

# 다낭난소증후군 환자에서 경구 당부하검사로 산출한 각종 인슐린 감수성 지표들의 유용성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 산부인과학 교실<sup>1</sup>

김효정 · 변은경 · 오지영 · 성연아 · 정혜원<sup>1</sup>

## Usefulness of Insulin Sensitivity Indexes derived from Oral Glucose Tolerance Test in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Hyo-Jeong Kim, Eun Kyung Byun, Jee-Young Oh, Yeon-Ah Sung, Hye-Won Chung

*Department of Internal Medicine and Department of Gynecology<sup>1</sup>,  
Ewha Womans University College of Medicine*

### - Abstract -

**Background:** Insulin resistance is prevalent in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), and it makes them to have high risk for development of type 2 diabetes. Evaluation of insulin sensitivity would be important to predict their risks. Although the euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique is the gold standard for measuring insulin sensitivity, it is too hard to practice in large epidemiologic studies. The aim of this study is to verify the validity of various insulin sensitivity indexes from oral glucose tolerance test (OGTT) in women with PCOS.

**Methods:** We performed euglycemic-hyperinsulinemic clamp (target glucose; 90 mg/dL, insulin; ~1 mU/kg · min) to obtain insulin-mediated glucose disposal rate (M-value) in 62 non-diabetic women with PCOS (BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>; n = 37, BMI ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>; n = 25). Homeostasis model assessment (HOMA<sub>(IR)</sub>), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), glucose to insulin ratio (G/I ratio), whole body insulin sensitivity index (ISI<sub>(COMP)</sub>), metabolic clearance rate of glucose (MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup>), and insulin sensitivity indexes (ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup>) were calculated from plasma glucose and insulin levels from standard 75-g OGTT. The correlations of various insulin sensitivity indexes from OGTT with M-value were evaluated.

**Results:** In lean women with PCOS (BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>, n = 37), ISI<sub>(COMP)</sub> (r = 0.36, P < 0.05), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> (r = 0.49, P < 0.01), ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> (r = 0.50, P < 0.01), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> (r = 0.45, P < 0.01) and ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> (r = 0.40, P < 0.05) were significantly correlated with M-value. In overweight and obese women with PCOS (BMI ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>, n = 25), HOMA<sub>(IR)</sub> (r = -0.40, P < 0.05), QUICKI (r = 0.40, P < 0.05), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> (r = 0.76, P < 0.001), ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> (r = 0.63, P < 0.001), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> (r = 0.58, P < 0.01) and ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> (r = 0.42, P < 0.05) showed significant correlations with M-value.

**Conclusion:** MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> and ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> were the most reliable and easily accessible insulin sensitivity indexes obtained from OGTT for measuring of insulin sensitivity in women with PCOS regardless of obesity. (J Kor Diabetes Assoc 30:277~284, 2006)

**Key Words:** Euglycemic hyperinsulinemic clamp, Insulin sensitivity indexes, Oral glucose tolerance test, Polycystic ovary syndrome

## 서론

다낭난소 증후군 (Polycystic ovary syndrome, 이하 PCOS)은 가임여성의 5~10%에서 발생하는 흔한 내분비질환으로 만성적인 무배란과 고안드로겐혈증을 특징으로 한다<sup>1-3)</sup>. PCOS 발병의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 비만 및 당뇨병과 다른 기전에 의한 인슐린 저항성이 있고<sup>4)</sup> 이와 동반된 고인슐린혈증은 만성적인 무배란 및 안드로겐 과다에 기여할 것으로 추정된다<sup>5,6)</sup>. PCOS의 진단에 인슐린 저항성의 유무가 포함되지는 않으나 이 질환을 가진 여성의 50% 이상에서 비만하며<sup>7)</sup> 40~60%에서 인슐린 저항성이 있고<sup>8)</sup> 고혈압, 당뇨병 및 심혈관질환의 위험도가 각각 3배, 6배, 7배 증가하는 것으로 보고되고 있어<sup>9,10)</sup> PCOS에서 인슐린 감수성을 측정하는 것은 당뇨병이나 심혈관 질환의 위험도가 높은 군을 선별하여 예방하는 데 중요한 지침이 될 수 있을 것이다.

