

원저

호르몬 피임제가 체중과 대사지표에 미치는 영향: 비호르몬 피임법, 위약, 혹은 무중재를 대조군으로 포함한 무작위 대조군 연구들에 대한 메타분석

서유빈^{1,*}, 허연^{2,*}, 강지현^{3,†}, 김경곤^{4,†}

¹원광대학교 산본병원 가정의학과, ²울지대학교 의과대학 의정부울지대학교병원 가정의학교실, ³건양대학교 의과대학 건양대병원 가정의학과, ⁴가천대학교 의과대학 가천대 길병원 가정의학과

The Effects of Hormonal Contraceptives on Body Weight and Metabolic Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Non-Hormonal Methods, Placebo, or No Intervention as Controls

Yoo-Bin Seo^{1,*}, Youn Huh^{2,*}, Jee-Hyun Kang^{3,†}, Kyung-Kon Kim^{4,†}

¹Department of Family Medicine, Wonkwang University Sanbon Hospital, Gunpo, ²Department of Family Medicine, Uijeongbu Eulji Medical Center, Eulji University, Uijeongbu, ³Department of Family Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, Daejeon, ⁴Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Background: This meta-analysis evaluated the effects of hormonal contraceptives on body weight using randomized controlled trials (RCTs) that included non-hormonal control groups such as copper intrauterine devices (IUDs), condoms, placebo, or no contraception.

Methods: We systematically searched electronic databases for RCTs involving premenopausal women that reported at least one primary outcome (body weight or body mass index [BMI]). Secondary outcomes included waist circumference, body composition, blood pressure, and glucose, insulin, and lipid profiles.

Results: Seven RCTs involving 9,331 premenopausal women were included. Interventions included oral contraceptives, depot injections, subdermal implants, and hormonal IUDs, with follow-up durations ranging from 6 to 18 months. Hormonal contraceptives were associated with a small but statistically significant increase in weight (weighted mean difference [WMD], 0.07; 95% confidence interval [CI], 0.02 to 0.12). Greater weight gain was observed with non-oral methods (WMD, 0.08; 95% CI, 0.03 to 0.12) and at time points >12 months (WMD, 0.08 kg; 95% CI, 0.02 to 0.14). The BMI also increased slightly (WMD: 0.07; 95% CI, 0.01 to 0.14). In observations >12 months, a significant increase in BMI was noted (WMD, 0.08; 95% CI, 0.01 to 0.16), although no significant difference was found by route of administration. No significant changes were observed in waist circumference, body fat, blood pressure, glucose or insulin levels. A small reduction in total cholesterol was observed (WMD, -0.36; 95% CI, -0.70 to -0.02), while other lipid markers remained stable.

Conclusion: Hormonal contraceptives may cause slight increases in body weight and BMI, particularly with long-term or non-oral use. These findings should be interpreted with cautiously due to limited data quality.

Keywords: Contraceptive agents, Hormonal, Body weight, Body composition, Premenopause

Received May 18, 2025

Revised May 29, 2025

Accepted June 12, 2025

*Both authors contributed equally to this work as first authors.

†Both authors contributed equally to this work as corresponding authors.

Corresponding author

Kyung-Kon Kim

Department of Family Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 38-13 Dokjeom-ro, 3beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21665, Korea

Tel: +82-32-458-2778

E-mail: zaduplum@aim.com

Jee-Hyun Kang

Department of Family Medicine, Konyang University Hospital, Konyang University College of Medicine, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 35365, Korea

Tel: +82-42-612-2157

E-mail: jeehyunkang@yahoo.co.kr



서론

호르몬 피임제는 원치 않는 임신을 예방하는 데 있어서 매우 효과적이며, 다낭성 난소 증후군의 치료에도 널리 사용되고 있다. 그러나 이러한 호르몬 피임제의 유용성에도 불구하고, 일부 여성들은 부작용에 대한 우려로 인해 호르몬 피임제 사용을 주저하는 경향이 있다. 특히 체중 증가에 대한 염려는 경구용 피임제 사용을 기피하는 주요한 이유 중 하나로 지적되어 왔다.

그동안 호르몬 피임제와 체중 혹은 체지방 증가 사이의 연관성에 대해 여러 연구가 수행되어 왔지만, 그 결과는 일관되지 않다. 어떤 연구¹에서는 유의미한 체중 변화가 없다고 보고한 반면, 다른 연구²에서는 체지방 증가 가능성을 시사하고 있다. 이러한 불확실성은 여전히 피임 방식의 선택에 있어 중요한 결정도로 작용하고 있다.

호르몬 피임제가 체중에 미치는 영향에 대해서 고려해야 할 또다른 점은 호르몬 피임제의 영향을 모두 하나로 포괄하여 결론을 내릴 문제가 아니라는 것이다. 피임제를 구성하고 있는 성분에 따라 상이한 결과가 나타나는지, 경구용과 비경구용 사이에 차이가 있는지, 그리고 투여 기간에 따른 차이가 있는지도 고려해야 할 필요가 있다. 하지만 이런 문제들에 대해 아직까지 충분한 증거는 부족한 상태이다.

이에 본 연구에서는 호르몬 피임제가 체중 변화에 미치는 영향을 보다 명확히 규명하기 위해, 대조군이 명확하게 설정된 무작위 대조군 연구들만을 선별하여 메타분석을 실시하고자 하였다. 대조군으로는 체중에 영향을 미치지 않을 것으로 판단되는 비호르몬 피임법인 구리 자궁 내장치(intrauterine device)나 남성 콘돔을 사용한 경우, 피임제를 투여하지 않거나 위약을 투여한 연구만을 분석 대상으로 포함하였고, 결과 변수에 체중이나 체질량지수 중 하나라도 포함한 연구만을 대상으로 메타분석을 시행하고자 했다.

방법

본 연구는 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 그룹의 체계적 문헌고찰 보고지침을 준수하여 수행되었다.³

1. 문헌 검색 및 선정

PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 전자 데이터베이스를 이용하여 “호르몬 피임제는 폐경 전 여성에서 피임제를 투여하는 경우, 위약, 구리 자궁내 장치, 남성 콘돔에 비해 체중 혹은 체질량지수에 영향을 주는가?”라는 질문에 답을 하기 위해 2023년 9월까지 출판된 문헌을 체계적으로 검색하였

으며, 마지막 검색일은 2023년 10월 2일이었다. 이후, 투고 과정 중 문헌 검색의 최신성을 확보하고자 동일한 검색 전략을 이용하여 2025년 5월 PubMed, Embase, Cochrane CENTRAL에서 2023년 10월 이후의 문헌을 추가 검색하였으나, 본 연구의 선정 기준에 부합하는 새로운 무작위 대조군 연구는 확인되지 않았다. 검색에 사용된 피임제와 관련한 중심단어는 “Contraceptive Agents”, “Gonadal Steroid Hormones”, “Progestins”, “Progesterone”, “Levonorgestrel”, “Desogestrel”, “Norethindrone”, “Drospirenone”, “Cyproterone Acetate”, “Etonogestrel”였다. 각 전자 데이터베이스에서 사용한 자세한 검색식은 표 S1에 기술하였다.

