

한국인 다낭난소증후군 여성에서 Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ) 유전자다형성

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실, 산부인과학교실¹

오지영 · 이혜진 · 홍영선 · 성연아 · 정혜원¹

Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ) Polymorphism in Korean Women with Polycystic Ovary Syndrome

Jee-Young Oh, Hyejin Lee, Young Sun Hong, Yeon-Ah Sung, Hye Won Chung¹

Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Department of Obstetrics and Gynecology¹, School of Medicine, Ewha Womans University

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disease affecting 5~10% of women with reproductive age. Familial aggregation suggests the evidence supporting a genetic basis for PCOS. The mode of inheritance of PCOS is not yet clear, however, probably polygenic and might be related to insulin resistance. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ gene is a susceptible gene for the development of obesity and diabetes. In this study, we examined the frequency and genetic effect of PPAR- γ polymorphism on insulin resistance or hyperandrogenemia in Korean women with PCOS.

Methods: One-hundred twenty five Korean women with PCOS were evaluated for their metabolic and reproductive hormonal status. PPAR- γ polymorphism was analyzed.

Results: Genetic frequency of PPAR- γ was not significantly different between women with PCOS (n = 125) and those with regular menstrual cycles (n = 344). PCOS with Pro12Ala polymorphism had significantly higher levels of waist circumference and subcutaneous fat area compared with those with Pro12Pro genotype. They also had tendency of higher levels of fasting glucose concentration, body mass index (BMI) and visceral fat area. After BMI adjustment, this polymorphism was related to lower fasting insulin and higher insulin sensitivity index, and higher sex hormone binding globulin and lower free testosterone levels.

Conclusion: Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene might be associated with obesity. However, after BMI adjustment, it may have favorable effect on insulin resistance and hyperandrogenemia. Because this study has limitations to conclude the genetic causality, further study is needed to support these findings. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:480~487, 2007)

Key Words: Hyperandrogenemia, Insulin resistance, Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , Polycystic ovary syndrome

서 론

만성 무배란과 안드로겐 과다를 특징으로 하는 다낭난소 증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 가임여성의 5~10%가 이환되는 매우 흔한 질환이다^{1,2)}. PCOS는 희발월

경, 다모증, 여드름 등의 증세뿐 아니라, 비만, 내당능장애, 고혈압, 고지혈증 등 대사 이상을 동반하여 인슐린저항성이 중요한 병인으로 생각되고 있다.

PCOS의 높은 가족력은 이 질환이 유전적 소인이 있음을 시사한다^{3,4)}. 유전의 양상은 아직 확실하지 않으나 다유전자

접수일자: 2007년 10월 17일, 통과일자: 2007년 11월 23일, 책임저자: 오지영, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

* 본 연구는 한국학술진흥재단 신진교수연구지원(E00108)에 따라 이루어졌음.

이상에 의한 것으로 생각되며 여러 후보 유전자들이 연구되었다. 가능한 병인 후보 유전자로는 스테로이드 호르몬 생성을 조절하는 경로^{5,6)}, 성선자극호르몬의 작용을 조절하는 경로⁷⁾, 인슐린 신호전달체계 경로⁸⁻¹⁰⁾, 체중 조절 및 에너지 이용 경로¹¹⁾에 관여하는 유전자 등이 있다. 이 중 인슐린작용에 관여하는 유전자들은 PCOS에서 보이는 생식제이상과 대사이상을 함께 설명할 수 있다. 인슐린 작용에 관련되는 유전자로는 인슐린 유전자, 인슐린수용체 유전자, 인슐린수용체기질 유전자, calpain10 유전자 및 peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ 등이 대표적이다.

PPAR- γ 는 핵호르몬수용체 super family의 일원으로 주로 지방세포에서 발현되어 에너지 저장, 지방세포분화, 인슐린감수성 및 지단백 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다.