정상혈당 고인슐린 클램프검사는 생체 내에서 인슐린 감수성을 평가하는 가장 적합한 방법이나 시간이 많이 들고 시행하기 어렵다. 좀 더 용이한 검사를 위해 frequently sampled IV glucose tolerance test (FSIGT), insulin suppression test (IST), insulin tolerance test (ITT) 등이 연구되었으나<sup>11-14)</sup> 이 방법들 역시 시간이 많이 걸리고 잦은 채혈이 필요하기 때문에 대규모 역학연구를 시행하거나 고위험군의 선별검사를 위해 사용하기에는 한계가 있다. 이에 homeostasis model assessment [ $HOMA_{(IR)}$ ]와 quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), glucose to insulin ratio (G/I ratio) 등 공복 혈당과 공복 인슐린 농도를 이용한 간단한 방법들이 제시되었다<sup>15-17)</sup>. Katz 등은 QUICKI가 정상혈당 고인슐린 클램프검사의 M-value 및 minimal model의 인슐린 감수성 지표와 연관성이 높고 대규모 연구에서 공복 혈당과 인슐린 농도를 한 번만 측정하여 인슐린 감수성을 평가할 수 있는 유용한 지표임을 보고하였다<sup>16)</sup>. 그러나 Abbasi 등의 보고에 의하면 QUICKI가 공복 인슐린이나  $HOMA_{(IR)}$ 보다 더 우수한 지표는 아니었고 정도의 인슐린 저항성이 있는 환자에서는 정확하지 않았다<sup>18)</sup>. 또한  $HOMA_{(IR)}$  및 QUICKI의 M-value와의 상관도는 인슐린 저항성이 있는 여러 질환들에서 다양하였다<sup>19)</sup>. 이러한 제한점을 극복하기 위해 두시간 경구 당부하검사의 혈당 및 인슐린 농도를 이용하여 인슐린 감수성을 측정하는 방법들이 제안되었다<sup>20-22)</sup>. 이들 중 Matsuda 등의 인슐린 감수성 지표인 whole body insulin sensitivity index [ $ISI_{(COMP)}$ ]는 M-value와 정상 내당능, 내당능 장애, 당뇨병에서 양호한 상관관계가 있었고<sup>20)</sup> Stumvoll 등의 경구 당부하검사 혈당, 인슐린 농도 및 체질량지수로 계산한 metabolic clearance rate of glucose [ $MCR_{est}$ -OGTT<sup>1,2)</sup>] 및 insulin sensitivity indexes [ $ISI_{est}$ -OGTT<sup>1,2)</sup>] 도 M-value와 좋은 상관관계가 있었다<sup>21)</sup>.

PCOS 환자에서도 시행이 간편하면서도 유용한 지표를 찾기 위한 연구들이 진행되었으나  $HOMA_{(IR)}$ , QUICKI, G/I ratio에 관해서는 그 유용성 및 정확도의 평가가 다양하고<sup>23-26)</sup> Matsuda나 Stumvoll 등의 방법은 시도되지 않고 있다. 본 연구는 PCOS 환자에서 클램프의 인슐린 감수성 지표에 필적할만한 인슐린 감수성을 평가하는 간편하고 유용한 선별 검사 방법을 알아보기 위해 시행되었다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2002년 2월부터 2005년 4월까지 본원 내분비내과와 산부인과에 내원한 당뇨병이 없는 62명의 PCOS 환자를 대상으로 하였다. PCOS의 진단은 2003년 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)에서 권고한 진단기준에 따라<sup>27)</sup> 만성적인 무배란, 임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증, 그리고 초음파상 다낭난소의 세 가지 중 두가지 기준을 만족하고 쿠싱증후군이나 선천성 부신과증식 등 고안드로겐혈증의 다른 원인이 없는 경우로 하였다. 연구 시작 전 대상자들에게 연구 과정을 설명 후 참가동의서를 받았고 본 의과대학 임상연구윤리 규정을 준수하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 신체 계측과 체지방 측정

신장 및 체중을 측정한 후 체질량지수 (BMI)는 체중 (kg)/[신장(m)]<sup>2</sup>으로 계산하였고 허리둘레는 마지막 늑골 하단과 배꼽 상방의 가장 짧은 둘레를 측정하였다. 혈압은 대상자를 5분 이상 충분히 안정시킨 후 두 차례 측정하여 평균값을 구하였다. 내장지방 면적의 측정을 위해 대상자의 체대수준에서 전산화단층촬영을 하여 Hounsfield number -150 unit에서 -50 unit에 속하는 부위를 합산하여 총 복부 지방 면적으로 하고 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽 부위를 측정하여 내장지방 면적 (visceral fat area, VFA)으로 하였다.

