

## Updates on Guidelines: PCO

이 택 후

경북대학교 의과대학 산부인과

다낭성 난소 증후군 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)은 전체 여성 인구의 3~7%, 불임 여성의 20%에서 유병률을 보이며, 다양한 임상 양상을 보이는 아주 흔한 부인과 내분비 질환이다. 흔히 생식, 대사 및 심혈관계 이상이 초래되며, 고안드로겐혈증 (hyperandrogenemia)과 고인슐린혈증 (hyperinsulinemia)이 가장 중요한 병인이며, 이로 인해 나타나는 증상이 치료의 주된 대상이 된다. 만성적인 무배란으로 인한 희발월경 또는 무월경을 보이며 중국에는 이로 인해 불임이 되고, hyperandrogenism으로 인한 여드름, 음핵비대, 다모증, 및 여성형 탈모 등의 증상이 특징적으로 나타난다. 따라서 가임기 여성에서 많이 나타나고, 특히 월경 이상을 호소하는 가임기 여성의 <10%, 배란 장애에 의한 불임 여성의 75%를 차지한다. 그 외에도 비만, 인슐린저항성 (insulin resistance, IR)의 증가에 의한 고인슐린혈증 (hyperinsulinemia)이 흔히 동반되며 또한 인슐린저항성 당뇨병 (type II DM, NIDDM)이 많이 발생한다. 만성적인 무배란에 의한 estrogen의 지속적인 자궁내막의 자극으로 초래된 자궁내막 증식증 (endometrial hyperplasia)과 자궁내막암의 발생이 증가된다는 사실은 잘 알려져 있다. 또한 이상지질혈증 (dyslipidemia), 고혈압, 심혈관계 질환이 많이 발생한다. 따라서 이러한 PCOS 환자는 최근에는 대사성 질환으로 인식되고 아울러 장기적인 관리가 필요한 질환으로 인식되고 있다.

최근에는 IR와 hyperinsulinemia가 PCOS의 중요한 원인으로 알려져 있으며 따라서 인슐린민감제 (insulin-sensitizing agent)를 이용하면 hyperinsulinemia을 줄여줌으로써 PCOS가 지닌 내분비계 및 생식기계 이상을 개선할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

### I. What causes PCOS?: Etiology

PCOS의 발병 원인은 아직 정확히 밝혀져 있지 않지만, 여러 인자들이 관여할 것으로 생각되고 있다. 그 중 하나가 유전적인 요인으로 PCOS 여성의 가족 (어머니 혹은 여형제) 중에 같은 PCOS 환자가 흔히 있다는 점이 이를 시사한다. 최근에는 insulin이 PCOS 발병에 한 원인으로 알려져 있다. 신체가 insulin에 대한 저항성을 가지게 되면 혈중 insulin이 증가하게 되고 이로 인해 androgen 생성이 증가하여 발생한다고 설명한다.

### II. What is PCOS?: Diagnosis

PCOS의 진단 기준에 대해서는 최근까지 논란이 많았지만, 2003년 Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS consensus에서 다른 원인에 의한 것을 배제하고 첫째, 희발월경 혹은 무월경 (oligo-/amenorrhea), 둘째, 고안드로겐혈증 혹은 고안드로겐혈증 (hyperandrogenism or hyperandrogenemia), 셋째, 초음파검사상에서 난소의 다낭성 모습 (polycystic ovary on USG) 이상의 세 가지 진단 기준에 두 가지가 부합되면 PCOS로 진단하도록 의견을 모았다.<sup>1</sup> 하지만 이 Rotterdam 진단 기준에도 단지 다모증만 있는 경우 (hirsute ovulatory normoandrogenic women)를 PCOS로 진단을 할 것인지 또는 IR가 PCOS의 중요한 병인으로 간주되고 있지만 진단 기준에는 반영되지 않았다는 등의

논란이 있다.