본 연구에서는 피임제 사용이 체중, 체성분, 대사 지표에 미치는 영향을 평가하기 위해, 치료군은 피임제를 중재로 한 군으로 설정하고, 대조군은 위약, 비호르몬 중재, 또는 무중재군으로 설정하였다. 본 메타분석을 위한 문헌들은 다음의 선정 기준에 따라 선택하였다: 1) 연구 설계가 무작위 대조군 연구일 것, 2) 연구 대상이 폐경 전 여성일 것, 3) 중재로 호르몬 피임제를 사용할 것, 4) 대조군이 위약 또는 비호르몬 중재를 받았거나, 중재를 받지 않은 경우일 것, 5) 결과 변수로 신체 계측 지표 혹은 체성분 지표를 포함할 것, 6) 영어로 작성된 원저 논문일 것. 또한, 다음과 같은 연구는 제외하였다. 1) 무작위 배정이 없는 연구, 2) 대조군이 없는 연구, 3) 관심있는 결과 변수가 보고되지 않은 연구, 4) 연구 기간이 12주 미만인 연구, 5) 산포(dispersion) 지표를 제공하지 않은 연구, 6) 암 또는 갑상선기능이상 환자가 포함된 연구.

검색된 문헌은 상기 기준에 따라 3인의 독립적인 연구자에 의해 선정되었고 연구자 간 의견이 불일치할 경우 충분한 논의를 거쳐 의견이 일치된 자료를 사용하였다.

2. 자료 추출

총 네 명의 연구자가 문헌을 분담하여 모든 논문에 대해 검토하고 자료를 추출하였다. 수집된 자료는 목표 변수들의 중재 전 기저 데이터와 중재 후 값, 혹은 중재 전후의 변화량을 포함하였으며, 목표 변수는 체중(kg), 체질량지수(body mass index, BMI; kg/m²), 허리둘레(cm), 총체지방량(kg), 수축기 및 이완기 혈압(mmHg), 그리고 혈당(mg/dL, mmol/L), 인슐린(uU/mL), 총콜레스테롤(mg/dL, mmol/L), 중성지방(triglyceride; mg/dL, mmol/L), 고밀도지단백콜레스테롤(HDL-C; mg/dL, mmol/L), 저밀도지단백콜레스테롤(LDL-C; mg/dL, mmol/L)의 혈중 농도였다. 이들 목표 변수 중 주요 결과지표는 체중 및 체질량지수였으며, 이차 결과는 허리둘레, 총지방량, 혈압, 혈당 관련 지표, 혈중 지질지표를 포함한 대사지표였다.

목표 변수들 외에도, 제1저자의 성과 이름의 약자, 출판년도, 대조군과 중재군의 중재 방법, 연구 시작 시점의 참가자 수, 각 평가 시점의

참가자 수, 참가자의 특징이 추가적으로 수집되었다. 이질성 원인을 탐색하기 위한 하위군 분석(subgroup analysis)을 위해 평가 시점은 12개월을 기준으로 12개월 이하와 12개월 초과로 구분하였고, 피임제의 투여 경로는 경구와 비경구로 구분하였다.

3. 비뚤림 위험 평가 및 근거의 확신도 평가

무작위 대조 임상연구(randomized controlled trials)의 비뚤림 위험(risk of bias)은 Cochrane의 Risk of Bias 2.0 (RoB 2) 도구를 이용하여 평가하였다.⁴ 이 도구는 다음의 5개 영역으로 구성되어 있다: 1) 무작위 배정 과정에서 발생하는 비뚤림, 2) 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤림, 3) 중재결과 자료의 결측으로 인한 비뚤림, 4) 중재결과 측정의 비뚤림, 5) 보고된 연구 결과 선택의 비뚤림. 각 영역에 대한 판단은 Cochrane 권고에 따라 '1) 낮은 위험', '2) 일부 우려', '3) 높은 위험' 중 하나로 분류하였다. 네 명의 평가자가 각각 독립적으로 평가를 수행하였으며, 의견 불일치가 있는 경우에는 토의를 통해 합의하거나, 필요시 제3의 평가자가 중재하였다. 전반적인 비뚤림 위험 수준은 다음 기준에 따라 결정하였다: 모든 영역에서 '1) 낮은 위험'으로 평가된 경우는 전반적 비뚤림 위험이 낮음으로 간주하였고, 하나 이상의 영역에서 '2) 일부 우려' 또는 '3) 높은 위험'이 있는 경우에는 전반적 비뚤림 위험이 중간 또는 높음으로 평가하였다.

본 연구에서는 메타분석 결과에 대한 근거의 확신도를 평가하기 위해 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근법을 사용하였다.⁵ GRADE는 다음의 다섯 가지 기준을 바탕으로 근거 수준을 평가한다: 1) 비뚤림 위험(risk of bias), 2) 비일관성(inconsistency), 3) 비정밀성(imprecision), 4) 비직접성(indirectness), 5) 출판 비뚤림 가능성(publication bias). 각 결과에 대해 이들 기준을 바탕으로 근거의 수준을 높음(high), 중간(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)으로 분류하였다. 확신도 평가는 네 명의 연구자가 독립적으로 수행하였으며, 평가자 간의 의견 불일치가 있는 경우에는 충분한 토의를 거쳐 합의하였다. GRADE 평가를 위한 도구의 수정을 가하지 않았으며, 자동화 평가 도구는 사용하지 않았다. 또한, 평가 결과는 GRADE 표 형식(summary of findings table)으로 제시하였다. 각 근거 수준 판단에 있어, 효과 추정치의 정밀도 판단을 위해 신뢰구간의 폭과 총 대상자 수 등을 기준으로 하였으며, 사소하거나 중등도, 큰 효과 크기의 범위는 표준화 평균 차이(standardized mean difference, SMD) 0.2, 0.5, 0.8을 기준으로 참고하였다.⁶

4. 개별 연구 결과와 가중 평균 차이(weighted mean differences, WMD)의 제시

포함된 연구들의 개별 표준화 평균 차이와 통합 효과 크기(가중 평균 차이, WMD)는 숲 그림(forest plot)을 사용하여 시각적으로 제시하였다. 대상자와 사용한 피임 방법들을 고려하여 연구 간 이질성이 상당할 것으로 예상되었기 때문에, 본 메타분석에서 가중 평균 차이는 전반적으로 랜덤효과모형(random-effects model) 하에서 역분산법(inverse variance method)을 사용하여 산출하였다. 통합 효과 크기를 계산하는 과정에서 소규모 표본에서 발생하는 효과 크기의 편향은 Hedges' g 를 사용하여 보정하였다. 또한, 근거의 확실성을 평가하기 위해 비표준화 평균 차이(unstandardized MD) 및 그에 따른 WMD도 동일한 모형으로 산출하였다(표 S2).

한 연구에서 대조군을 제외하고 2개 이상의 다중 치료군에 대해서 시험을 시행한 경우에는, 대조군에 참여한 대상자의 수를 각 치료군에 참여한 대상자 수들에 비례하여 나누어서 배정함으로써, 대조군의 효과가 중복되어 가중 평균 차이에 영향을 미치지 않도록 하였다. 한 연구에서 치료 기간 중 여러차례 목표 변수를 관찰한 경우에는 관찰된 모든 결과값을 감안하여 분석하였는데, 전체적인 효과 크기는 연구의 가장 마지막 시점에서 관찰된 결과값을 이용하여 계산하였고, 관찰시점에 따른 하위군 분석에서는 12개월을 기준으로 12개월 이하와 초과 두 군으로 나누었으며, 12개월 이하는 치료 시작 이후 12개월 시점, 혹은 12개월 이전 중 12개월에 가장 근접하는 시기에 측정된 결과값을 이용하였으며, 12개월 초과 경우에는 12개월 이후에 측정된 가장 마지막 시점에 측정된 결과값을 이용하여 계산하였다.