#### 2) 생식 호르몬

초기 난포기에, 월경주기가 긴 환자의 경우 임의로 선택한 날에 8시간 이상 금식한 후, 다음날 아침 공복상태에서 혈액을 채취하였다. 유리 테스토스테론 (Coat-A-Count<sup>®</sup> Free Testosterone, DPC, CA, 참고치; 20~39세 여자, 0.19~8.9 pmol/L), 안드로스테네디온, 디하이드로에피안드로스테론은 상품화된 키트를 사용하여 방사면역측정법으로 측정하였고 성호르몬결합글로불린 (IRMA-Count<sup>®</sup> SHBG, DPC, CA), 황체호르몬, 난포자극호르몬은 방사면역계수법

**Table 1.** Calculation Equations for Various Insulin Sensitivity Indexes from OGTT

Insulin sensitivity indexes	Equations
HOMA <sub>(IR)</sub> (mmol/L) · (μU/mL)	$(G_0 \times I_0) / 22.5$
QUICKI (mmol/L) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	$1 / (\log G_0 + \log I_0)$
G/I ratio (mg/dL) · (μU/mL) <sup>-1</sup>	$G_0 / I_0$
ISI <sub>(COMP)</sub> (mg/dL) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	$10,000 / (G_0 \times I_0 \times G_{\text{mean}} \times I_{\text{mean}})^{1/2}$
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (mL/kg · min)	$18.8 - 0.271 \times \text{BMI} - 0.0052 \times I_{120} - 0.27 \times G_{90}$
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	$0.226 - 0.0032 \times \text{BMI} - 0.0000645 \times I_{120} - 0.00375 \times G_{90}$
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (mL/kg · min)	$13 - 0.0042 \times I_{120} - 0.384 \times G_{90} - 0.0209 \times I_0$
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	$0.157 - 4.576 \times 10^{-5} \times I_{120} - 0.00519 \times G_{90} - 0.000299 \times I_0$

OGTT; oral glucose tolerance test, M-value; glucose disposal rate, HOMA<sub>(IR)</sub>; homeostasis model assessment, QUICKI; quantitative insulin sensitivity check index, G/I ratio; glucose to insulin ratio, ISI<sub>(COMP)</sub>; composite insulin sensitivity index, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>; metabolic clearance rate of glucose calculated from the oral glucose tolerance test, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>; metabolic clearance rate of glucose calculated from the oral glucose tolerance test, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>; insulin sensitivity indices calculated from the oral glucose tolerance test, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>; insulin sensitivity indices calculated from the oral glucose tolerance test, G<sub>0</sub>; fasting glucose, I<sub>0</sub>; fasting insulin, G<sub>mean</sub>; mean glucose concentration during the OGTT, I<sub>mean</sub>; mean insulin concentration during the OGTT, G<sub>t</sub>; glucose concentration, at time t., I<sub>t</sub>; insulin concentration, at time t.

으로 측정하였다. 각각의 호르몬은 반복 측정하여 평균값을 사용하였다.

### 3) 정상혈당 고인슐린 클램프검사에 의한 인슐린 감수성의 측정

검사 전 최소한 8시간 이상 금식시킨 후 약 30분간 침대에서 안정을 취하게 하고 오전 9시부터 검사를 시작하였다. 동맥화된 정맥혈의 채혈을 위하여 전박부 정맥에 폴리에틸렌 카테터를 넣고 50℃의 온열기를 전박부에 놓았다. 혈당 측정을 위하여 -20, -10, 0분 및 5분부터 120분까지 매 5분마다 채혈하였다. 포도당과 인슐린을 정주하기 위하여 반대편의 전박부 정맥에 카테터를 삽입하였고 인슐린은 -20분부터 0분까지 처음 20분 동안은 2 mU/min · kg의 속도로, 그 이후에는 1 mU/min · kg로 정주하였다. 20% 포도당은 -20분부터 5분까지는 20 mL/hr의 속도로 정주하였고, 그 이후부터는 목표혈당치를 90 mg/dL로 하여 매 5분마다 측정된 포도당 농도로 계산하여 포도당 주입속도를 결정하였다<sup>28)</sup>. 마지막 15분간의 포도당 주입속도 (glucose infusion rate)의 평균값으로 포도당 이용률 (glucose disposal rate, M-value, mmol/kg · min)을 계산하였다.

