소증후군 여성들을 대상으로 하였다.

본 연구 대상자들의 평균 체중 및 체질량지수는 정상체중 및 과체중의 범주에 국한되며, 평균 체중은 metformin 치료 전  $57.3 \pm 8.3$  Kg에서 6개월 후  $54.8 \pm 8.1$  Kg으로, 평균 체질량지수는  $21.5 \pm 3.3$ 에서 6개월 후  $20.8 \pm 3.3$ 으로 의미 있게 감소하였다. 즉 metformin 치료 시 체중 감소 효과가 있으며 또한 이에 따른 인슐린 저항성의 개선 효과를 예측할 수 있었다. 인슐린 저항성을 평가하기 위해 metformin 치료 전 후의 공복 시 및 75 gm 경구 당 부하 후 2시간째의 혈당/인슐린 비와 HOMA beta cell function 및 HOMA IR 값을 측정하였는데, 이중 75 gm 경구 당 부하 후 2시간째의 혈당/인슐린 비와 HOMA IR 값은 통계적으로 의미 있는 수치를 나타내어 객관적 지표로 확인되는 인슐린 감수성의 개선을 나타내었다. HOMA IR 값은 치료 전  $2.3 \pm 1.0$ 에서 metformin 치료 후  $0.6 \pm 0.1$ 로 회복되어 인슐린 저항성의 개선 효과를 확인할 수 있었다. 이는 metformin 치료 후 인슐린 저항성의 개선에 특이한 효과를 나타내지 않은 황 등의 연구와는 상반되나,<sup>29</sup> 인슐린 저항성의 개선 효과를 나타낸 배의 연구와는 일치하는 소견이다.<sup>30</sup>

또한 metformin 치료 후 황체화 호르몬 및 유리 테스토스테론이 유의하게 감소하는 결과를 나타내었는데, 이는 인슐린 저항성의 감소가 결국 스테로이드 합성 (steroidogenesis)의 감소 유발과 함께 유리 테스토스테론의 감소를 가져 왔다고 추정할 수 있겠다. 황체화 호르몬의 감소로 LH/FSH 비의 개

선을 관찰할 수 있었으며 전체 연구대상자 16명 중 9명이 LH/FSH 비가 기준치인 2 이상으로 비정상 범위에 속하였는데 metformin 치료 후 9명 중 7명이 2 이하로 감소하였으며 전체 대상자들의 LH/FSH 값도 치료 후에 통계적으로 의미 있게 감소하여 metformin에 의한 LH/FSH 호르몬 조화의 개선을 확인할 수 있었다. 유리 테스토스테론도 치료 후에 유의하게 감소하여 metformin을 사용한 다른 연구들에서 고안드로겐혈증의 개선을 보인 결과와 일치되는 소견을 보였다.<sup>12,18</sup>

본 예비 연구에서는 연구 대상의 수가 적어 제한적인 측면이 있으며, 향후 보다 많은 환자 군을 대상으로 하여 metformin의 인슐린 저항성의 개선 효과와 그에 따른 임상 증상의 향상 및 향후 장기적인 합병증의 개선 효과에 대한 장기적인 추적 관찰과 연구가 이루어져야 할 것이나, metformin으로 치료함으로써 정상체중일 지라도 인슐린 저항성이 동반된 환자들에서 인슐린 감수성을 증가시키고, 고안드로겐혈증이 완화될 수 있음을 보여 주었다.

## 참 고 문 헌

1. Adam B, Kathy M. What is polycystic ovary syndrome? Hum Reported 2002; 17: 2219-27.
2. 김성훈, 권혜은, 박은주, 채희동, 김정훈, 강병문 등. 과배란 유도 시 다낭성난소증후군 환자의 난포 액 내 에스트라디올, 테스토스테론 및 인슐린 유사 성장인자-1의 분비 양상. 대한산부회지 2001; 44: 296-301.
3. Tevik S, Huseyin V, Muge H, Menmet H. Oxidative stress on polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. Clin Biochem 2001; 34: 407-13.
4. 박영한, 황경주, 권혁찬, 양정인, 유희석, 김세광 등. 다낭성난소증후군 환자에서 체중과 임신이 내분비 양상 및 당 대사에 미치는 영향. 대한산부회지 1999; 42: 606-13.
5. Annos T, Taymor ML. Ovarian pathology associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. Obstet Gynecol 1981; 58: 662-4.
6. Ciampeli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. Gynecol Endocrinol 1998; 12: 277-92.