메타분석의 이질성(heterogeneity)은 τ^2 및 카이제곱 통계량(χ^2)을 통해 측정하였고, 본 연구에서는 I^2 통계량을 이용하여 이질성의 정도를 추정하였다. τ^2 의 계산에는 DerSimonian-Laird 추정량을 이용하여 계산하였으며, DerSimonian과 Laird가 제안한 방법에 따라 표준 정규분포의 분위수(standard normal quantile)를 기반으로 통합 효과 크기와 그 신뢰구간을 추정하였다. I^2 는 효과 크기 추정값 간의 변동 중 우연이 아닌 이질성에 기인한 비율을 백분율로 나타낸 것이다.

모든 메타분석은 R 4.4.1 버전(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)과 meta 패키지 8.0-2 버전을 이용하여 수행하였다.

5. 민감도 분석(sensitivity analysis)

이질성이 높은 전체 효과 크기에 대한 이상치의 영향을 평가하기 위해, 이질성에 대한 I^2 값이 50% 이상일 경우 leave-one-out 방법을 이용한 민감도 분석을 수행하기로 하였다. 하위 분석은 피임제 투여경

로(경구와 비경구) 및 관찰시점(12개월 이하와 12개월 초과)에 따라 사전 계획되어 수행되었다. 하위 분석은 연구 차원의 그룹 간 비교를 기반으로 하였으며, 개별 연구 내 비교는 수행하지 않았다. 하위군 간 효과 차이에 대한 통계적 상호작용 검정을 위해, 치료군의 대상자 수 및 연구기간을 독립변수로 한 메타회귀분석을 시행하였다.

결 과

1. 검색 결과 및 선정된 연구의 일반적 특성

체계적 문헌 검색 결과 총 9,452편의 논문이 검색되었으며, 이 중 2,152편은 중복으로 제거되었고 언어, 출판일, 출판유형 필터를 적용하여 추가로 5,153편이 제외되었다. 남은 2,158편에 대해 세 명의 연구자가 독립적으로 초록을 검토하였고, 이 중 45편이 전체 본문(full-text) 검토 대상에 선정되었으며, 무작위 배정이 없는 연구 9편, 결과 변수가 관심 주제와 일치하지 않는 연구 25편, 연구 기간이 12주 미만

인 연구 1편, 산포 지표가 없는 연구 2편을 제외 후 최종적으로 7편의 연구가 메타분석에 포함되었다(그림 1).⁷⁻¹³

포함된 연구들은 다양한 호르몬 피임제(경구피임제, 자궁내 장치, 피하임식형, 주사제 등)를 대상으로 하였으며, 총 9,331명의 폐경 전 여성이 참여하였다. 연구의 중재 기간은 6개월에서 18개월까지 다양하였고(표 1), 결과 변수로는 체중, 체질량지수, 허리둘레, 체지방량, 혈압, 공복 혈당, 공복 인슐린, 혈중 지질 지표 등이 포함되었다.

대상 연구에 포함된 대상자는 1개 연구는 1형 당뇨병 환자를 대상으로 하였고, 다른 1개의 연구는 달리기 선수들을 대상으로 하였으며, 나머지 5개의 연구는 건강한 폐경 전 여성을 대상으로 하였다(표 1).

2. 피임제와 체중

총 4편의 무작위 대조군 연구가 체중 변화를 보고하였으며, 이 중 2개의 연구는 한 개의 연구 내에 2개의 중재군을 포함하고 있어 총 6개의 중재-대조군 비교 결과를 메타분석에 포함하였다. 총 8,120명(중

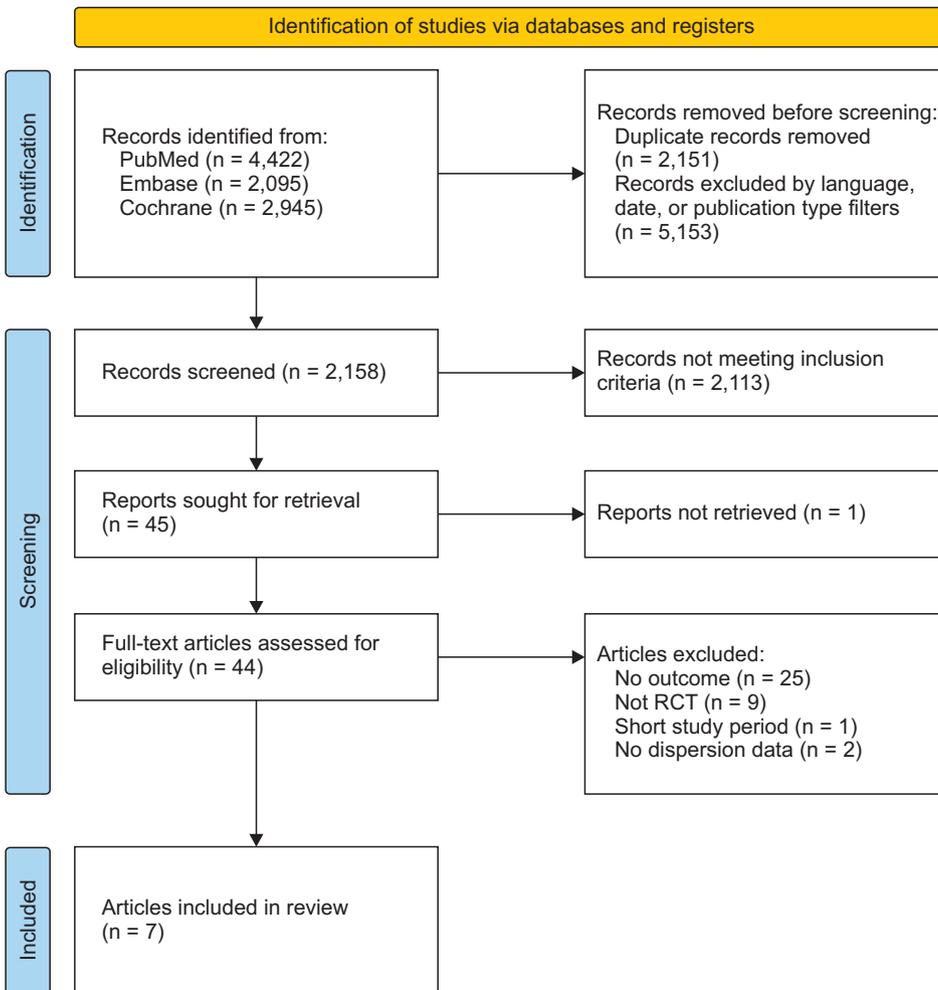


그림 1. PRISMA flow diagram for the selection of eligible studies. Abbreviations: RCT, randomized controlled trial; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

표 1. Characteristics of randomized controlled trials included in this meta-analysis comparing contraceptive with control