### 4) 경구 당부하검사에 의한 인슐린 감수성의 측정

8시간 이상 금식한 후 다음날 아침 공복 및 75-g 포도당 섭취 2시간 후 혈장 포도당을 측정하여, 세계 보건기구의 기준에 의해 내당능 상태를 판정하였다<sup>29)</sup>. 혈당은 포도당 분석기 (Beckman Model Glucose Analyzer 2, USA)를 사용하여 포도당 산화법으로 측정하였고, 혈청 인슐린 농도는 방사면역측정법으로 측정하였다 (DPC, CA). 공복 혈당 및 공복 인슐린 농도를 이용하여 HOMA<sub>(IR)</sub>, QUICKI 및 G/I

ratio를 산출하였고, 경구 당부하검사 동안의 혈당 및 인슐린 농도를 이용하여 Matsuda 등<sup>20)</sup>의 인슐린 감수성 지표인 ISI<sub>(COMP)</sub>와 Stumvoll 등<sup>21)</sup>이 제안한 포도당 대사 청소율 (MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup>) 및 인슐린 감수성 지표 (ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup>)를 산출하였다. 각각의 지표를 산출하는 공식은 표로 정리하였다 (Table 1).

### 3. 통계

통계분석은 SPSS 프로그램 (SPSS inc, Chicago, IL, SPSS Base 10.0 for Windows)을 이용하였고 모든 자료는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 두 군 간의 평균값은 Mann-Whitney U-test로 분석하였다. 정상혈당 고인슐린 클램프 검사에서 구한 M-value와 경구 당부하검사에서 얻은 인슐린 감수성 지표들의 상관관계는 Spearman's correlation coefficients로 분석하였다. 통계적 유의수준은  $P < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상의 임상적 특징

62명의 PCOS 환자를 아시아-태평양 권고안에 근거하여<sup>30)</sup> 정상체중군과 과체중 및 비만군으로 나누었을 때 (BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>; n = 37, BMI ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>; n = 25), 과체중 및 비만군에서 정상체중군에 비해 연령, 허리둘레, 체질량지수, 내장지방 면적, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 당부하후 혈당, 공복 인슐린 및 당부하후 인슐린 농도가 유의하게 높았고 성호르몬 결합글로불린 농도는 유의하게 낮았다. 공복 혈당,

**Table 2.** Clinical Characteristics in Women with PCOS

	Normal weight (n = 37)	Overweight/Obese (n = 25)
Age (yr)	25 ± 4	28 ± 5*
Waist (cm)	68 ± 4	83 ± 9 <sup>‡</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.4 ± 1.6	27.8 ± 2.8 <sup>‡</sup>
VFA (cm <sup>2</sup> )	38 ± 19	91 ± 39 <sup>‡</sup>
SBP (mmHg)	112 ± 13	120 ± 9 <sup>†</sup>
DBP (mmHg)	74 ± 10	79 ± 8*
FPG (mmol/L)	5.0 ± 0.4	5.0 ± 0.5
PPG (mmol/L)	6.5 ± 1.0	7.4 ± 1.4*
FPI (pmol/L)	49 ± 35	75 ± 58*
PPI (pmol/L)	228 ± 150	345 ± 257*
Free testosterone (pmol/L)	5.4 ± 2.5	7.6 ± 4.1
Androstenedione (nmol/L)	2.7 ± 3.5	13.3 ± 6.3
DHEAS (mmol/L)	6 ± 2	5 ± 3
SHBG (nmol/L)	45 ± 18	28 ± 11 <sup>†</sup>
LH (IU/L)	9.4 ± 5.1	6.9 ± 3.8
FSH (IU/L)	5.7 ± 1.7	4.7 ± 1.2

Data are means ± S.D.

BMI; body mass index, VFA; visceral fat area, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, FPG; fasting plasma glucose, PPG; postchallenge plasma glucose, FPI; fasting plasma insulin, PPI; postchallenge plasma insulin, SHBG; sex hormone binding globulin, DHEAS; dehydroepiandrosterone, LH; luteinizing hormone, FSH; follicle stimulating hormone.

\*  $P < 0.05$ .

<sup>†</sup>  $P < 0.01$ .

<sup>‡</sup>  $P < 0.001$  vs. Normal weight.