PPAR- γ 를 부호화하는 유전자는 염색체 3q25에 존재하며 PPAR- γ 1과 PPAR- γ 2의 두가지 동형이 존재한다. PPAR- γ 2 엑손2의 단일뉴클레오티드다형성은 12번 코돈의 proline을 alanine으로 치환시킨다. 이러한 Pro12Ala 다형성은 인슐린감수성의 증가, 체질량지수의 감소 및 제2형 당뇨병 위험을 감소시키는 것이 보고되고 있다^{12,13)}. 그러나 다른 연구에서는 Ala 동형이 체질량지수의 증가와 관련 있거나^{14,15)}, 당뇨병의 위험과 무관하다는 보고¹⁶⁾ 등 다양한 결과를 보이고 있다. 또한 PCOS에서는 Pro12Ala 유전자다형성이 인슐린저항성을 약화시킨다는 연구^{17,18)}와 상관없다는 보고^{19,20)} 등 다양한 결과를 보이고 있다.

이에 저자들은 한국인 PCOS 여성에서 PPAR- γ 의 유전자다형성을 분석하여 이들 유전자 이상이 인슐린저항성 및 PCOS의 표현형과 관련되는지를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

PCOS로 진단된 여성 125명과 정상 월경주기를 가진 건강한 여성 대조군 344명을 대상으로 하였다. PCOS의 진단은 2003년 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)에서 정한 진단기준에 따라 만성적인 무배란, 임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증, 초음파상 다낭난소 중 두 가지 이상을 만족하고 비전형적 선천성 부신과증식 등 기타 고안드로겐증의 다른 원인이 배제된 경우로 하였다²¹⁾. PCOS로 진단된 여성 중 3개월 이내에 경구용 피임제나 스테로이드 복용력이 있는 경우 약 중지 12주 후 검사를 하였다. 대조군은 환자의 연령과 체중을 일치시킨 21~35일의 정상 월경주기의 여성으로 당뇨병, 고혈압, 불임 등의 가족력이 없는 경우로 하였다. 모든 검사는 임상시험 위원회를 통과한 동의서에 동의한 후에 시행하였다.

2. 방법

1) 신체계측, 체지방 측정, 혈액검사

모든 대상자에서 가능한 가벼운 복장으로 신발을 벗은 상태에서 표준화된 신장 계측기와 체중계로 신장 및 체중을 측정하였다. 허리둘레는 마지막 늑골 하단과 배꼽 상방의 가장 짧은 둘레를 측정하였고, 엉덩이둘레는 엉덩이 돌출부의 가장 긴 둘레를 측정하였다. 혈압은 대상자를 5분 이상 충분히 안정시킨 후 두 차례 측정하여 평균값을 구하였다. 내장지방 및 피하지방 면적의 측정을 위해 대상자의 체대수준에서 전산화단층촬영(Somatom Sensation, Siemens)을 하여 Hounsfield number -150 unit에서 -50 unit에 속하는 부위를 합산하여 총 복부지방 면적으로 하고 복부와 배부의 복막을 경계로 안쪽 부위를 측정하여 내장지방 면적(visceral fat area, VFA)으로 하였다. 조모증은 Ferriman-Gallwey 방법으로 산출하였다²²⁾.

대조군은 초기 난포기에, 다낭난소증후군 환자는 임의로 선정된 날에 8시간 이상 금식한 후, 다음날 아침 공복상태에서 혈액을 채취하였다. 총 테스토스테론은 상품화된 키트를 사용하여 방사면역측정법으로 측정하였고(Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA), 성호르몬결합글로불린, 황체호르몬, 난포자극호르몬은 방사면역계수법으로 측정하였다(Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA). 유리 테스토스테론은 총 테스토스테론과 성호르몬결합글로불린, 알부민 농도를 이용하여 Kaufman의 공식으로 계산하였고 웹 사이트인 <http://www.issam.ch/freetesto.htm>을 이용하였다²³⁾.

내당능상태를 판정하기 위하여 75그램 경구당부하검사를 시행하였고, 정상혈당 고인슐린클램프를 통하여 인슐린감수성을 측정하였다²⁴⁾. 대상자는 검사 전 최소한 10시간 이상 금식 후 약 30분 정도 침대에서 안정을 취하고 오전 9시부터 검사를 시행하였다. 동맥화된 정맥혈의 채혈을 위하여 전박부정맥(antecubital vein)에 카테터를 넣고 70℃의 온열기를 전박부에 놓았다. 혈당 측정을 위하여 -20, -10, 0 분 및 5분부터 120분까지 매 5분마다 채혈하였다. 포도당과 인슐린을 정주하기 위하여 반대편의 전박부정맥에 카테터를 삽입하였다. 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, 그 이후부터는 매 5분마다 측정된 포도당 농도로부터 DeFronzo의 공식을 이용하여 결정하였다. 마지막 15분간의 포도당 정주속도(glucose infusion ratio)의 평균값을 계산하여 glucose disposal rate (M-value), 즉 인슐린감수성 지표로 이용하였다.