2006년 University of Texas의 family nursing practitioner program에서 제시된 PCOS 진단 guideline에는 무배란으로 인한 월경주기의 이상, 비만, 불임, 유산 및 다모증, 여드름, 탈모와 같은 남성화 증상 등 reproductive clinical manifestation과 impaired glucose tolerance, type II DM, gestational DM, dyslipidemia 등과 같은 metabolic manifestation에 대한 자세한 병력 청취를 할 것을 제시하였다. 체중 증가, 남성형 탈모 또는 다모증, 유방 크기의 감소, 음핵 비대 등과 같은 이학적 검사도 필요하다.<sup>2~4</sup>

2003년 ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists)에서는 모든 PCOS 여성에서 75-gm fasting glucose challenge 2시간 후 glucose를 측정하여 glucose intolerance 유무에 대한 선별검사를 시행할 것과 공복시 혈중 total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride 등을 측정하여 dyslipidemia 여부를 선별검사 할 것을 권한다.<sup>5</sup>

### III. How is PCOS treatment?

PCOS의 단일 치료법은 현재로는 없다. 따라서 PCOS는 문제점을 해결하는 것으로 치료를 한다. 즉 무배란에 의한 무월경 또는 불임, hyperandrogenism, 대사 장애 등의 증상과 치료 목적에 따라 개별화하여 치료해야 한다.<sup>6</sup>

#### 1. 환자 및 가족 교육 (patient and family education)

##### 1) 병명에 대한 설명

PCOS는 다양한 요인과 여러 유전자에 의해 발생하는 임상 증상이 매우 다양한 질환임을 잘 설명하여야 한다. 아직 정확한 발병 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않지만 H-P-O axis의 이상으로 인한 GnRH와 LH의 기능 이상, 난소 및 부신에서 steroid 생성에 관여하는 효소의 결핍 그리고 IR에 따른 대사 장애에 대해 설명을 하여야 한다. 불임은 FSH 결핍에 의한 난포 발달 장애에 의해 초래된다는 점도 설명하여야 하며, 생식력이 회복된 후 피임의 방법에 대해서도 교육이 필요하다.<sup>7,8</sup>

##### 2) PCOS에 의한 risk에 대한 설명

###### (1) 심혈관 질환 위험

혈관기능 장애, 혈액응고 이상, atherogenic markers (CRP, fibrinogen, homocysteine)의 상승, antioxidant capacity의 감소, 혈청 지질의 증가, 고혈압 등으로 인해 cardiovascular risk가 증가한다.<sup>5,9~10</sup>

###### (2) Type II DM의 위험

PCOS 여성은 일반인들에 비해 type II DM 발병 위험이 5~10배 정도 높으며, 발병 시기도 30~40대에 일찍 발병한다. PCOS 환자 약 30%가 당대사 장애 (impaired glucose tolerance, IGT)가 있다.<sup>9</sup>

###### (3) 암 발생 위험

암 발생 위험에 대한 정확한 증거는 제시되고 있지 않지만, PCOS 여성에서 자궁내막암, 유방암, 및 난소암의 발생 위험이 높다. 이러한 암 발생 증가 원인은 지속적인 에스트로겐 자극 (unopposed estrogen stimulation) 때문이다.<sup>8,9</sup>

###### (4) 임신과 관련된 위험

불임, 유산 및 임신성 당뇨의 위험이 증가한다. 유산이 증가하는 정확한 이유는 모르지만, LH의 증가, hyperandrogenemia, IR, 비만, 난포 발달 이상 등과 같은 여러 가지 요인들이 작용하는 것으로 생각된다.<sup>5,11,12</sup>

(5) 불임과 다모증 또는 탈모 등 남성화 증상으로 인해 우울증 혹은 불안증과 같은 정서적인 장애의 위험도 높다.<sup>13</sup>

### 3) 치료 목표 설정

생리와 생식력을 회복하고, 다모증과 같은 남성화 증상을 치료하며, 장기적인 관리로 합병증의 발생을 예방하도록 하여야 한다.