**Table 3.** Insulin Sensitivity Indexes in Women with PCOS

	Normal weight (n = 37)	Overweight/Obese (n = 25)
M-value (μmol/kg · min)	32.4 ± 9.4	21.0 ± 6.8 <sup>‡</sup>
HOMA <sub>IR</sub> (mmol/L) · (μU/mL)	1.82 ± 1.36	2.79 ± 2.20*
QUICKI (mmol/L) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	0.70 ± 0.22	0.61 ± 0.12*
G/I ratio (mg/dL) · (μU/mL) <sup>-1</sup>	17.9 ± 16.5	11.2 ± 8.9 <sup>†</sup>
ISI <sub>COMP</sub> (mg/dL) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	7.6 ± 5.2	4.9 ± 2.3 <sup>†</sup>
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (mL/kg · min)	11.2 ± 0.6	8.9 ± 1.1 <sup>‡</sup>
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	0.12 ± 0.01	0.09 ± 0.02 <sup>‡</sup>
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (mL/kg · min)	10.0 ± 0.6	9.5 ± 0.7*
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	0.10 ± 0.01	0.08 ± 0.03 <sup>†</sup>

Data are means ± S.D.

\*  $P < 0.05$ .

<sup>†</sup>  $P < 0.01$ .

<sup>‡</sup>  $P < 0.001$  vs. Normal weight, by Mann-Whitney U-test.

유리 테스토스테론, 안드로스테네디온, 디하이드로에피안드로스테론 설페이트, 황체 호르몬 및 난포자극 호르몬 농도는 두 군 간에 차이가 없었다 (Table 2). 대상환자 중 당질

코르티코이드 제제나 경구피임제를 상용한 환자는 없었으며 임신성 당뇨병의 과거력이 있는 환자도 없었다.

**Table 4.** Correlation Coefficients among M-value and Various Insulin Sensitivity Indexes from OGTT in Women with PCOS

	Normal weight (n = 37)	Overweight/Obese (n = 25)	Total (n = 62)
HOMA <sub>(IR)</sub> (mmol/L) · (μU/mL)	-0.11	-0.40*	-0.34†
QUICKI (mmol/L) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	0.11	0.40*	0.34†
G/I ratio (mg/dL) · (μU/mL) <sup>-1</sup>	0.08	0.05	0.22
ISI <sub>(COMP)</sub> (mg/dL) <sup>-1</sup> · (μU/mL) <sup>-1</sup>	0.36*	0.36	0.47‡
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (mL/kg · min)	0.49†	0.76‡	0.74‡
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>1</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	0.50†	0.63‡	0.71‡
MCR <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (mL/kg · min)	0.45†	0.58†	0.57‡
ISI <sub>est</sub> -OGTT <sup>2</sup> (μmol/kg · min) · (pmol/L) <sup>-1</sup>	0.40*	0.42*	0.53‡

\*  $P < 0.05$ .

†  $P < 0.01$ .

‡  $P < 0.001$ , by Spearman's correlation coefficients.

## 2. 정상혈당 고인슐린 클램프검사와 경구 당부하검사에 의한 인슐린 감수성의 측정

두 군의 인슐린감수성 지표를 비교하였을 때, 과체중 및 비만군에서 정상체중군에 비해 M-value, QUICKI, G/I ratio, ISI<sub>(COMP)</sub>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>는 유의하게 낮았고 HOMA<sub>(IR)</sub>는 유의하게 높았다 (Table 3).

## 3. 각종 인슐린 감수성 지표의 상관관계

PCOS 환자를 정상체중군과 과체중 및 비만군에서 각각 각종 인슐린 감수성 지표의 상관관계를 분석하였을 때 정상체중군에서 ISI<sub>(COMP)</sub>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>는 M-value와 유의한 상관관계가 있었고 HOMA<sub>(IR)</sub>, QUICKI 및 G/I ratio는 유의한 상관관계가 없었다. 과체중 및 비만군에서 HOMA<sub>(IR)</sub>, QUICKI, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>는 M-value와 유의한 상관관계가 있었으나 G/I ratio 및 ISI<sub>(COMP)</sub>는 유의한 상관관계가 없었다. PCOS 환자 62명 모두에서 각종 인슐린 감수성 지표의 상관관계를 분석하였을 때도 ISI<sub>(COMP)</sub>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>, MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup>는 M-value와 높은 상관관계를 보였다 (Table 4).