2) 유전자 분석

EDTA 용액이 포함된 용기를 사용하여 피검자로부터 채

혈한 혈액을 -20°C 냉동고에 보관하였다가 QIA amp Blood kit (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 게놈 DNA를 추출하였다. 이 DNA는 260 nm와 280 nm에서 흡광도 비율이 1.7~1.9로 순수하였다. 중합효소 연쇄반응을 위해 시발체(primer)를 아래와 같이 제작하였다.

foward primer: 5'-TCT GGG AGA TTC TCC TAT TGG C-3'

reverse primer: 5'-CTG GAA GAC AAC TAC AAG AG-3'

0.1 µg의 게놈 DNA를 각각의 10 nmol/mL 시발체, 5 mM/mL dNTP, 0.5 Units Taq polymerase (Promega, Madison, WI), 200 mM/mL Tris-HCl (pH8.3), 500 mM/mL KCl과 30 mM/mL MgCl₂를 20 µL의 PCR 혼합액에 첨가하여 94°C에서 2분간 변성시킨 후 94°C 1분간 denaturation, 56°C 1분간 annealing, 72°C 1분간 extension 하는 과정을 30회 반복, 72°C에서 7분간 연장하였다.

154 염기쌍의 중합효소 연쇄반응 산물을 제한 효소인 HhaI (New England Biolab.)로 반응시켜 분석하였다. 154 염기쌍만을 보이는 경우를 Pro12Pro 동형접합체로, 제한효소에 잘라져서 132 염기쌍과 20 염기쌍의 두 염기밴드가 보이면 Ala12Ala 동형접합체로, 이들 염기밴드가 모두 보이는 경우에는 Pro12Ala 이형접합체로 판독하였다.

3) 통계분석

통계분석은 SAS version 9.1 프로그램을 이용하였고, 측 정치는 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 두 군의 평균의 비 교는 students' t-test를 이용하였다. 유전자다형성의 분석 비

교는 교차분석을 사용하였다. 표본수가 9명으로 적은 경우, 비모수검정인 Mann-Whitney U test를 시행하였다. 두 군의 외생변수의 효과를 통제하기 위하여 공분산 분석을 사용하 였다. 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 대상자의 임상특성

PCOS 여성은 정상 월경주기의 여성에 비하여 허리둘레 (73.7 ± 11.4 vs. 67.7 ± 5.6 cm, P < 0.0001), 공복 혈당 (4.7 ± 0.5 vs. 4.2 ± 0.4 mmol/L, P < 0.0001), 당부하 2시 간후 혈당(6.6 ± 1.6 vs. 6.2 ± 1.1 mmol/L, P < 0.01), 공 복 인슐린(40.2 ± 47.4 vs. 15.0 ± 19.2 pmol/L, P < 0.0001), 총 테스토스테론(2.0 ± 0.9 vs. 1.3 ± 0.5 nmol/L, P < 0.0001), 유리 테스토스테론(0.03 ± 0.02 vs. 0.02 ± 0.01 nmol/L, P < 0.0001), 황체호르몬(12.7 ± 10.1 vs. 5.3 ± 5.9 IU/L, P < 0.05) 난포자극호르몬(5.4 ± 1.8 vs. 4.0 ± 1.8 IU/L, P < 0.05)가 유의하게 높았다. 혈압과 혈청 지질 농도는 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 고혈 압, 당뇨병, 심혈관질환 및 탈모증의 가족력은 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다(data not shown).