Study	Population	Intervention (n)	Control (n)	Duration (months)	Outcomes
Beksinska et al. (2021)	Women aged 16–35, HIV-negative, sexually active, not pregnant, and not using long-acting contraception	• DMPA-IM (n = 2,609) • LNG implant (n = 2613)	• Cu-IUD (n = 2,607)	18	Body weight, BMI
Coney et al. (2001)	Healthy women at least 14 years of age with regular menstrual cycles and moderate facial acne	• OC containing LNG 100 mg/EE 20 mg (n = 349)	• Placebo (n = 355)	6	Body weight
Etchegoyen et al. (1983)	Healthy women of reproductive age (mean: 24.9 ± 4.08 yr, SD) with a history of regular menstrual cycles for a minimum of 4 months prior to the study	• NET-e 200 mg IM every 2 months (n = 7) • OC containing norgestrel 150 µg/EE 30 µg (n = 7)	• Not on hormonal therapy and non-medicated IUDs (n = 7)	12	BMI
Nilsson et al. (1982)	Age between 18 and 38. Patients should have had at least one prior pregnancy, but not currently pregnant or breast feeding	• 43 mg LNG-IUD (n = 164) • 56 mg LNG-IUD (n = 163)	• Cu-IUD (n = 156)	12	Body weight, blood pressure
Procter-Gray et al. (2007)	18–26 yr old, run at least 40 miles/wk during peak training times, and compete in running races	• OC containing norgestrel 0.3 mg/EE 30 µg (n = 69)	• No intervention (n = 81)	12	Body weight, body fat
Rådberg et al. (1981)	Insulin-dependent diabetes mellitus, more than 2-months post-partum, non-lactating and had not been taking any medication known to influence lipid metabolism, except for insulin, during a period of at least 2 months before entering the study	• OC containing LYN (n = 12) • OC containing LYN 2.5 mg/EE 50 µg (n = 13)	• Non-hormonal contraception (IUD) (n = 13)	6	Blood glucose, lipid profile
Zueff et al. (2017)	18–40 years-old women with a BMI ≥ 30 kg/m ² and <40 kg/m ² and who desired reversible contraception, and not used hormonal contraception without an adequate interval before the beginning of the study	• LNG-IUS (n = 53)	• Non-hormonal contraceptive method (male condom or Cu-IUD, depending on the woman's choice) (n = 53)	12	BMI, waist circumference, blood pressure, blood glucose, insulin, lipid profile

Abbreviations: BMI, body mass index; DMPA, depot medroxyprogesterone acetate; EE, ethinyl estradiol; IM, intramuscular injection; IUD, intrauterine device; IUS, intrauterine system; LNG, levonorgestrel; NET-e, norethisterone enanthate; OC, oral contraceptive.

재군 5,296명, 대조군 2,824명)의 폐경 전 여성이 메타분석에 포함되었다.^{7,8,10,11} 포함된 연구들은 경구피임제, levonorgestrel 자궁내 장치, 피하 이식형 levonorgestrel, norethisterone enanthate depot 주사제의 다양한 피임제 종류를 포함하고 있었으며, 중재 기간은 최소 6개월에서 최대 18개월이었다(표 1). 전체 분석 결과, 피임제 사용군은 대조군에 비해 유의한 체중 증가가 관찰되었으며, WMD는 0.07 (95% CI, 0.02 to 0.12)로 나타났다(그림 2A). 이질성은 낮은 수준으로 나타났다($I^2 = 3.8\%$).

하위 분석에서는 피임제 투여 경로에 따라 효과 차이를 검토하였다. 피임제의 투여 경로에 따라 분류한 결과, 경구 투여군(n = 623)에서는 대조군에 비해 유의한 체중 변화의 차이가 없었으나(WMD -0.02; 95% CI, -0.31 to 0.27, $I^2 = 61.8\%$), depot 주사제와 이식형과 같은 비경구 투여군(n = 7,497)에서는 유의한 체중 증가가 관찰되었다(WMD 0.08; 95% CI, 0.03 to 0.12, $I^2 = 0\%$, 그림 2A). 관찰시점에 따라 하위군 분석을 시행한 결과, 12개월 이하인 경우(n = 1,106)에서는 유의한 차이가 관찰되지 않았다(WMD 0.02; 95% CI, -0.11

to 0.14, $I^2 = 0\%$, 그림 S1A). 반면, 관찰시점이 12개월을 초과한 경우(n = 7,014)에서는 통계적으로 유의한 체중 증가가 관찰되었다(WMD 0.08; 95% CI, 0.02 to 0.14, $I^2 = 32.5\%$, 그림 S1A).

3. 피임제와 체질량지수

총 3편의 연구에서 폐경 전 여성을 대상으로 피임제 사용과 체질량지수 변화 간의 연관성을 평가하였으며, 총 5개의 중재-대조군 비교 결과가 메타분석에 포함하였다. 총 참여자 수는 7,125명(중재군 4,729명, 대조군 2,396명)이었다.^{7,9,13} 메타분석 결과, 피임제 사용은 대조군에 비해 통계적으로 유의한 체질량지수의 증가와 관련이 있었다(WMD 0.07; 95% CI, 0.01 to 0.14). 연구 간 이질성은 중간 이하 수준으로 나타났다($I^2 = 18.1\%$, 그림 2B). 투여 경로에 따른 하위 분석에서는, 경구투여군(n = 11, WMD 0.05; 95% CI, -1.18 to 1.28)과 depot 주사제와 이식형을 포함한 비경구 투여군(n = 7,114, WMD 0.07; 95% CI, -0.01 to 0.15, $I^2 = 38.5\%$) 모두에서 유의

