

다낭성 난소 증후군 환자에 대한 인슐린 강하제 요법

박 원 일

울지대학교 의과대학

1. 서론

다낭성 난소 증후군 (이하 PCOS) 환자의 대부분은 정도의 차이가 있지만 인슐린 저항성을 가지고 있다고 보고 되고 있으며 이 질환의 병인론에 인슐린 저항성이 중요한 역할을 하는 것으로 믿어지고 있다.¹ 인슐린 저항성이란 정상적인 당대사에 필요한 인슐린의 양이 정상보다 많은 상태를 말한다. 따라서 β -cell이 인슐린의 분비를 늘리게 되는데 인슐린에 저항성이 심한 사람일수록 이것을 극복하기 위하여 많은 인슐린을 분비하려고 한다. 이 요구량이 점점 늘고 궁극적으로 필요한 만큼의 인슐린을 분비하지 못하게 되는 상황이 2형 당뇨병이다.

인슐린에 의한 포도당 이용율 수치는 건강한 인구집단에서도 매우 변화가 심하여 인슐린에 감수성이 높은 사람과 인슐린 저항성이 있는 사람 간에 최대 6배까지 차이가 날 수 있다. 인슐린 저항성은 질병이 아니고 하나의 생리적인 상태를 기술한 것이며, 정상인구의 약 1/3 정도가 임상적으로 증후군을 발생시키기에 충분한 인슐린 저항성을 가지고 있다. 결국 인슐린 저항성의 임상적인 의미는 여러 가지 다른 생리적인 현상이 병적인 상태로 묶여지는 상태이다. 인슐린 저항성과 잘 동반되는 질환으로는 제 2형 당뇨병, 심혈관 질환, 본태성 고혈압, 다낭성 난소 증후군, 비 알콜성 지방간, 수면 무호흡증 및 유방암을 포함한 특정 암 등이다.²

인슐린 저항성의 증가는 androgen 작용의 증가와 대사 증후군의 여러 증상을 유발한다. 최근 PCOS 환자에게 인슐린 강하제를 사용한 결과 월경 주기의 개선, hyperandrogenism의 호전, 배란 유도시 반응 호전과 심혈관계 질환의 예방을 기대할 수 있다는 보고가 계속되고 있다.

2. 인슐린 저항성의 발생 기전

당뇨병의 발생 기전을 설명할 때 과거부터 수용체 수준의 결함과 수용체 결합 이후 단계의 결함이 가설로 제기되었다. 두 가지 모두 뒷받침 하는 연구 결과는 매우 많지만 수용체 결합 이후 단계의 결함이 좀더 우세한 가설이다.

PCOS에서 인슐린 수용체의 결함이 저하되었다는 증거는 적혈구와 지방세포를 대상으로한 *in vitro* study에서 증명되었다.³ 그러나 fibroblast에서는 이런 현상이 확인되지 못했다. 현재 가장 보편적으로 받아들여지는 원인은 인슐린 수용체의 serine phosphorylation이다. 인슐린 수용체는 2개의 α 와 두개의 β subunit가 tetramer를 이루는 형태로 tyrosine kinase receptor family에 속한다. 이 수용체들은 ligand binding이 있으면 수용체 자체의 β subunit에 존재하는 tyrosine이 autophosphorylation되어 신호를 전달

한다. 이 신호는 4개의 insulin receptor substrate라는 단백질을 통해 downstream으로 전달된다. 그러나 만약 정상적으로는 phosphorylation이 일어나지 않는 serine에 phosphorylation이 발생하면 tyrosine phosphorylation이 억제되어 인슐린의 작용이 저하되고 이에 따라 GLUT4의 발현도 저하된다. 이런 현상은 당뇨병 환자는 물론이고 PCOS 환자의 난소와 fibroblast에서도 확인되었다.^{4,5} 또 serine phosphorylation은 직접적으로 P450c17의 활성도를 증가시켜 androgen 합성을 증가시킨다.⁶

그러나 PCOS 환자의 50% 정도만이 serine phosphorylation을 보인다는 사실을 감안하면 다른 기전도 존재할 것으로 생각된다. 최근에는 IRS-1-associated phosphatidylinositol3-kinase의 활성도가 감소한다는 보고도 있다.⁷

3. 인슐린 저항성의 측정

인슐린 저항성을 측정하는 방법에는 oral glucose tolerance test, insulin tolerance test, frequently sampled IV glucose tolerance test (FSIVGTT), euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure, homeostatic model assessment (HOMA), quantitative insulin-sensitivity check index (QUICKI) 등이 있다.