2. 유전자형의 분포

PPAR-γ 유전자다형성은 PCOS에서 Pro12Pro 92.8%, Pro12Ala 7.2%, 정상 월경주기 여성에서 Pro12Pro 89.8%,

Table 1. Clinical and biochemical characteristics in total subjects

	PCOS (n = 125)	Control (n = 344)	P value
Age (yr)	24.9 ± 5.1	25.1 ± 2.0	NS
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 4.3	22.1 ± 3.6	NS
Waist (cm)	73.7 ± 11.4	67.7 ± 5.6	< 0.0001
Systolic BP (mmHg)	118 ± 13	118 ± 10	NS
Diastolic BP (mmHg)	74 ± 10	78 ± 8	NS
Fasting glucose (mmol/L)	4.7 ± 0.5	4.2 ± 0.4	< 0.0001
Postload glucose (mmol/L)	6.6 ± 1.6	6.2 ± 1.1	< 0.01
Fasting insulin (pmol/L)	40.2 ± 47.4	15.0 ± 19.2	< 0.0001
Total cholesterol (mmol/L)	4.3 ± 1.1	4.3 ± 0.7	NS
TG (mmol/L)	0.9 ± 0.8	0.5 ± 0.4	NS
HDL cholesterol (mmol/L)	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.2	NS
Total testosterone (nmol/L)	2.0 ± 0.9	1.3 ± 0.5	< 0.0001
Free testosterone (nmol/L)	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	< 0.0001
SHBG (nmol/L)	51.8 ± 38.5	55.4 ± 25.8	NS
LH (IU/L)	12.7 ± 10.1	5.3 ± 5.9	0.01
FSH (IU/L)	5.4 ± 1.8	4.0 ± 1.8	0.03

Data are means ± SD. Because fasting insulin and TG showed slightly skewed deviation, analyses were performed by means of log transformed data. BMI, body mass; TG, triglycende; SHGB, sex hormone binding globulin; NS, not significant.

Pro12Ala 10.2%로 두 군 사이의 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

(268.5 \pm 97.8 vs. 180.3 \pm 99.4 cm², $P < 0.05$)이 높았다 (Table 3). 정상대조군에서 Pro12Ala 유전자다형성 유무에

3. 유전자형에 따른 대사지표의 비교

PPAR- γ 유전자형 중 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 PCOS 여성은 Pro12Pro 유전자형에 비하여 허리둘레(80.9 \pm 14.1 vs. 73.2 \pm 11.0 cm, $P < 0.05$), 공복 혈당(5.1 \pm 0.3 mmol/L vs. 4.8 \pm 0.4, $P = 0.09$), 내장지방면적(72.3 \pm 42.1 vs. 48.8 \pm 29.2 cm², $P = 0.05$) 및 피하지방면적

Table 2. Genetic frequency of PPAR- γ in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and control

	PCOS (n = 125)	Control (n = 344)
Pro12Pro	116 (92.8)	308 (89.8)
Pro12Ala	9 (7.2)	36 (10.2)

Data are n (%). Genotypic frequency is not significant.

Table 3. Clinical and biochemical characteristics according to PPAR- γ polymorphism in women with PCOS

	Pro12Pro (n = 116)	Pro12Ala (n = 9)	<i>P</i> value
Age (yr)	24.8 \pm 5.1	26.0 \pm 6.2	NS
BMI (kg/m ²)	22.5 \pm 4.2	25.0 \pm 4.4	0.08
Waist (cm)	73.2 \pm 11.0	80.9 \pm 14.1	0.04
Ferriman-Gallwey score	3.0 \pm 3.6	2.0 \pm 1.9	NS
Systolic BP (mmHg)	118 \pm 14	122 \pm 8	NS
Diastolic BP (mmHg)	74 \pm 10	74 \pm 9	NS
Fasting glucose (mmol/L)	4.8 \pm 0.4	5.1 \pm 0.3	0.09
Postload glucose (mmol/L)	6.6 \pm 1.6	7.3 \pm 1.8	NS
Fasting insulin (pmol/L)	40.2 \pm 47.4	39.6 \pm 46.8	NS
Total cholesterol (mmol/L)	4.2 \pm 1.1	4.7 \pm 1.4	NS
TG (mmol/L)	0.9 \pm 0.7	0.8 \pm 0.7	NS
HDL cholesterol (mmol/L)	1.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.2	NS
M value	4.6 \pm 1.9	4.5 \pm 2.6	NS
Total testosterone (nmol/L)	2.0 \pm 0.9	1.7 \pm 0.3	NS
Free testosterone (nmol/L)	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01	NS
SHBG (nmol/L)	52.1 \pm 39.7	47.9 \pm 18.2	NS
LH (IU/L)	13.1 \pm 10.3	7.4 \pm 3.6	NS
FSH (IU/L)	5.5 \pm 1.7	5.1 \pm 1.9	NS
Visceral fat area (cm ²)	48.8 \pm 29.2	72.3 \pm 42.1	0.05
Subcutaneous fat area (cm ²)	180.3 \pm 99.4	268.5 \pm 97.8	0.03
Visceral to subcutaneous ratio	0.29 \pm 0.13	0.25 \pm 0.17	NS