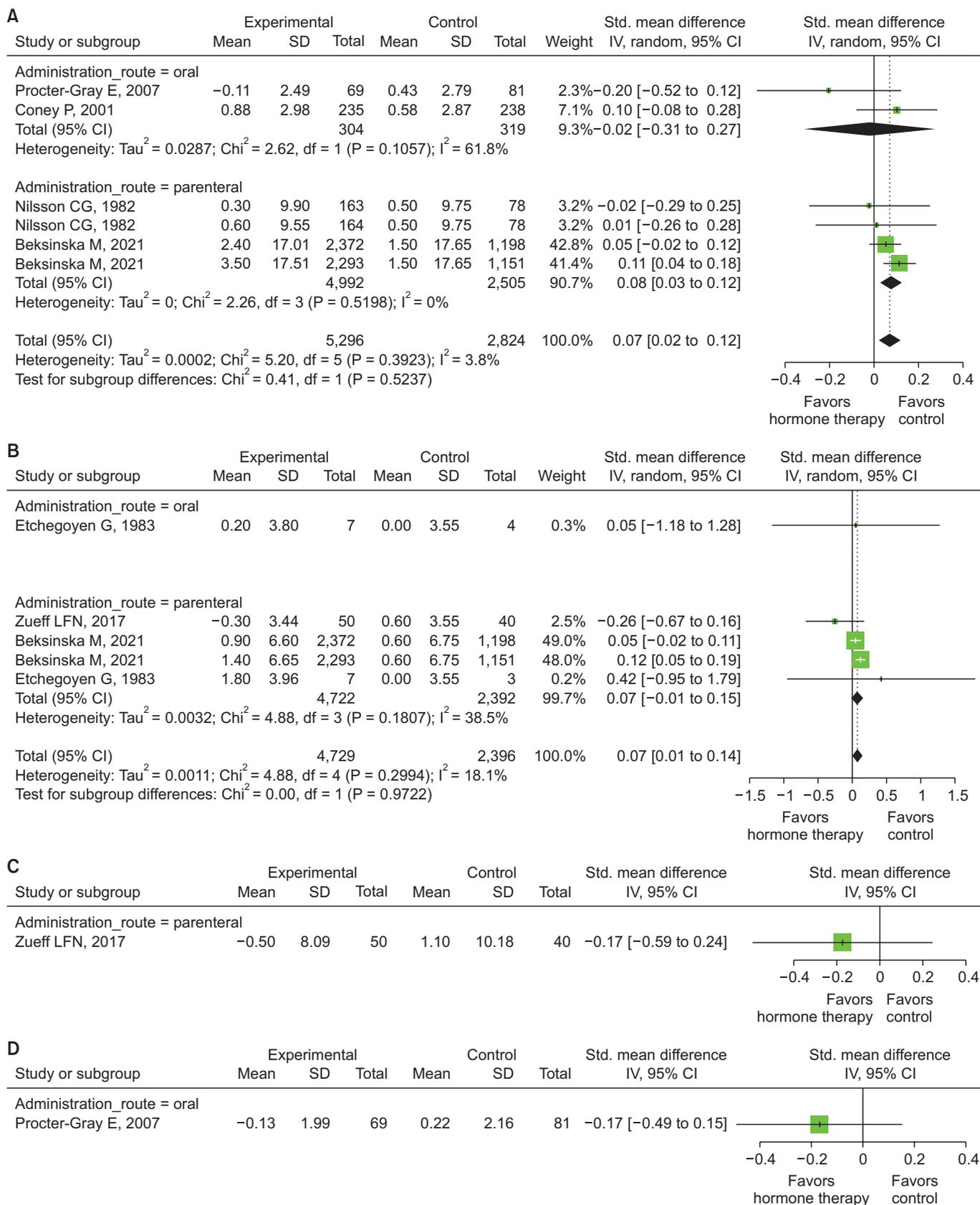


그림 2. Effect of contraceptives on body weight, body mass index, waist circumference, and total body fat according to route of administration. (A) Body weight, (B) body mass index, (C) waist circumference, (D) total body fat.

Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval.

한 체질량지수 변화가 없었다. 관찰시점에 따른 하위 분석 결과, 관찰시점이 12개월 이하인 경우($n = 111$)에서는 피임제 사용에 따른 체질량지수 변화가 통계적으로 유의하지 않았지만(WMD -0.17 ; 95% CI, -0.55 to 0.21 , $I^2 = 0\%$). 관찰시점이 12개월을 초과한 경우($n = 7,014$)에서는 통계적으로 유의한 체질량지수의 증가가 관찰되었다(WMD 0.08 ; 95% CI, 0.01 to 0.16 , $I^2 = 53.8\%$, 그림 S1B).

4. 피임제와 허리둘레, 체지방량

허리둘레와 체지방에 대한 피임제의 효과는 각각 1편의 연구에서 보고되었다.^{11,13} 허리둘레에 대한 분석 결과, 피임제 사용군은 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다(SMD -0.17 ; 95% CI, -0.59 to 0.24 , 그림 2C). 체지방량 역시 통계적으로 유의한 변화는 확인되지 않았다(SMD -0.17 ; 95% CI, -0.49 to 0.15 , 그림 2D).

5. 피임제와 대사지표

피임제 사용이 대사 지표에 미치는 영향을 평가한 결과, 혈압, 혈당, 인슐린, 혈중 지질 등 주요 대사 지표에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 포함된 연구는 지표별로 1–2편씩으로 제한적이었으며, 전반적인 이질성은 낮거나 중간 수준이었다.

1) 혈압

총 2편의 연구에서 수축기 및 이완기 혈압 변화를 평가하였으며, 총 3개의 중재-대조군 비교 결과가 메타분석에 포함되었다. 전체 대상자는 각각 573명이었다.^{10,13} 수축기 혈압은 WMD -0.02 (95% CI, -0.19 to 0.16 , 그림 3A), 이완기 혈압은 WMD -0.05 (95% CI, -0.23 to 0.12 , 그림 3B) 로 두 지표 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 투여 경로와 관찰시점이 모두 같아서 하위군 분석은 시행할 수 없었다. 이질성은 모두 매우 낮게 나타났다($I^2 = 0\%$).

2) 혈당 관련 지표

공복혈당을 평가한 2편의 연구에서는 각각 115명이 포함되었다.^{12,13} 공복혈당은 WMD -0.03 (95% CI, -0.43 to 0.37)으로 유의한 차이가 없었으며, I^2 는 8.8%로 낮은 이질성을 보였다(그림 3C). 투여 경로에 따른 차이는 없었으며(그림 3C), 관찰시점은 동일한 군에 속하여 하위군 분석을 시행하지 않았다. 공복 인슐린 수치는 1편의 연구에서만 보고되었으며,¹³ SMD는 0.20 (95% CI, -0.22 to 0.62)으로, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(그림 3D).

3) 지질 지표

지질 지표에 대한 피임제의 효과를 분석한 결과, 총콜레스테롤 수치는 유의하게 감소하였으나, 나머지 지질 지표에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 총콜레스테롤은 두 편의 연구^{12,13}에서 141명의 데이터를 기반으로 분석되었으며, 가중 평균 차이는 -0.36 (95% CI, -0.70 to -0.02)으로 유의한 감소를 보였다(그림 4A). 투여 경로에 따른 차이는 뚜렷하지 않았고(그림 4A), 관찰시점은 모두 동일한 군에 속하였다. 반면, 중성지방(WMD -0.19 ; 95% CI, -0.86 to 0.48), HDL-콜레스테롤(WMD -0.20 ; 95% CI, -0.53 to 0.14), LDL-콜레스테롤(WMD 0.01 ; 95% CI, -0.41 to 0.42)은 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 4). 중성지방과 HDL-콜레스테롤 분석에 포함된 연구들은 모두 투여 경로에 따른 유의한 차이는 보이지 않았으며(그림 4C, D), 관찰시점은 모두 동일한 군에 속했다. LDL-콜레스테롤의 경우에는 연구가 1편뿐이라 하위군 분석을 시행할 수 없었다.

6. 민감도 분석

중성지방의 경우 포함된 연구들의 I^2 가 67.3%로 중대한 이질성(substantial heterogeneity)이 존재한다고 판단되어 leave-one-out 분석을 시행하였다. 그 결과, 포함된 3편의 연구 중 어떤 연구를 제외하더라도 전체 효과 추정치에는 유의한 변화가 없었다. 하위군 간 효과 차이에 대한 통계적 상호작용 검정을 위해, 치료군의 대상자 수 및 연구 기간을 독립변수로 한 메타회귀분석을 시행하였던 결과, 분석된 변수에서 조절변수와의 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

7. 비뚤림 위험 및 근거의 확신도

포함된 7편의 무작위 대조군 연구에 대해 Cochrane의 RoB 2 도구를 활용하여 비뚤림 위험을 평가하였다(그림 5). 각 연구는 무작위 배정 과정, 의도한 중재로부터의 이탈, 중재결과 자료의 결측, 결과 측정의 비뚤림, 보고된 결과의 선택의 총 5개 영역에서 평가되었으며, 각 항목은 '낮은 위험', '일부 우려', '높은 위험' 중 하나로 분류하였다.

그 결과, 2편의 연구^{9,11} (Etchegoyen, 1983; Procter-Gray, 2007)는 전반적인 비뚤림 위험이 '일부 우려'로 평가되었으며, 나머지 5편의 연구는 하나 이상의 영역에서 '높은 위험'으로 평가되어 전반적인 비뚤림 위험 수준이 '높음'으로 분류되었다. 특히 의도한 중재에서의 이탈, 중재결과 자료의 결측 영역에서 높은 비율의 비뚤림 위험이 관찰되었다. 반면 결과 측정 영역은 대부분 '낮음'으로 평가되었다.