## 고 찰

본 연구에서 PCOS 환자의 경구 당부하검사로 산출한 인슐린 감수성 지표들 중 정상혈당 고인슐린 클램프검사의 M-value를 대신할 수 있는 간단하면서도 유용한 지표를 알아보고자 하였고 각종 인슐린 감수성 지표들 중 MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>가 두 군 모두에서 M-value와 가

장 상관도가 높아 경구 당부하검사에 의해 인슐린 감수성을 추정할 수 있는 지표들로 추정되었다.

PCOS는 가임여성에서 가장 유병률이 높은 내분비질환이며<sup>1-3)</sup> 조모증과 불임 등 성호르몬의 이상뿐 아니라 당뇨병과 이상지혈증 등 대사이상의 위험이 높은 질환이다<sup>7-10)</sup>. 최근 PCOS가 대사증후군과 유사한 임상양상을 가지며 BMI와 공복 인슐린 농도가 높을수록 대사증후군의 구성요인이 증가함이 보고되었다<sup>31)</sup>. 이 질환에서 당뇨병 및 심혈관질환의 발생위험을 정확히 평가하기 위해서는 후향적 관찰 연구가 필요하나 고인슐린혈증과 인슐린 저항성이 공통된 기전으로 작용할 것으로 보인다<sup>32)</sup>. 이러한 위험도를 예측함에 인슐린 감수성을 측정하는 것이 요구되나 인슐린 감수성 평가의 가장 정확한 방법인 정상혈당 고인슐린 클램프 검사는 많은 시간과 노동력을 필요로 하여 대규모 연구에서는 시행하기 어렵다. PCOS 환자에서도 대규모 임상연구가 시행되고 정맥주입과 잦은 채혈이 필요한 클램프나 minimal model 대신 간단하면서도 유용한 인슐린 감수성 지표를 찾으려는 시도가 있다<sup>23-26)</sup>. 공복 혈당 및 인슐린 농도만으로 인슐린 감수성을 측정할 수 있는 방법 중 HOMA<sub>(IR)</sub>와 QUICKI가 PCOS 연구에서도 보편적으로 사용되고 있으며 Skrha 등<sup>19)</sup>과 Carmina 등<sup>33)</sup>은 PCOS 환자에서 구한 HOMA<sub>(IR)</sub>와 QUICKI가 정상혈당 고인슐린 클램프 검사를 시행한 후 얻어진 M-value와 비교적 연관성이 높다고 보고하였다. 그러나 Diamanti-kandarakis 등은 59명의 PCOS 환자에서 QUICKI를 비비만군, 비만군, 당뇨병군으로 각각 나누어 분석하였을 때 어느 군에서도 QUICKI가 정상혈당 고인슐린 클램프검사와 연관성이 없었다고 보고하여 다양한 인슐린 저항성의 양상을 하나의 일관된 지표로 나타낼 수 없음을 강조하였다<sup>24)</sup>. 이는 경도의 인슐린 저항성을 가진 환자에서는 HOMA<sub>(IR)</sub>나 QUICKI가 실제보다 낮거나 높게 측정되는 경향이 있기 때문일 것이다. 한편 Legro 등은 공

복 및 경구 당부하 검사 2시간의 포도당과 인슐린 농도로 G/I ratio를 계산하였을 때 공복 G/I ratio가 민감도 및 특이도가 높아 비만한 백인 PCOS 여성의 인슐린 저항성을 예측할 수 있는 가장 좋은 지표라고 하였고<sup>25)</sup> Ducluzeau 등도 비비만형 PCOS 환자에서 G/I ratio가 공복 인슐린 농도, HOMA, AUC glucose/AUC insulin ratio 등 다른 인슐린 감수성 지표들보다 M-value와 상관도가 높았다고 하였다<sup>26)</sup>. 그러나 Legro 등이 사용한 인슐린 저항성 기준인 ‘비만한 대조군의 10 percentile 미만’은 다른 연구들에 비해 엄격했기 때문에 G/I ratio를 인슐린 저항성이 없는 환자들에서 사용하기는 어렵다는 지적이 있고<sup>23)</sup> G/I ratio의 기준치가 인구집단에 따라 달라지므로 다양한 인종에서 인슐린 저항성을 제대로 반영할 수 없다는 보고들도 있다<sup>34,35)</sup>. Kauffman 등은 멕시코계 미국인 여성이 백인 여성보다 체질량지수가 높고 인슐린 저항성이 심하며 ROC curve에 의한 HOMA<sub>(IR)</sub>의 cut-off value는 높고 G/I ratio의 cut-off value는 낮아 인종에 따른 차이를 고려해야 함을 지적하였다<sup>32)</sup>. 타인종에 비해 한국인 PCOS 환자의 체질량지수와 비만의 빈도가 낮음을 고려하면 HOMA<sub>(IR)</sub>, QUICKI 또는 G/I ratio의 사용은 그 민감성에 한계가 있을 것으로 생각된다. 본 연구결과에서도 HOMA<sub>(IR)</sub> 및 QUICKI는 정상체중군에서, G/I ratio는 두 군 모두에서 M-value와 연관성이 없었다. 최근 Ciampelli 등이 백인 PCOS 여성에서 경구 당부하검사 동안의 인슐린 곡선하면적 (AUC insulin;  $[(V30 + V60 + V90) \times 2] + V0 + V120 \times 15$ , pmol/L)이 가장 선택력 있는 인슐린 저항성 검사라고 보고하였으나<sup>36)</sup> 본 연구대상의 경우 M-value와의 상관도가 정상체중군에서  $r = -0.34$  ( $P < 0.05$ )로 낮았고, 과체중 및 비만군은  $r = -0.08$  ( $P = ns$ )로 상관성이 없었다. 이에 비해 75-g 경구 당부하검사 후 3회 미만의 체혈로 인슐린 감수성을 측정할 수 있는 ISI<sub>(COMP)</sub>나 MCR<sub>est</sub>-OGTT 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT는 M-value와 연관성이 높다고 보고되어 있는데<sup>20,21)</sup> PCOS 환자에서는 아직 시도된 바 없다.