Data are means \pm SD. These analyses were performed by Mann-Whitney U-test. BMI, body mass; TG, triglycende; SHGB, sex hormone binding globulin; NS, not significant.

Table 4. BMI-adjusted insulin sensitivity and reproductive hormone levels according to PPAR- γ polymorphism in women with PCOS

	Pro12Pro (n = 116)	Pro12Ala (n = 9)	<i>P</i> value
Fasting insulin (pmol/L)	41.4 \pm 3.6	19.8 \pm 13.2	< 0.0001
M value	4.5 \pm 0.2	5.3 \pm 0.5	< 0.0001
Total testosterone (nmol/L)	2.0 \pm 0.1	1.7 \pm 0.3	NS
Free testosterone (nmol/L)	0.03 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.0005
SHBG (nmol/L)	51.4 \pm 3.3	56.7 \pm 11.9	< 0.0001
LH (IU/L)	12.9 \pm 1.0	10.4 \pm 3.6	0.0002
FSH (IU/L)	5.4 \pm 0.2	5.3 \pm 0.7	NS

Data are means \pm SE. SHBG, sex hormone binding globulin; NS, not significant.

따른 각종 대사지표 및 호르몬지표는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다(data not shown).

PCOS 여성에서 체질량지수를 보정한 후에는 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 Pro12Pro 유전자형을 가진 경우에 비해 공복 인슐린농도가 유의하게 낮고(19.8 ± 13.2 vs. 41.4 ± 3.6 pmol/L, $P < 0.0001$), M value가 유의하게 높았으며(5.3 ± 0.5 vs. 4.5 ± 0.2 , $P < 0.0001$), 유리 테스토스테론(0.02 ± 0.01 vs. 0.03 ± 0.01 nmol/L, $P < 0.001$)과 황체호르몬 농도(10.4 ± 3.6 vs. 12.9 ± 1.0 U/L, $P < 0.001$)는 유의하게 낮고, SHBG 농도는 유의하게 높았다(56.7 ± 11.9 vs. 51.4 ± 3.3 mmol/L, $P < 0.0001$) (Table 4).

고 찰

본 연구 결과 한국인 PCOS 여성에서 PPAR- γ 유전자다형성은 정상 월경주기 여성과 비교하였을 때, 유전자형의 분포에 유의한 차이가 없고 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도가 7~10%로 비교적 낮은 빈도를 보였다. PCOS 여성 중 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 허리둘레가 유의하게 증가되어있고 피하지방면적이 유의하게 높아, 본 연구 결과 PCOS에서 이 유전자다형성은 비만과 관련될 것으로 생각된다. 비록 체질량지수와 내장지방면적 및 공복 혈당 농도는 통계적 유의성은 없었으나 P 값이 0.05에서 0.09로 경계성에 있었으며, 이는 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 PCOS의 수가 9명임을 감안할 때 의미가 있을 것이다. Pro12Ala 유전자다형성의 경우 비록 그 수가 적으나 유의하게 비만하였고 이에 비하여 인슐린저항성이나 고안드로겐혈증에는 유의한 차이가 없었다. 이는 비만에 의하여 인슐린감수성이나 안드로겐 수치가 유의한 차이가 없을 가능성을 완전히 배제할 수 없어 저자들은 비만의 효과를 배제하고 대사 지표를 다시 비교하였다. 그 결과 체질량지수를 보정한 후에는 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 PCOS에서 오히려 유리 테스토스테론이 낮고 성호르몬결합글로불린 농도가 높으며, 공복 인슐린농도가 낮고 인슐린감수성 지표가 좋아 인슐린저항성 및 고안드로겐혈증에 대한 보호 효과가 있는 것으로 생각된다. 그러나 Pro12Ala 유전자다형성의 수가 적으므로 이것이 이 유전자다형성의 대사적 특징인지 혹은 우연한 결과인지 알 수는 없다.