## 2. 비약물적 치료 (non-pharmacological treatment)

우선 지방 섭취를 줄이고 섬유질 섭취를 늘이는 식습관을 고치고, 규칙적인 유산소 운동 (aerobic exercise)을 하여 체중을 조절하는 생활 습관을 변화시키도록 한다. 특히 이 방법은 비만 또는 과체중 PCOS 여성에서는 가장 먼저 시도하도록 권한다. 생활 습관만을 바꾸어도 규칙적인 생리와 배란이 회복되어 생식력이 증가되고, 혈중 androgen이 감소하고, 인슐린저항성이 호전되며, DM이나 심혈관 질환의 위험이 감소한다. 또한 체중 감소는 장기적인 암 발생의 위험도 감소시킨다.<sup>5,9-10,14,15</sup> 또한 모든 환자들은 고혈압 유무에 대한 사전 선별검사를 시행하고, 2-hour 75 gm OGTT를 시행하여 IGT 유무를 조사하고, fasting lipid profile을 검사하여 dyslipidemia 여부를 선별검사 하도록 권한다.<sup>5</sup> PCOS에서 체중 감량의 효과와 생활 습관의 변화에 대해 자세히 소개를 하겠다.

### 1) Impacts of weight reduction in PCOS

#### (1) Impacts on reproductive dysfunction

비록 규모는 작지만 PCOS 여성에서 체중 감량이 여러 reproductive parameter를 개선시킨다는 연구들이 발표되고 있다. 특히 생리 주기 및 배란의 회복 여부에 대한 연구가 많다. 대부분의 연구에서 규칙적인 생리의 회복 효과를 보고하며, calory를 철저히 제한하여도 생리<sup>16</sup> 및 배란<sup>17</sup>이 회복된다는 보고도 있다. 하지만 calory를 철저히 제한한 식이 요법으로만 체중을 유지하는 것은 매우 힘이 들고 대부분 다시 체중이 증가한다. 적당한 calory 제한과 운동량을 증가시킨 프로그램을 6개월 시행한 결과, 12/13명에서 자연 배란이 회복되었고, 5명이 임신을 하였다고 보고하였으며, 후속 연구에서 배란이 회복된 60/67명 중 25%가 자연 임신이 되었다고 보고하였다.<sup>18</sup> 대체적으로 5%의 체중을 줄여 이를 잘 유지하면 규칙적인 생리를 회복할 수 있다.<sup>19,20</sup> 하지만 대규모 controlled study가 없어 불임 치료에 대한 반응 및 임신의 결과에 대해서는 결론을 내릴 수가 없다.

체중 감량을 위한 생활양식의 변화 (lifestyle modification)는 endocrine parameter에도 의미 있는 변화를 초래한다. 총 테스토스테론 (Total T)은 체중 감량에 일관성 있게 감소하지는 않지만, 유리 테스토스테론 (free T)은 대부분의 연구에서 감소하였다. 이는 대부분의 연구에서 밝혔듯이 SHBG의 증가 때문이다.<sup>20,21</sup> 한편 다모증 및 여드름과 같은 임상 증상에 대한 언급은 별로 없어 체중 감량이 hyperandrogenism을 호전시키는지는 분명치 않다.

PCOS에서는 LH 분비가 증가하는 것으로 잘 알려져 있지만, 비만은 LH pulse amplitude와 total 24-hr LH secretion의 감소와 관련이 있다.<sup>23</sup> 대부분의 연구에서 PCOS 여성의 체중 감량에도 LH의 특이한 변화는 없었다. 체중 감량으로 배란이 회복된 경우는 뇌하수체에서의 estradiol negative feedback mechanism이 회복되고 결과적으로 LH pulse production이 증가하기 때문이라고 설명하기도 한다.<sup>24</sup>

체중 감량으로 비만 PCOS 여성에서 생리와 배란이 회복되므로 불임 치료로 배란 유도제를 사용하기 전에 체중 감량을 먼저 시도하여야 한다는 주장도 있다.<sup>25</sup> 사실 이상체중에는 못 미치더라도 적당한 체중 감량으로 배란기능이 개선되므로, 현실적으로 임신을 바라는 비만 PCOS 여성에서 정상체중을 목표로 할 필요는 없다. 체중 감량의 효과에 대한 교육과 식이 요법과 운동 요법의 목표에 대한 자세한 설명이 필요하다. 이러한 intensive lifestyle intervention을 환자에 적용할 때 많은 수가 중도에 탈락한다는 점에 유의하여야 한다. 감량을 하고는 이를 꾸준히 유지하기 위해 intervention을 지속하는 것이 중요하다.