이중 가장 정확한 검사는 euglycemic hyperinsulinemic clamp procedure이다. 이 검사는 steady state의 혈당 수치가 유지될 때까지 계속 혈당을 측정하고 포도당의 투여량을 조절하여 이때의 인슐린 수치를 측정하는 방법으로 검사에 숙달된 인력과 노력이 요구되므로 주로 연구 목적으로 시행되고 있다. FSIVGTT도 3시간 동안 계속 채혈을 해야 하는 번거로움 때문에 연구 목적 외에는 잘 사용되지 않는다.

가장 간단한 방법은 공복에 혈당과 인슐린 수치를 측정하여 계산하는 방법으로 glucose insulin ratio (GIR), HOMA (glucose x insulin/22.5), QUICKI ($1/(\log \text{insulin} + \log \text{glucose})$) 등의 방법이 있다. 이들 방법 중 HOMA와 QUICKI는 clamp 방법과의 상관관계가 높다고 알려져 최근 임상에는 물론이고 연구 목적으로도 보편적으로 많이 사용되고 있다. Glucose insulin ratio는 인종에 따라 기준치가 달라져야 한다는 것이 알려지고는 잘 사용되지 않는다.⁸

Oral glucose tolerance test는 가장 고전적인 검사이지만 시간, 전날 식사량 등 검사에 영향을 주는 요소가 많아서 reproducibility가 떨어진다. 그러나 insulin을 같이 측정하면 공복에 혈당과 인슐린 수치를 1번 측정하는 것 보다는 정확도를 높일 수 있다.⁹

결과는 2시간 후 측정된 혈당이

140 mg/dl 미만: 정상

140~199 mg/dl: impaired GT

insulin은

100 mU/ml 미만: 정상

100~150 mU/ml: insulin resistance의 가능성 있음

151~300 mU/ml: insulin resistance로 판정한다.

4. PCOS에서 인슐린 저항성

1921년 Achard와 Thiers가 처음으로 hyperandrogenism과 당뇨의 연관관계를 발표하였고 1976년 Khan

등이 인슐린 저항성과 hyperandrogenism이 서로 상관관계가 있다는 사실을 보고하였다.

PCOS 환자의 몇 %가 인슐린 저항성을 가지고 있는지는 보고마다 매우 편차가 심하다. 이는 인슐린 저항성을 측정하는 방법의 차이에 주로 기인하지만 인종적 차이도 있을 것으로 생각된다. 일반적으로 obese한 PCOS 환자의 경우 인슐린 저항성을 가지는 빈도는 매우 높다. Non-obese group의 경우는 보고자마다 많은 편차를 보인다. 그럼에도 불구하고 최근 연구에서는 인슐린 저항성이 없는 non-obese PCOS의 경우에도 포도당의 이용율은 저하되어 있다는 보고가 있다.¹⁰

인슐린 저항성이 어떤 기전으로 PCOS를 유발하는지는 아직 명확하지 않다. 과거 이에 대한 설명으로 증가된 혈중 인슐린이 난소의 IGF1 수용체에 결합하여 난소의 stromal cell proliferation을 야기한다는 설명이 있었다. 그러나 인슐린이 IGF1 수용체에 결합하여 작용하려면 상당히 높은 혈중 농도를 유지해야 하므로 타당한 설명은 되지 못한다. 우선 난소의 인슐린 수용체는 당대사에서 인슐린의 작용 세포인 간이나 지방, 근육세포와는 상이한 신호전달 체계를 가진다. 난소의 granulosa cell에서는 인슐린의 직접적인 작용은 미약하지만 theca cell에 대해서는 cell proliferation, androgen secretion, P450c17 mRNA의 증가, LH 수용체 증가 등의 현상을 유발한다.¹¹ 결론적으로 인슐린은 직접적으로 난소에서 androgen 합성을 증가시킨다.

인슐린은 또 androgen 대사 과정에도 영향을 미친다. 간암 세포를 이용한 in vitro 실험에서 인슐린은 SHBG의 합성을 억제한다.¹² 그리고 PCOS 환자에게 metformin 투약을 통해 인슐린을 감소시키면 혈중 SHBG의 증가가 나타난다. 인슐린은 또 간에서 IGFBP-1의 합성을 감소시킨다고 알려져 있다.¹³ 이로 인해 혈중에 bioavailable IGF-I을 증가시키는 작용을 하며 IGF-I은 인슐린과 유사하게 theca cell 증식과 LH분비 증가를 초래한다.