각 지표별 근거의 확신도는 GRADE 접근법에 따라 평가하였으며(표 2), 대부분의 결과에서 비뚤림 위험이 높아 '낮음' 수준의 근거로 분류되었다. 특히 체중, 체질량지수, 혈압, 혈당, 인슐린 등 여러 지표에서

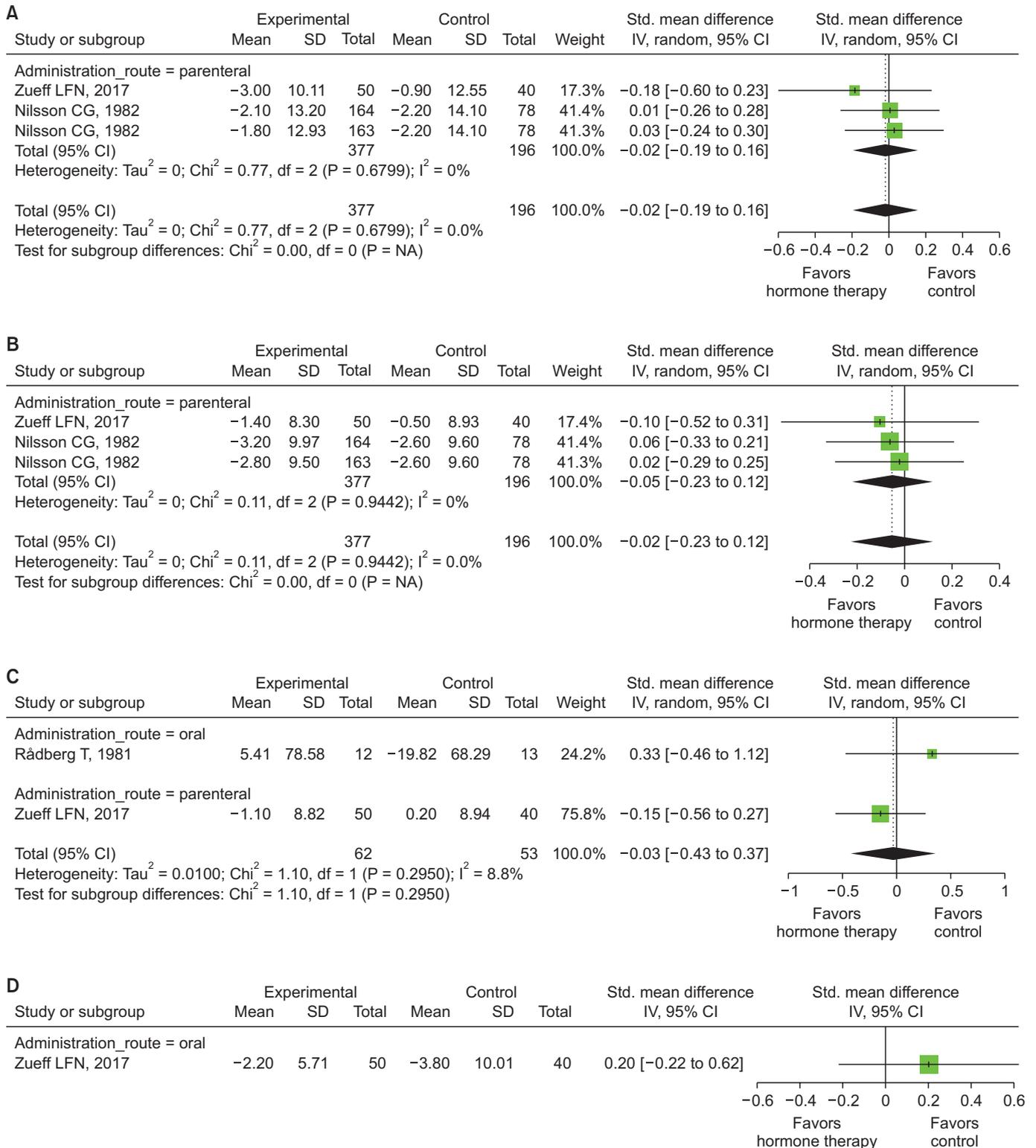


그림 3. Effect of contraceptives on blood pressure, blood glucose and serum insulin according to route of administration. (A) Systolic blood pressure, (B) diastolic blood pressure, (C) blood glucose, (D) serum insulin. Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval.

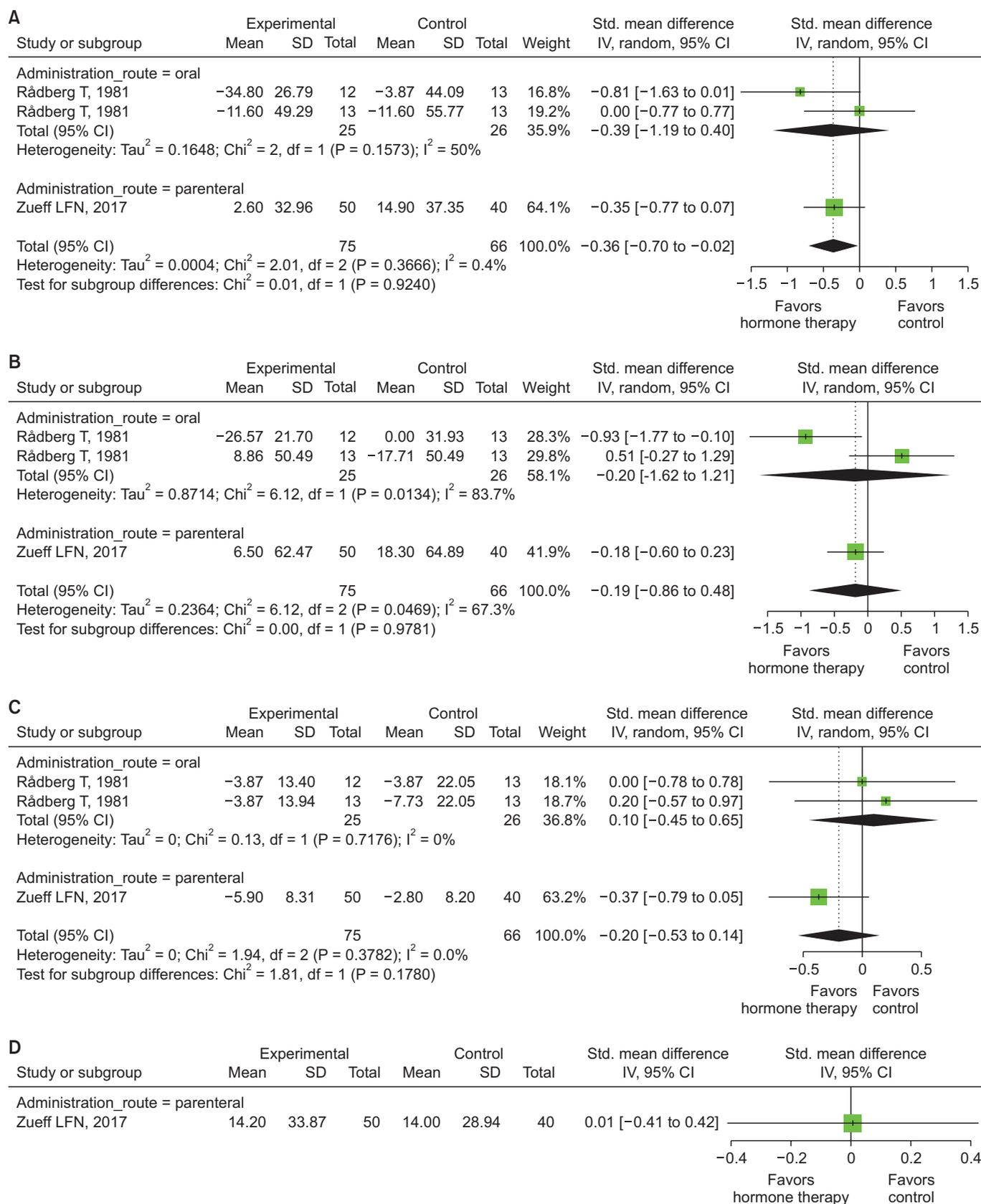


그림 4. Effect of contraceptives on lipid profiles according to route of administration. (A) Total cholesterol, (B) triglyceride, (C) HDL-cholesterol, (D) LDLcholesterol.