## (2) 자궁내막암에 대한 효과 (Impact of weight loss on endometrial cancer)

PCOS 여성의 비만은 자궁내막암 발생의 중요한 위험 인자이다. 이는 만성 무배란 상태에서 지속적인 unopposed estrogen의 작용에 의한 것인데, 비만 여성에서는 adipose tissue에서 androgen의 aromatization이 증가하므로 estrogen의 unopposed stimulation이 더욱 조장된다. 체중 감량이 자궁내막암 발생에 대한 영향에 대한 증거는 미비하다. Iowa Women's Health study에서는 의도적으로 체중 감량을 하여도 자궁내막암 발생에는 별로 영향이 없다고 보고하였지만,<sup>26</sup> 여기에는 자궁내막암 발생에는 오랜 기간이 걸린다는 점과 체중 감량 후 많은 사람이 다시 체중을 회복한다는 점을 고려하여야 한다. 체중 감량 후 체중을 잘 유지하면 자궁내막암의 위험이 감소한다는 몇몇 연구가 있다. 최근 연구에서는 체중 감량 후 5년 이상 체중을 잘 유지한 경우 자궁내막암의 발생 위험이 25% 감소하였다고 보고하였다.<sup>27</sup> 다른 연구에서 BMI를 조절한 후 매일 한 시간 정도 운동을 하여 41%의 자궁내막암 위험을 줄였고, 성인에서 BMI를 줄이면 50%의 위험 감소 효과가 있다고 보고하였다.<sup>28</sup> 자궁내막암 발생의 long-term nature를 고려하면, 성인 PCOS 여성에서 체중 감량이 자궁내막암의 발생 위험을 줄인다고 할 수 있다.

## (3) Metabolic impact of lifestyle modification

Lifestyle modification으로 대사성질환의 위험을 줄일 수 있다는 많은 연구들이 발표되었다. 최근 DM 발병에 미치는 영향에 대한 대규모 연구가 있었다. IGT 남녀 3,000명을 대상으로 시행한 Diabetes Prevention Program에서 lifestyle program에 속한 군은 약 4년 동안 평균 4 kg 정도 (시작 체중의 5% 정도 감량)를 감량하고 유지하여 DM 발병이 58% 정도 줄었다고 보고하였다.<sup>29</sup> Diabetic Prevention Program에 참여한 군에서의 metabolic syndrome의 유병률은 53%였는데, lifestyle modification 방법을 적용한 군에서의 유병률은 41%로 감소하였다는 보고가 있는데, 이는 metformin 단독으로 치료한 군보다 효과가 뛰어나며 혈압 및 triglyceride level 감소에 효과적인 것으로 보고되었다.<sup>30</sup>

체중 감량은 과체중 여성에서 조기 carotid atherosclerosis의 발생을 감소시킨다는 연구 결과가 있다. 식이 및 운동 요법으로 평균 16%의 체중을 줄인 결과 혈압, TG, LDL/HDL ratio 및 total cholesterol과 같은 심혈관 질환의 위험이 감소하였다. 감량한 체중을 지속적으로 유지한 군이 50% 정도 되는데, 이들 중 13%에서 preclinical atherosclerosis의 예측치인 bulb IMT가 감소하였다.<sup>31</sup>

Endothelial dysfunction은 CVD의 발생 예측 인자이다. 이는 PCOS 뿐만 아니라 비만과도 관련이 있다. 임신성 당뇨의 과거력이 있는 비만 여성에서 식이 요법으로 8% 정도의 체중을 줄였으나 endothelium-dependent forearm vasodilation의 개선 효과가 없는 반면, LDL cholesterol을 감소시키는 Orlistat를 사용하여 체중을 줄인 군에서 혈류 증가의 효과가 있었다는 연구 결과로 보아 이러한 효과는 LDL cholesterol의 역할 때문인 것으로 생각된다.<sup>32</sup> 그 외 vascular function과 관련이 있는 수치들이 체중 감량으로 호전된다는 연구들이 있다. 육체적 활동으로 인한 체중 감소는 비만 여성에서 endothelial dysfunction을 개선한다는 연구도 있다.