PCOS 여성을 체질량지수 23 kg/m^2 를 기준으로 정상체중군과 과체중 및 비만군으로 나누어 비만도에 따라 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 인슐린감수성과 안드로겐 수치를 비교하였을 때는 과체중 및 비만한 PCOS가 6명, 정상체중이 3명으로 그 수가 매우 낮아 통계적 의미는 없었다(data not shown). 따라서 향후에는 보다 많은 대상자에서 Pro12Ala 유전자다형성이 비만도에 따라 인슐린저항성이나

고안드로겐혈증에 대하여 어떠한 효과를 보이는지 추후 연구가 필요하겠다. 또한 정상체중군, 과체중 및 비만한 정상대조군에서 이 유전자다형성의 효과를 비교하는 것도 필요할 것이다.

PPAR- γ 유전자다형성은 제2형 당뇨병이나 비만과 같은 인슐린저항성을 보이는 여러 질환 상태의 병인 중 하나로 연구되어왔다. 이 중 가장 많이 연구 보고된 Pro12Ala 유전자다형성의 Ala 유전자형 존재 시 인슐린감수성이 증가하고 체질량지수가 낮아 인슐린저항성에 대한 좋은 효과가 있다는 보고가 있는 반면^{12,13}, 높은 체질량지수와 관련되거나 제2형 당뇨병과 무관하다는 보고도 있어 다양한 결과를 보이고 있다¹⁴⁻¹⁶. 이 유전자다형성은 제2형 당뇨병이나 비만 외에 PCOS에서의 인슐린저항성과도 관련될 것으로 생각된다. PCOS를 대상으로 한 연구에서는 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도가 정상대조군에 비해 낮고 인슐린감수성이 좋아, 인슐린저항성 혹은 제2형 당뇨병 발생에 보호적인 효과를 가질 것으로 보고되고 있다. Yilmaz 등은 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도수는 PCOS 여성에서 정상대조군에 비해 유의하게 낮았으며(15% vs. 22%, $P < 0.05$), Pro12Ala 유전자다형성을 가진 PCOS의 직계가족이 Pro12Pro 유전자형을 가진 경우에 비하여 체질량지수는 유의한 차이 없이 인슐린감수성이 좋은 결과를 보여주었다²⁵. 반면 Tok 등은 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 PCOS나 정상대조군 모두 Pro12Pro 형에 비하여 비만하지만 인슐린저항성이나 내당능장애가 유의하게 적었고 성호르몬의 유의한 차이는 없어, PCOS와 Pro12Ala 유전자다형성 간의 직접적인 인과관계는 없을 것이라고 하였다²⁶.

PCOS에서 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도는 보고마다 매우 다양한 결과를 보이고 있는데, 아프리카계 미국인 1%, 스페인계 미국인에서는 15%였으며¹⁷, 유럽인에서는 5~13%였다^{20,25,26}. 반면 정상대조군의 경우는 인종적 차이가 크지 않아 대략 14%의 분포를 보인다고 한다. 본 연구 결과 PCOS여성에서 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도는 7.2%로 다른 인종에 비해 낮은 편이고 정상대조군의 10.2%와 비교하였을 때 유의한 차이는 없는 것으로 보아 우리나라 PCOS의 병인과 관련된 주된 유전자이상은 아닐 것으로 생각된다. 그러나 대부분 PCOS에서 정상대조군에 비해 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도가 낮은 보고들이 대부분이지만 반대의 경우도 보고되고 있어 이 유전자형이 반드시 PCOS의 보호적 효과를 가진다고 결론지을 수는 없으며 인종에 따라 다를 것으로 생각된다.