본 연구결과, 정상체중군과 과체중 및 비만군 모두에서 MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>가 M-value와 가장 상관도가 높아 정상혈당 고인슐린 클램프검사의 M-value를 대신할 수 있는 간단하면서도 유용한 지표들임을 알 수 있었다. 이는 공복 혈당이나 인슐린 농도만으로 인슐린 감수성을 측정하였을 때보다 경구 당부하검사를 이용하였을 때 M-value와의 상관도가 높았던 다른 여러 연구결과들과도 일치하며<sup>20,22)</sup> PCOS 환자에서 이들 지표를 비만도와 무관하게 인슐린 감수성을 측정하는 방법으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다. 결론적으로 본 연구를 통하여 한국인 PCOS 환자의 경구 당부하검사에 의한 인슐린 감수성 평가지표는 MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>와 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>가 가장 정확하고 유용함을 알 수 있었다.

## 요 약

**연구배경:** 다낭난소 증후군 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 진단을 받은 여성에서 인슐린 저항성이 동반된 경우 당뇨병의 위험도가 증가하며 인슐린 감수성의 평가는 이들에서 그 위험을 예측함에 도움이 될 것이다. 정상혈당 고인슐린 클램프검사는 인슐린 감수성을 측정하는 가장 정확한 방법이나 대규모 역학연구에서는 시행이 어렵다. 본 연구는 PCOS 환자에서 경구 당부하검사로 산출한 각종 인슐린 감수성 지표들 중 정상혈당 고인슐린 클램프의 M-value를 대신할 수 있는 간단하고 유용한 지표를 찾고자 시행되었다.

**방법:** 당뇨병이 없는 PCOS 환자 62명에서 정상혈당 고인슐린 클램프검사를 시행하여 포도당 이용율 (M-value)을 측정하였고 75 g 경구 당부하검사의 혈당과 인슐린 농도를 이용하여 Homeostasis model assessment [HOMA<sub>(IR)</sub>], quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), glucose to insulin ratio (G/I ratio), 인슐린 감수성 지표인 ISI<sub>(COMP)</sub>, 포도당 대사 청소율인 MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup> 및 인슐린 감수성 지표인 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1,2</sup>를 계산하였다. 경구당부하 검사에서 계산한 지표들과 M-value의 상관관계를 분석하였다.

**결과:** 정상체중군 (BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>, n = 37)에서 ISI<sub>(COMP)</sub> ( $r = 0.36$ ,  $P < 0.05$ ), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> ( $r = 0.49$ ,  $P < 0.01$ ), ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> ( $r = 0.50$ ,  $P < 0.01$ ), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> ( $r = 0.45$ ,  $P < 0.01$ ) 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> ( $r = 0.40$ ,  $P < 0.05$ )가 정상혈당 고인슐린 클램프검사에서 측정된 M-value와 유의한 상관관계가 있었고, 과체중 및 비만군 (BMI ≥ 23 kg/m<sup>2</sup>, n = 25)에서는 HOMA<sub>(IR)</sub> ( $r = -0.40$ ,  $P < 0.05$ ), QUICKI ( $r = 0.40$ ,  $P < 0.05$ ), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> ( $r = 0.76$ ,  $P < 0.001$ ), ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> ( $r = 0.63$ ,  $P < 0.001$ ), MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> ( $r = 0.58$ ,  $P < 0.01$ ) 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>2</sup> ( $r = 0.42$ ,  $P < 0.05$ )가 유의한 연관성이 있었다.