Abbreviations: SD, standard deviation; CI, confidence interval.



Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Zueff LFN, 2017	+	X	X	+	+	X
Nilsson CG, 1982	+	X	X	+	-	X
Procter-Gray E, 2007	-	X	X	+	X	X
Etchegoyen G, 1983	-	+	+	+	-	-
Beksinska M, 2021	X	X	X	+	+	X
Coney P, 2001	-	+	+	+	+	-
Rådberg T, 1981	X	+	+	+	-	X

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process
 D2: Bias due to deviations from intended intervention
 D3: Bias due to missing outcome data
 D4: Bias in measurement of the outcome
 D5: Bias in selection of the reported result

Judgement
 X High
 - Some concerns
 + Low

그림 5. Risk of bias of included studies. (A) RoB Summary, (B) RoB traffic light.

신뢰구간이 넓고 효과 추정치가 0을 포함하거나 단일 연구만 포함된 경우가 많아, 비정밀성(imprecision) 영역에서 한 단계 이상 강등되었다. 중성지방의 경우 연구 간 효과 추정치의 차이가 크고 통계적 이질성($I^2 = 67.3\%$)이 확인되어 비일관성(inconsistency) 영역에서도 추가 강등되었으며, 이에 따라 해당 지표의 근거 확신도는 '매우 낮음(very low)'으로 평가되었다. 반면, 총콜레스테롤(total cholesterol)은 유일하게 신뢰구간이 좁고 유의한 효과를 보여 비정밀성에 대한 강등 없이 '보통(moderate)' 수준의 확신도를 보였다.

고찰

본 메타분석 결과, 장기적인 호르몬 피임제 사용과 비경구용 호르몬 피임제, 특히 depot 주사제와 이식형의 비경구적 방식은 체중 및 체지방량지수에 경미하지만 통계적으로 유의한 증가와 관련이 있음을 시사한다. 그러나 그 효과 크기가 작고, 각 치료군에 포함된 대상자 수의 차이가 상당하여, 해석 시 주의가 필요하다. 허리둘레와 체지방률 등 체조성에 대한 영향은 포함된 연구 수가 적어 결론을 내리기 어렵다. 혈압,

공복 혈당, 인슐린 및 지질 프로파일에 대한 영향 역시 충분한 데이터를 제공한 연구가 적어 제한적으로 평가되었다. 그럼에도 불구하고, 총콜레스테롤 수치는 호르몬 피임제 사용에 따라 소폭 감소하는 경향이 관찰되었으며, 이는 향후 관련 대사 지표에 대한 추가 연구의 필요성을 뒷받침한다.

호르몬 피임제의 체중에 대한 영향을 조사한 기존 메타분석 연구의 결과는 일관적이지는 않다. Gallo 등¹이 시행한 코크란 리뷰에서는 복합호르몬 피임제의 체중에 대한 영향을 살피면서 각 중재별로 개별적인 영향을 기술하였고 호르몬 피임제의 통합된 효과는 기술하지 않았으며, 2개의 호르몬을 복합적으로 사용하는 피임제만을 대상으로 분석했기 때문에 우리 메타분석과는 포함된 연구가 상이하다. 이들은 가용한 증거는 복합 피임제가 체중에 미치는 영향을 판단하기에 불충분했지만, 뚜렷한 큰 영향은 나타나지 않았다고 결론 내었다. Amiri 등¹⁴은 다낭성 난소 증후군 환자에서 시행한 메타분석에서 경구용 호르몬 피임제가 체지방량지수에 뚜렷한 영향을 미치지 않는다고 보고한 반면, de Medeiros 등²은 다낭성 난소 증후군 환자를 대상으로 한 메타분석에서 경구용 복합 호르몬 피임제가 체지방량을 늘린다고 보고하였

Table 2. Summary of the findings, including GRADE quality assessment

Outcome variable	Number of studies	Quality assessment				Number of participants		Unstandardized mean difference (95% CI)	Quality	
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Inter-vention			Control
Body weight (kg)	4 RCTs (6 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	5,296	2,824	0.46 [-0.29 to 1.20]	⊕⊕○○ Low
Body mass index (kg/m ²)	3 RCTs (5 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	4,729	2,396	0.40 [-0.11 to 0.92]	⊕⊕○○ Low
Waist circumference (cm)	1 RCT	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	50	40	-1.60 [-5.47 to 2.27]	⊕⊕○○ Low
Body fat (kg)	1 RCT	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	69	81	-0.35 [-1.02 to 0.32]	⊕⊕○○ Low
Systolic BP (mmHg)	2 RCTs (3 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	377	196	-0.29 [-2.60 to 2.01]	⊕⊕○○ Low
Diastolic BP (mmHg)	2 RCTs (3 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	377	196	-0.50 [-2.14 to 1.14]	⊕⊕○○ Low
Fasting glucose (mg/dL)	2 RCTs	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	62	53	-1.19 [-4.88 to 2.50]	⊕⊕○○ Low
Insulin (mU/mL)	1 RCT	Serious ^a	Not applicable ^b	Not serious	Serious ^d	Undetected	50	40	1.60 [-1.88 to 5.08]	⊕⊕○○ Low
Total cholesterol (mg/dL)	2 RCT (3 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	75	66	-14.73 [-27.18 to -2.28]	⊕⊕⊕○ Moderate
Triglyceride (mg/dL)	2 RCT (3 comparisons)	Serious ^a	Serious ^c	Not serious	Serious ^d	Undetected	75	66	-7.99 [-34.98 to 18.99]	⊕○○○ Very low
HDL-cholesterol (mg/dL)	2 RCT (3 comparisons)	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^d	Undetected	75	66	-2.57 [-5.82 to 0.67]	⊕⊕○○ Low
LDL-cholesterol (mg/dL)	1 RCT	Serious ^a	Not applicable ^b	Not serious	Serious ^d	Undetected	50	40	0.20 [-12.78 to 13.18]	⊕⊕○○ Low

^aRisk of bias was rated as serious because the majority of data came from studies with high risk of bias. ^bInconsistency was not assessed due to only one study being included. ^cHigh heterogeneity (I² = 67.3%) with variable effect sizes and limited CI overlap; downgraded for inconsistency. ^dImprecision was downgraded when confidence intervals included no effect and/or were wide, particularly in outcomes with small sample sizes or single-study estimates. Abbreviations: CI, confidence interval; RCT, randomized controlled trial; BP, blood pressure; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

다. 비록 대상자와 연구 방법이 상이하기는 하지만, 본 메타분석에서는 기존 연구와는 달리 호르몬 피임제가 체중 및 체질량지수에 통계적으로 유의한 증가를 가져올 수 있음을 시사하였다. 그러나 그 효과 크기 (WMD 0.07 kg)는 매우 작아, 임상적으로 의미 있는 변화로 해석되기에는 제한적일 수 있다.