PPAR- γ 는 지방세포의 분화뿐 아니라 염증반응을 조절함으로써 대사적 항상성을 유지하고, 시상하부-뇌하수체-생식샘 축을 통해 생식기능을 조절하는 것으로 잘 알려져 있다^{27,28}. 또한, 일부 연구에 따르면 Pro12Ala 유전자다형성은 PCOS에서 여러 가지 아디포시토키인 즉 아디포넥틴, 렘

틴, 그렐린 농도와 관련이 없음을 보고하였다^{20,29}). 이번 연구에서는 아디포시토키인을 측정하지는 않았으나 추후 이들 물질을 측정하여 PCOS에서 Pro12Ala 유전자다형성과 아디포시토키인 혹은 hsCRP 등의 염증물질과의 관련성을 살펴볼 계획이다.

이 연구의 제한점은 우선 Pro12Ala 유전자다형성의 빈도가 다른 보고들에 비하여 매우 낮아 이에 따른 대사지표의 차이점에 대한 통계분석에 한계가 있다는 점이다. 이는 고유한 인종적 특성일 수도 있으나 본 대상군이 가지고 있는 특성일 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 또한 다른 연구와는 반대로 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 비만하였으나 그 수가 매우 적어 이것이 이 유전자다형성의 대사적 특성인지 우연한 결과인지를 알 수 없다. 이러한 한계는 향후 보다 많은 수를 대상으로 유전자다형성의 빈도와 그 대사적 특성을 분석함으로써 해결해야 할 것이다.

결론적으로 본 연구 결과 PCOS 여성에서 PPAR- γ 유전자다형성 중 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 경우 정상대조군과 비교하였을 때 인슐린저항성이나 성호르몬농도는 유의한 차이가 없었으며, 체질량지수, 허리둘레, 내장지방 및 피하지방면적이 높아 전반적인 비만과만 관련이 있었다. 그러나 체질량지수를 보정한 후 이 유전자다형성을 가진 PCOS 여성은 유의하게 공복 인슐린농도가 낮고 인슐린감수성 지표가 높으며 유리 안드로겐농도가 낮고 성호르몬결합글로불린 농도가 높았다. 그러므로 PCOS에서 Pro12Ala 유전자다형성은 비만의 효과를 배제하였을 때 인슐린저항성과 고안드로겐혈증에 대한 보호효과를 가질 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 다낭난소증후군(polycystic ovary syndrome, PCOS)은 가임기 여성의 5~10%를 차지하는 비교적 흔한 질환으로, 높은 가족력은 이 질환이 유전적 소인이 있음을 시사한다. 현재까지 PCOS의 유전방식은 명확하지 않으나 다유전자 이상에 의하며 인슐린저항성과 관련된 것으로 생각된다. PPAR- γ 유전자다형성은 비만 및 당뇨병과 관련된 유전자로 잘 알려져 있으며, 본 연구에서는 다낭난소증후군에서 이 유전자다형성이 인슐린저항성이나 고안드로겐혈증과 관련성이 있는지 알아보기로 하였다.

방법: 125명의 PCOS 여성과 344명의 정상월경주기를 가지는 여성에서 성호르몬과 대사 지표를 측정하고 PPAR- γ 유전자다형성을 분석하였다.

결과: PPAR- γ 유전자다형성의 빈도는 PCOS와 정상월경주기 여성에서 유의한 차이가 없었다. PPAR- γ 유전자 중 Pro12Ala 유전자다형성을 가진 PCOS 여성은 Pro12Pro 유전자형에 비해 허리둘레와 피하지방면적이 유의하게 높았다. 체질량지수와 내장지방면적 및 공복 혈당 농도는

Pro12Ala 유전자형에서 높은 경향을 보였다. 그러나 체질량지수를 보정한 후에는 Pro12Ala 유전자다형성이 공복 인슐린 농도가 낮고 인슐린감수성 지표가 높았으며, 유리 안드로겐 농도는 낮고 성호르몬결합글로불린 농도는 높았다.