PCOS 여성에서 lifestyle modification에 의한 cardiovascular improvement에 대한 연구는 현재 많이 되어 있지는 않다. PCOS에서 흔히 나타나는 dyslipidemia에 대한 체중 감량의 효과에 대한 연구 결과, total cholesterol, TG 및 LDL이 감소하는 것으로 나타났다. 또한 PCOS에서 체중 감량에 따라 IS가 일관성 있게 개선되는 것으로 여러 연구에서 보고되었다.<sup>19,20,33,34</sup> 이상의 lifestyle intervention의 PCOS에 대한 영향을 요약하면 Table 1과 같다.

## 2) Lifestyle intervention in PCOS

## (1) Diet of PCOS

최근 PCOS 여성에서 체중 감량을 위한 적절한 식단에 대한 논의가 활발하다. Low carbohydrate diet의 체중 감량과 내분비 및 대사에 미치는 영향에 대한 연구에서, fasting insulin은 감소하는 반면 그 외 다른 내분비 요인에는 변화가 없다고 보고하였다.<sup>35</sup> 또 다른 연구에서는 dietary intervention은 PCOS에서 체중 감량뿐만 아니라

**Table 1.** Clinical Impacts of Lifestyle Intervention in PCOS

Clinical Characteristics	Findings
Menstrual frequency	Consistently improved in all studies
Ovulation	Small studies suggest improvement in rates of ovulation
Pregnancy	Uncontrolled data suggests improvement in rate of pregnancy. No data on pregnancy complications
Hirsutism/androgens	Decreases in free testosterone consistently seen but hirsutism not studied
Glucose tolerance	Improvements in the general population studies, no data specifically in PCOS
Cardiovascular risk	Improvements in lipids in a few studies, small studies suggest improvement in subclinical disease

내분비 및 대사에 효과가 없다고 하였다.<sup>30,36</sup> 최근에는 low saturated fat, high fiber, low glycemic index carbohydrate diet를 주로 권한다. 'Glycemic index'란 2시간 동안의 blood glucose에 대한 효과를 기준으로 한 carbohydrate 분류 방법인데, low glycemic index food에는 bran cereals, mixed grain breads, lentils, soy 등이 속하고, high glycemic index food에는 white rice, bread, potatoes 및 simple sugar를 함유하고 있는 sweets 등이 있다.

### (2) Exercise in PCOS

대사질환을 줄이기 위해서 운동이 필요하다는 점이 널리 인식되었다. 운동은 체중 감량을 유지하기 위한 가장 중요한 요소이며, 식이 요법의 성공적인 효과를 거두는데 많은 도움이 된다. 근육강화운동은 IS를 개선하고, 식이 요법과 병행하면 lean muscle mass의 상실을 방지할 수 있다.

American Heart Association (AHA)은 체중 감량을 하고자 하는 성인은 매일 1시간 이상 육체적 활동 (physical activity)을 하고, 모든 성인들은 매일 30분 정도의 운동을 할 것을 권한다. 육체적 활동을 많이 하면 sedentary activity를 줄일 수 있는 효과도 있다. American Diabetes Association (ADA)는 IGT 환자는 일주일에 적어도 150분 이상 중등도 내지 활발한 운동 (moderate to vigorous)을 하고, 장기적인 체중 감량을 위해서는 매일 1시간 이상 운동을 할 것을 권한다. 2006년 AHA와 ADA에서 권하는 식이 및 운동 지침은 Table 2와 같다.