**결론:** PCOS 환자에서 MCR<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup> 및 ISI<sub>est</sub>-OGTT<sup>1</sup>가 비만도와 무관하게 경구 당부하검사로 인슐린 감수성을 측정할 수 있는 간단하면서도 정상혈당 고인슐린 클램프검사와 가장 상관도가 높은 유용한 지표들이었다.

## 참 고 문 헌

1. Dunaif A, Thomas A: Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 52:401-19, 2001
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin*

- Endocrinol Metab* 85:2434-38, 2000
3. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: *A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile.* *J Clin Endocrinol Metabol* 84: 4006-11, 1999
  4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A: *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome.* *Diabetes* 38:1165-74, 1989
  5. 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* 59:323-31, 1993
  6. Bach LA: *The insulin-like growth factor system: basic and clinical aspects.* *Aust N Z J Med* 29:355-61, 1999
  7. Lobo RA, Carmina E: *The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome.* *Ann Intern Med* 20;132:989-93, 2000
  8. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, 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* 86:1626-32, 2001
  9. Dahlgren E: *Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow up.* *Fertil Steril* 57:505-13, 1992
  10. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A: *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604, 1992
  11. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM: *Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp.* *J Clin Invest* 79:790-800, 1987
  12. Stumvoll M, Haferten VT, Fritche A, Gerich J: *Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times.* *Diabetes care* 24:796-797, 2001
  13. Harano Y, Hidaka H, Takatsuki K, Ohgaku S, Haneda M, Motoi S, Kawagoe K, Shigeta Y, Abe H: *Glucose, insulin, and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity in vivo.* *Metabolism* 27(Suppl 1):1449-52, 1978
  14. Jones CN, Pei D, Staris P, Polonsky KS, Chen YD, Reaven GM: *Alterations in the glucose-stimulated insulin secretory dose-response curve and in insulin clearance in nondiabetic insulin-resistant individuals.* *J Clin Endocrinol Metab* 82:1834-8, 1997
  15. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R: *Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* *Diabetologia* 28:412-9, 1985
  16. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: *Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans.* *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10, 2000
  17. Caro J: *Insulin resistance in obese and nonobese man.* *J Clin Endocrinol Metab* 73:691-5, 1991
  18. Abbasi F, Reaven GM: *Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans.* *Metabolism* 51:235-7, 2002
  19. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, Svacina S: *Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic euglycemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders.* *J Clin Endocrinol Metab* 89:135-41, 2004
  20. Matsuda M, DeFronzo RA: *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing.* *Diabetes care* 22:1462-70, 1999
  21. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Haferten TV, Renn W, Gerich J: *Use of oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity.* *Diabetes care* 23:295-301, 2000
  22. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ: *A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test.* *Diabetes care* 24:539-48, 2001
  23. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP: *Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls.* *Obstet Gynecol Surv Feb*;59:141-54, 2004

24. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G: *Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 89:1273-6, 2004
25. Legro RS, Finegood D, Dunaif A: *A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 83:2694-8, 1998
26. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, Pugeat M: *Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 88:3626-31, 2003
27. Rotterdam ESHRE/ASRAM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group: *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril* 81:19-25, 2004
28. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 237:E214-23, 1979
29. World Health organization: *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication: Report of a WHO consultation: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999*
30. *The Asia-Pacific perspective. Redefining obesity and its treatment. Available from <http://www.diabetes.com.au/downloads>, 2000*
31. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN: *Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 91:48-53, 2006
32. Ehrmann DA: *Polycystic ovary syndrome. New Eng J Med* 352:1223-36, 2005
33. Carmina E, Lovo RA: *Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril* 82:661-5, 2004
34. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD: *Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. Am J Obstet Gynecol* 187:1362-9, 2002
35. Quon MJ: *Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab* 86:4615-7, 2001
36. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, Lanzzone A: *Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. J Clin Endocrinol Metab* 90:1398-406, 2005