5. PCOS 환자에 대한 치료 방법

현재 상품화되어 시판되고 있는 경구용 혈당 강하제들을 분류하면, 인슐린 분비를 촉진하는 설펜요소제 (sulfonylurea), 주로 간에서의 포도당신합성을 억제함으로써 혈당강하효과를 나타내는 biguanide (metformin), 장에서 당의 소화를 저해하는 α -glucosidase inhibitor (acarbose, voglibose, miglitol), 지방조직이나 근육 등과 같은 말초조직에서 인슐린에 대한 감수성을 높여 인슐린 저항성을 개선시키는 thiazolidinedione (rosiglitazone, pioglitazone), 비 설펜요소제로서 칼륨 의존성 ATP통로 차단으로 인슐린 분비를 억제하는 diazoxide로 나뉘어진다. 당뇨 치료약 이외에 D-chiro-inositol과 octreotide가 PCOS 환자의 치료에 연구대상이 된 적이 있다.^{14,15} 이중 D-chiro-inositol은 시판되지 않으며 octreotide는 비싼 가격과 anti-angiogenic action으로 인해 사실상 임상 적용은 어렵다. 설펜 요소제는 인슐린을 증가시키는 약제이므로 고려 대상이 될 수 없다.

A. Biguanide 제

Biguanide 계의 약물은 약 50년 전부터 유럽에 소개되어 사용되기 시작하였으나 초기에 사용하였던 phenformin은 부작용인 유산증 (lactic acidosis)으로 인하여 1970년대 말부터 미국을 비롯한 대부분의 나라에서 사용되지 않는다. 그후 정상 신장기능을 가진 환자에서는 거의 유산증의 위험이 없는 metformin이 1995년부터 다시 널리 사용되기 시작하였다. Metformin은 PCOS 환자에 대해서도 가장

많은 연구 결과가 축적된 약물이다.

1) 작용 기전

엄밀히 말해 많은 혈당 강하제 중 작용 기전을 잘 모르는 약이다. 현재 추정되는 기전은 인슐린의 수용체 결합 증가와 metformin이 직접 인슐린 수용체의 tyrosine kinase 활성을 증가시킬 것이라는 추측이 있다.

우선 간과 말초조직 (특히 근육)에서 인슐린에 대한 감수성을 증가시킨다.¹⁶ 즉 간에서 포도당신합성을 억제하는데 이것은 공복 혈당 농도의 감소와 상관관계가 있다.¹⁷ 근육에서의 인슐린 증강작용의 기전은 tyrosine kinase activity, GLUT4 수송체 수와 활성도를 증가시키는 기전을 통하여 포도당의 이용이 증가되어 (nonoxidative glucose metabolism) 나타난다. 이 결과 인슐린의 혈중 농도는 감소한다.

2) 효과

PCOS 환자를 대상으로한 많은 연구에서 metformin은 인슐린 저항성을 감소시키는 것으로 나타났다. 그러나 유의해야 할 점은 대상군 전체의 평균치는 개선되었으나 개인적 편차가 크다는 사실이다. 일반적으로 PCOS 환자의 50% 정도는 metformin 투여 후에도 인슐린 저항성의 개선이 나타나지 않는다.¹⁸ 이는 특히 매우 obese 하거나 혈중 인슐린이 많이 높지 않은 경우에 흔히 발생한다.

내분비학적으로는 혈중 testosterone의 감소가 많은 경우에 나타나는데 이는 인슐린 저항성의 개선과 상관관계가 매우 높다. 또 androgen의 감소가 인슐린 저항성의 개선에 의한 이차적 현상이 아니고 metformin의 직접적인 작용이라는 증거도 보고되고 있다.¹⁹ 혈중 LH의 감소는 보고자에 따라 편차가 심하다. 더욱이 LH의 감소가 metformin의 직접적 작용인지 주기적 배란이 일어나기 때문에 개선된 것인지도 논란의 여지가 있다.

PCOS 환자의 배란 및 생리 주기의 호전에 미치는 임상 성적도 매우 양호하게 보고되고 있다. randomized controlled trial만을 대상으로 한 meta analysis에 의하면 metformin 단독 치료시 대조군 보다 배란이 일어날 확률은 3.88배 증가하였다.²⁰ 일반적으로 metformin에 반응하는 여성은 혈중 인슐린 농도가 높고, 생리 주기가 불규칙한 정도가 약하고, 혈중 androgen 농도가 낮은 경우였다. Clomiphene으로 배란이 일어나지 않은 PCOS 환자를 대상으로 하거나 처음부터 무작위로 clomiphene단독 요법과 metformin + clomiphene을 비교한 연구에서 모두 metformin은 배란 확률을 증가시켰다. (OR: 4.41)²⁰ 또한까지 주목할 결과는 PCOS 환자를 대상으로한 과배란 유도시 metformin을 병용할 경우 수정율과 임신율은 향상되고 난소 과자극 증후군의 발생 빈도는 줄어든다는 보고이다.²¹ PCOS 환자는 적정수의 난포를 키우기 어려우므로 이 결과가 사실이라면 metformin의 사용 범위는 매우 넓다고 할 수 있다.