7. Glueck C, Wang P, Fontine R, Tracy T, Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrhetic teenage girls with polycystic ovary syndrome. *J adolesc health* 2001; 29: 160-9.
8. Richard S. Polycystic ovary syndrome: the new millennium. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 184: 87-93.
9. 김정연, 박기현, 정경아, 강경숙, 안철우, 배상욱 등. 다낭성난소증후군 환자에서 총 경동맥의 혈관내막 두께 측정을 통한 인슐린 저항성과 잠재성 동맥경화의 관계 분석. *대한산부회지* 2001; 44: 1178-85.
10. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Comparison of metformin and thiazolidiones in management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 303-11.
11. 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.
12. Velazquez EM, Mendoza S, Harmer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome recedes hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while asclitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
13. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, d-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003053.
14. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
15. Choo V. WHO reassesses appropriate body-mass index for Asian populations. *Lancet* 2002; 360: 235.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
17. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubation of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
19. 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.
20. 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.
21. Nestler JE, Jakubowicz 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.
22. Velazquez E, Acosta A, Mendosa SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392-5.
23. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-72.
24. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Metab* 1997; 46: 454-61.
25. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269-76.
26. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Satter N. 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: 569-77.
27. 문화숙, 주보선, 박세희, 송수진, 김철호, 문성은 등. 클로미펜-저항성 난소증후군으로 인한 불임 환자에서 메트포민의 치료 효과. *대한산부회지* 2003; 46: 1920-5.
28. 황경진, 장호선, 최호진, 조필제, 김미령, 이혁. 다낭성난소증후군 환자에서 체외수정 시술 시 메트포민의 효과. *대한산부회지* 2005; 48: 2181-9.
29. 황규리, 최영민, 최두석, 백광현, 전해원, 배광범 등. 다낭성난소증후군 환자에서 메트포민 치료의 효과와 인슐린 저항성. *대한산부회지* 2004; 48: 1949-53.
30. 배광범. 과체중 및 비만 다낭성난소증후군 환자에서의 Metformin과 Rosiglitazone의 효용성. *대한불임학회지* 2005; 32: 347-52.

## = 국문초록 =

**목적:** 본 예비 연구는 비만하지 않은 다낭성난소증후군 환자들에게서 인슐린 저항성, 혈중 호르몬 농도 및 혈중 지질 농도에 관한 metformin의 효과를 알아보기 위해 수행하였다.

**연구방법:** 본 연구는 2006년 6월부터 2007년 9월까지 본원에서 다낭성난소증후군으로 진단받은 16명의 비만하지 않은 환자를 대상으로 하였다. 혈액 검사는 metformin 치료 전과 치료 후 6개월이 경과한 후에 실시하였으며 공복 혈당과 공복 인슐린 치, 75 g의 액상 포도당 섭취 후 2시간째의 혈당과 혈중 인슐린 농도를 측정 하였다. 혈중 호르몬 및 혈중 지질 농도는 FSH, LH, estradiol, testosterone, free testosterone, serum lipid profile을 포함하였다. 인슐린 저항성을 평가하기 위해 공복 시 혈당/인슐린 비율 (fasting glucose/insulin ratio; FGIR)과 액상 포도당 섭취 후 2시간째의 혈당/인슐린 비율을 산출하여 추정하였다. 또한 HOMA beta cell function 및 HOMA IR을 산출함으로써 인슐린 저항성 및 췌장 베타세포 기능을 조사하였다.

**결과:** Metformin으로 치료한 후, 75 g 경구 당 부하 후 2시간째 측정된 glucose/insulin 비율은 증가되었으며 ( $p=0.04$ ), HOMA IR은 치료 후 유의하게 감소가 있었다 ( $p=0.000$ ). 그러나 혈중 지질 농도는 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 혈중 free testosterone 농도는 치료 후 감소하였고 ( $p=0.001$ ), LH 농도 및 LH/FSH 비도 감소하였다 ( $p=0.000$ ,  $p=0.034$ ).

**결론:** 본 예비 연구는 metformin이 비만하지 않은 다낭성난소증후군 환자들에게서 인슐린 감수성을 개선하고, 고안드로겐혈증을 완화시키는 효과가 있을 수 있다는 것을 보여준다. Metformin의 역할을 결정하기 위하여 향후 보다 다수의 환자 군을 대상으로 하여 장기적인 추적 관찰을 수반한 심도 있는 연구가 이루어져야 할 것이다.

**중심단어:** 메트포민, 다낭성난소증후군, 인슐린 저항성, 고안드로겐혈증