호르몬 피임제와 공복혈당 간의 연관성에 대한 연구는 수가 적고, 대상자의 다양성이 부족하며 결과도 일관되지 않아 근거의 신뢰도가 낮다. 23명의 1형 당뇨병 여성을 대상으로 한 연구에서는, 저용량의 프로게스틴은 혈당 조절에 미치는 영향이 미미한 반면, 복합 호르몬 피임제는 혈당 및 소변 내 포도당 변화 없이 인슐린 요구량을 약 7% 증가시켜 포도당 항상성에 영향을 미치는 것으로 나타났다.¹² 106명의 비만 여성을 대상으로 12개월간 추적관찰한 또 다른 연구에서는, 12개월 후 공복 혈당이 levonorgestrel 자궁내 장치를 사용하는 여성군에서 1.7% 감소하였으나, 비호르몬적 피임법을 사용하는 여성군에서 비해 2.3% 증가하였고, 혈중 인슐린 농도는 두 군에서 각각 28.9%와 31.7% 감소한 것으로 보고되었다.¹³ 또한, 23명의 비만 여성을 대상으로 피임을 시작한 후 6개월간 추적 관찰한 연구에서는, levonorgestrel 자궁내 장치를 사용한 군에 비해 프로게스틴 단독 피임제를 사용한 군에서 공복 혈당이 통계학적으로 유의하게 큰 폭으로 증가하였으나 인슐린 농도나 인슐린 저항성 변화에는 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.¹⁵ 이전 연구들과 본 연구의 결과를 종합적으로 살펴보면, 호르몬 피임제가 공복혈당이나 인슐린 농도에 미치는 영향에 대한 연구는 부족하며, 결과도 일관되지 않다. 또한, 대부분의 연구가 비만 여성이나 제1형 당뇨병 환자만을 대상으로 했기 때문에, 보다 다양한 대상자를 포함한 추가 연구가 필요하다.

호르몬 피임제가 지질 지표에 미치는 영향은 약제 유형(예: 복합피임제 또는 프로게스틴 단독제 등), 측정된 지질 항목, 그리고 대상자의 특성에 따라 연구 결과의 차이가 발생하여 단일한 결론을 내리기는 어렵다. 호르몬 피임제에 대한 이전의 메타분석들을 살펴보면, Amiri 등¹⁴은 다낭성 난소 증후군에서 cyproterone acetate나 3세대 프로게스틴이 지질 프로파일에 나쁜 영향을 미친다고 보고한 반면, Halperin 등¹⁶은 다낭성 난소 증후군에서 중성지방과 HDL-콜레스테롤을 높인다고 보고하였으며, Feng 등¹⁷은 일반 여성에서 총콜레스테롤, 중성지방, 그리고 HDL-콜레스테롤을 낮춘다고 보고하였다. 본 연구에서는 총콜레스테롤의 하강만이 유의한 것으로 나타났는데, 이 메타분석은 주요 결과변수로 체중 혹은 체질량지수를 하나라도 포함하고 있는 연구만을 대상으로 하여, 지질 프로파일에 대해 보고한 연구가 매우 적었다는 점을 감안하여야 한다. 이전 연구들과 본 연구의 결과를 종합적으로 살펴보면, 호르몬 피임제가 지질에 영향을 미칠 것으로 추정되나, 대상자가 누구인지, 사용한 약제가 어떤 것인지, 치료 기간이 얼마인지에 따라 다른 결과를 보일 개연성이 있다. 이에 관해 체계화된 메타분

석을 추가로 시행할 필요성이 있다.

본 메타분석의 주요 제한점으로는, 포함된 연구 수와 대상자 수가 전반적으로 적고, 중재군 내 대상자 수의 차이가 커 결과의 일관성과 해석에 영향을 미쳤을 가능성이 있다는 점이 있다. 또한, 포함된 7편의 연구 중 5편이 Cochrane의 RoB 2.0 도구에 따라 '높은 비뚤림 위험 (high risk of bias)'으로 평가되었으며, 특히 중재 이탈, 결과 자료의 결측 등 특정 영역에서 높은 비율의 편향이 확인되었다. 이러한 비뚤림 위험은 본 메타분석의 통합 효과 추정치에 영향을 줄 수 있는 주요 한계 중 하나로 작용하였다. 이러한 제한점들은 본 연구 결과의 해석에 주의가 필요함을 시사하며, 호르몬 피임제가 체중에 어떤 영향을 미치는지에 대한 주제로 향후 보다 엄격한 연구 설계와 체계적인 보고 기준을 갖춘 고품질 RCT 연구들이 수행될 필요가 있다.

결론적으로, 본 연구는 무작위 대조군 연구들을 이용한 메타분석을 통해 호르몬 피임제가 체중 및 대사 지표에 미치는 영향을 확인하였다. 체중 및 체질량지수는 경미하지만 호르몬 피임제를 사용하면 증가하였고, 총콜레스테롤 수치는 감소하는 경향이 있음을 확인하였다. 하지만 이에 대한 무작위 대조군 연구의 수가 제한적이고, 대상자가 특정 군에 한정되어 있으며 대상자 수도 적어서 연구 결과를 해석하는 데 제한적이다. 따라서 추후에는 호르몬 피임제와 체중 및 대사 지표의 연관성을 알아보기 위해서 대규모의 다양한 대상자를 통해서 체계적인 연구가 필요하다.

이해충돌

이 논문에는 이해충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Yoo-Bin Seo <https://orcid.org/0000-0001-8116-1110>
 Youn Huh <https://orcid.org/0000-0001-8899-9637>
 Jee-Hyun Kang <https://orcid.org/0000-0003-4416-8895>
 Kyoung-Kon Kim <https://orcid.org/0000-0003-0374-2571>

부록

부록은 이 사이트에서 확인할 수 있음 <https://doi.org/10.23137/AOM25.4.OA0003>.

참고문헌

- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD003987.
- de Medeiros SF, Junior JMS, de Medeiros MAS, et al. Combined oral contraceptive use and obesity in women with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet* 2024;310:2223-33.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Murad MH, Wang Z, Chu H, Lin L. When continuous outcomes are measured using different scales: guide for meta-analysis and interpretation. *BMJ* 2019;364:k4817.
- Beksinska M, Issema R, Beesham I, et al. Weight change among women using intramuscular depot medroxyprogesterone acetate, a copper intrauterine device, or a levonorgestrel implant for contraception: findings from a randomised, multi-centre, open-label trial. *EClinicalMedicine* 2021;34:100800.
- Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001;63:297-302.
- Etchegoyen G, Wolpert E, Galván E, Landeros J, Pérez-Palacios G. Effects of synthetic steroid contraceptives on biliary lipid composition of normal Mexican women. *Contraception* 1983;27:591-603.
- Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, Allonen H. Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a nova-T-copper device. *Contraception* 1982;25:345-56.
- Procter-Gray E, Cobb KL, Crawford SL, et al. Effect of oral contraceptives on weight and body composition in young female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1205-12.
- Rådberg, Gustafson A, Skryten A, Karlsson K. Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;98:246-51.

13. Zueff LFN, Melo AS, Vieira CS, Martins WP, Ferriani RA. Cardiovascular risk markers among obese women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Obes Res Clin Pract* 2017;11:687-93.
14. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017;73:22-35.
15. Bender NM, Segall-Gutierrez P, Najera SO, Stanczyk FZ, Montoro M, Mishell DR Jr. Effects of progestin-only long-acting contraception on metabolic markers in obese women. *Contraception* 2013;88:418-25.
16. Halperin IJ, Kumar SS, Stroup DF, Laredo SE. The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Hum Reprod* 2011;26:191-201.
17. Feng L, Wang L, Hernández-Wolters B, Prabakar K, Velu P, Kord-Varkaneh H. The impact of medroxyprogesterone acetate on lipid profiles in women: a time and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;209:111073.