3) 투여 방법, 부작용, 금기

직접 베타세포에 대한 효과가 없으므로 저혈당은 별로 발생하지 않는다. 그밖에도 혈청 지질 (triglyceride, cholesterol), 혈중 유리지방산을 떨어뜨리며 체중증가는 거의 없고 오히려 약간 감소되는 경우도 있다. 대개 일일 1~2g 범위내에서 2~3회 분할 투여한다.

부작용은 복부팽만, 설사 등 위장관 관련 증상이 가장 흔하다. 이 경우 시작용량을 소량 (250~500 mg/day)부터 시작하여 서서히 증량시키고 증상이 발생하면 그 전 용량으로 감량하여 최소 2주간 증상이 없으면 다시 증량한다.

현재 PCOS 환자를 대상으로한 투여기간은 3주에서 6개월 이상까지 다양하다. 단기간 투여도 투여하지 않은 경우보다는 효과가 있다는 보고가 많다. 일반적으로 6개월을 투여해도 임상적, 내분비학적 개선이 나타나지 않는다면 반응하지 않는 환자로 간주해 투여를 중단한다.

금기증은 신, 간질환, 호흡부전증, 저산소증, 심한 감염, 알콜중독증 등 유산증이 발생할 수 있는 상황이며 특히 신기능이 감소한 경우 주의를 요한다. 투여전 신기능 평가는 필수이며 혈중 크레아틴이 1.4 mg/dl 이상인 여성은 금기에 해당한다. 유산증의 발생 확률은 10만명당 5명 정도이다. 울혈성 심부전증으로 약물투여하는 경우는 고령자에서도 신기능의 감소로 인해 metformin의 배설장애가 발생할 수 있으므로 주의해야 한다. 또한 metformin 복용 중 급성질환 등으로 contrast dye를 사용하는 경우는 일시적으로 metformin을 중단하였다가 검사 후 신기능이 완전히 정상으로 된 것을 확인한 후 다시 사용하는 것이 좋다.

임신중 metformin을 계속 투여할 것인지는 아직 결론을 내리기 이르다. 몇 개의 논문에서 metformin을 계속 투여할 경우 유산율이 감소한다는 보고가 있으며 이 기전으로 plasminogen activator inhibitor (PAI)의 활성도를 감소시켜 thrombosis를 억제하고, glycolidin을 증가시켜 면역 반응을 억제한다는 것이다.²² 또 임신성 당뇨의 발생도 낮출 수 있다는 보고가 있다.²³ 그러나 teratogenicity에 대한 충분한 결과는 부족하다.

B. Thiazolidinedione 계

Thiazolidinedione계제는 triglyceride를 낮추기 위한 약제를 개발하던 중 발견된 약물이다. 1982년 clofibrate의 유도체인 ciglitazone이 최초로 일본에서 개발되었고 이후 pioglitazone, englitazone, troglitazone 및 darquitzazone 등의 약제가 계속 개발되었으며 rosiglitazone은 비교적 최근에 개발되어 FDA의 승인을 받았다. 이중 troglitazone이 PCOS와 제2형 당뇨병 치료에 가장 많이 사용되고 연구된 약제이지만 2000년 까지 60명 이상의 환자가 간독성에 의한 합병증으로 사망한 후 2000년에 시장에서 퇴출되었다. 대부분의 나라에서는 pioglitazone과 rosiglitazone 두 가지가 사용되고 있다. 작용 기전과 효능 등 대부분의 면에서 기존의 troglitazone을 사용해 연구한 결과가 pioglitazone과 rosiglitazone에도 적용될 것으로 생각하고 있다.