결론: PPAR- γ 유전자 중 Pro12Ala 유전자다형성은 비만과 관련된 가능성이 있으며, 비만의 효과를 배제한 후 이 유전자형은 인슐린저항성 및 고안드로겐혈증에 대한 보호효과가 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Carmina E, Lobo RA: *Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab* 84:1897-9, 1999
2. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR: *Current issues in endocrinology and metabolism: polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell, 1992*
3. Legro RS: *The genetics of polycystic ovary syndrome. Am J Med* 98:9S-16S, 1995
4. Givens JR: *Familial polycystic ovarian disease. Endocrinol Metabol Clin North Am* 17:771-83, 1988
5. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R: *Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Hum Mol Genet* 6:397-402, 1997
6. Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R: *Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum Mol Genet* 3:1873-6, 1994
7. Franks S: *Polycystic ovary syndrome. N Eng J Med* 333:853-61, 1995
8. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T: *Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes* 41: 1257-66, 1992
9. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z: *Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Invest* 96:801-10, 1995
10. Ciaraldi TP, el_Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS: *Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin*

- Endocrinol Metab* 75:577-83, 1992
11. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S: *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol* 36:105-11, 1992
 12. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlamajaki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Lakkso M, Fujimoto W, Auwerx JA: *A Pro12Ala substitution in PPAR-γ2 is associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet* 20:284-7, 1998
 13. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannermark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C: *The common PPAR-γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nat Genet* 26:76-80, 2000
 14. Lei H, Chen M, Yang W, Chiu M, Chen M, Tai T, Chuang L: *Peroxisome proliferator-activated receptor PPAR-γ2 Pro12Ala gene variant is strongly associated with larger body mass in the Taiwanese. Metabolism* 49:1267-70, 2000
 15. valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamaki J, Rissanen A, Deeb S, Auwerx J, Unsitupa M, Laakso M: *Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene are associated with severe overweight among obese women. J Clin endocrinol Metab* 84:3708-12, 1999
 16. Mancini F, Vaccaro O, Sabatino L, Tufano A, Rivellese A, Riccardi G, Colantuoni V: *Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 is not associated with type 2 diabetes. Diabetes* 48:1466-8, 1999
 17. Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrman DA: *Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro12Ala polymorphism in the PPARγ gene. J Clin Endocrinol Metab* 87:772-5, 2002
 18. San Millian JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF: *Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity* 89:2640-6, 2004
 19. Orio F Jr, Matarese G, Di Biase S, Palomba S, Labella D, Sana V, Savastano S, Zullo F, Colao A, Lombardi G: *Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-γ polymorphisms in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 88:887-92, 2003
 20. Orio F Jr, Palomba S, Casella T, Di Biase S, Labella D, Russo T, Savastano S, Zullo F, Colao A, Vettor R: *Lack of an association between peroxisome proliferator-activated receptor-γ gene Pro12Ala polymorphism and adiponectin levels in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 89:5110-5, 2004
 21. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group: *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod* 19:41-7, 2004
 22. Zawadeski JK & Dunaif A: *Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. In: Dunaif A ed. PCOS. pp377-84, Boston, Blackwell Scientific, 1992*
 23. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM: *A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol Metab* 84:3666-72, 1999
 24. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R: *Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol* 237:E214, 1979
 25. Yilmaz M, Ergun MA, Karakoc A, Yurtcu E, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M: *Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in first-degree relatives of subjects with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol* 21:206-10, 2005
 26. Tok EC, Aktas A, Ertunc D, Erdal EM, Dilek S: *Evaluation of glucose metabolism and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome on the basis of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-γ2 Pro12Ala genotype. Hum Reprod* 20:1590-5, 2005
 27. Debril MB, Renaud JP, Fajas L, Auwerx J: *The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. J Mol Med*, 2001
 28. Komar CM, Braissant O, Wahli W, Curry TE Jr: *Expression and localization of PPARs in the rat ovary during follicular development and the periovulatory period. Endocrinol*, 2001
 29. Hahn S, Fingerhut A, Khomtsiv L, Tan S, Quadbeck S, Herrmann BL, Knebel B, Muller-Wieland D, Mann K: *The peroxisome proliferator-activated receptor -γ Pro12Ala polymorphism is associated with a lower*

오지영 외 4인 : 한국인 다낭난소증후군 여성에서 Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ (PPAR γ) 유전자다형성

*hirsutism sore and increased insulin sensitivity in
women with polycystic ovary syndrome. Clin*

Endocrinol 62:573-9, 2005