1) 작용 기전

Thiazolidinedione의 작용 기전은 인슐린의 표적장기인 근육, 간 및 지방조직에서 인슐린 작용을 증가시키는데 있다. 이 약제는 세포에 침투하여 핵내에서 peroxisome-proliferator activated receptor- γ (PPAR γ)에 결합하고 활성화 시킨다. PPAR γ 는 몇가지 insulin-responsive gene의 transcription regulatory element에 결합하여 gene의 작용을 증가시킨다. 이 결과 작은 지방세포 내로의 포도당 이동이 촉진된다. 그 밖에도 PPAR γ 와는 무관한 직접 혈당을 저하시키는 작용도 있는데 troglitazone은 투여 후 빠른 시간안에 혈당을 저하시킨다.²⁴ 이는 간에서 gluconeogenesis가 감소하기 때문이다.

인슐린 저항성을 감소시키는 작용은 troglitazone은 물론이고 최근 pioglitazone과 rosiglitazone에서도 확인되었다.²⁵ 체중의 감소는 일어나지 않지만 지방 분포가 central에서 peripheral로 전환된다는 보고가 있다.

2) 효과

Androgen에 대한 작용도 troglitazone은 물론이고 최근 pioglitazone과 rosiglitazone에서도 확인되었다.^{26,27} 세가지 약제 공히 free testosterone, total testosterone, androstenedione의 감소와 SHBG의 증가를 나타내지만 LH 농도에는 변화가 없다. 이는 이들 약제가 P450c17의 활성도를 감소시켜 난소의 스테로이드합성에 직접 영향을 주기 때문이다.

배란 유도나 생리 주기의 정상화 역시 세가지 약제 모두 대조군에 비해 향상된 결과를 보이는 것으로 생각된다. 그러나 아직 데이터는 충분하지 못하다. 더욱이 PCOS 환자를 대상으로 metformin과 thiazolidinedione의 임상적 효과를 비교한 논문은 없어서 간접비교에 의한 추측만 가능한 실정인데 배란율은 metformin과 유사한 수준으로 추측된다. 임상적으로 metformin과 thiazolidinedione 중 어느 약제를 사용할 것인지는 결론내리기 어렵지만 현재까지 metformin을 사용한 데이터가 훨씬 많아서 검증된 약제라는 점, 현재까지의 데이터상 thiazolidinedione이 metformin 보다 배란 유도 효과가 우수할 것이라는 추측을 할만한 결과가 전혀 없다는 점, metformin은 체중 증가가 없다는 점, 그리고 값이 싸다는 점 등으로 미루어 일차약은 metformin을 사용할 것을 권고하고 있다. 최근 metformin에 반응하지 않는 PCOS 환자에게 rosiglitazone을 추가할 경우 배란율이 높아진다는 보고가 있지만 아직 결과를 알기에는 이르다.²⁸

참고 문헌

1. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
2. Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chem* 2005 (ahead of print, <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/clinchem.2005.048611v1>).
3. Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 191-9.
4. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995; 98: 33S-39S.
5. Moran C, Huerta R, Conway-Myers BA, Hines GA, Azziz R. Altered autophosphorylation of the insulin receptor in the ovary of a woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 75: 625-8.
6. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10619-23.
7. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling *in vivo* in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: 392-9.
8. 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* 2002; 187: 1362-9.
9. Speroff L, Fritz MA. Anovulation and polycystic ovary. in *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*.

2005. Lippincott Williams & Wilkins.
10. Gennarelli G, Rovei V, Novi RF, Holte J, Bongioanni F, Revelli A, Pacini G, Cavallo-Perin P, Massobrio M. Preserved insulin sensitivity and beta-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 (ahead of print <http://jcem.endojournals.org/cgi/rapidpdf/jc.2004-1973v1>).
 11. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-9.
 12. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460-4.
 13. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1 (IGFBP-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1992; 7: 1379-83.
 14. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
 15. Morris RS, Karande VC, Dudkiewicz A, Morris JL, Gleicher N. Octreotide is not useful for clomiphene citrate resistance in patients with polycystic ovary syndrome but may reduce the likelihood of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 452-6.
 16. Widen EIM, Eriksson JG, Groop LC. Metformin normalizes nonoxidative glucose metabolism in insulin-resistant normoglycemic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 354-8.
 17. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550-4.
 18. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524-30.
 19. Pirwany IR, Yates RW, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999; 14: 2963-8.
 20. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
 21. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001; 75: 505-9.
 22. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-9.
 23. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-5.
 24. Fulgencio JP, Kohl C, Girard J, Pegorier JP. Troglitazone inhibits fatty acid oxidation and esterification, and

- gluconeogenesis in isolated hepatocytes from starved rats. *Diabetes* 1996; 45: 1556-62.
25. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, Lanzone A. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1210-8.
 26. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, Malcom PJ, Chang RJ. Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2136-41.
 27. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 60-5.
 28. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuomo MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 178-9.