### (3) 약물치료의 병합

체중 감량을 위한 lifestyle intervention에 병행한 약물치료의 효과에 대한 몇몇 연구들이 있다. 일반 비만인 대상으로 lifestyle intervention과 병행하여 sibutramine을 투여한 군이 lifestyle intervention만 한 군보다는 5.4 kg, sibutramine만 투여한 군보다는 7.1 kg의 더 많은 감량 효과를 보여, lifestyle intervention이 주된 역할을 하고 약물 치료는 보조적인 역할을 하는 것으로 알려졌다.<sup>37</sup>

Metformin은 PCOS에 많이 사용되고 있지만, lifestyle intervention과 병행 치료에 대한 연구는 별로 없다. Pilot study에서 병행한 치료한 군에서 위약 치료한 군보다 더 많은 체중이 감소한 결과를 보고하였다. Metformin을 사용한 군 보다 lifestyle modification으로 체중을 감량한 군에서 규칙적인 배란 회복률이 높고,<sup>38</sup> 생리의 빈도가 높다<sup>39</sup>는 보고가 있다.

### (4) Lifestyle modification in adolescents

청소년기의 여자에서 체중을 줄이기 위한 lifestyle 변화는 이후 생식력에도 많은 영향을 미친다. Hyperandrogenism이 있는 청소년기 여자에서 체중 감량의 효과에 대한 연구 결과를 보면, 체중 감량 후 androgen이 의미 있게 감소하였으나, 연구 기간이 짧아 다른 임상 증상의 개선에 대한 결과는 알 수 없었다.<sup>40</sup> 과체중의 초기 사춘기 여자에서 1년간 운동 및 식이지도를 시행한 결과 약 65%가 어느 정도 체중 감소가 있었으며, 평균 8.9%의 체중 감량이 있는 여자에서 T이 의미 있게 감소하였다고 보고하였다. 다시 체중이 증가한 여자에서는 T도 다시 증가하였다. 이들은 모두 초경 이전의 여자 아이로 생리에 대한 변화는 알 수 없었다.<sup>41</sup> 일반적으로

**Table 2.** Guidelines for Diet and Lifestyle Intervention, 2006

American Heart Association Guidelines		Special Considerations	
Diet recommendations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consume fish 2 × /wk</li> <li>• Keep fats &lt;7%</li> <li>• Keep trans fats &lt;1%</li> <li>• Cholesterol &lt;300 mg/d</li> <li>• Alcohol ..... no more than 4-oz wine or 12-oz beer/d (women)</li> </ul>		
Salt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No more than 2300 mg/d</li> </ul>	Hypertensive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No more than 1500 mg/d</li> </ul>
Vitamin E	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No benefit to supplement and not recommended</li> </ul>		
Soy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contains <math>\alpha</math>-linoleic acid</li> <li>• May improve cardiovascular disease risk but more data needed</li> </ul>		
Folate/B12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inadequate data to recommend</li> </ul>		
Omega-3 fatty acids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eicosapentanoic acid</li> <li>• Docosahexanoic acid</li> <li>• Encourage consumption through fish or supplement 2× /wk</li> </ul>	Cardiovascular disease ↑ Triglycerides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplement 1 g/d</li> <li>• MD consultation recommended-may recommend ↑ supplement but 3 g/d may cause excess bleeding in some</li> </ul>
Exercise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 min/d</li> <li>• May accumulate throughout the day</li> </ul>	Weight loss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 h/d</li> </ul>
American Diabetic Association			
Exercise	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 min/wk moderate-vigorous or 90 min/wk intense activity</li> <li>• Spread out over 3d</li> <li>• No more than 2 d without activity</li> </ul>	Weight loss Max weight loss Type 2 diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 h/wk</li> <li>• 7 h/wk</li> <li>• Resistance training 3 × /wk</li> <li>• 3 sets with 8~10 repetitions each</li> <li>• Consultation with MD for aerobic exercise may be necessary</li> </ul>

사춘기 전후의 여아에서 androgen은 체중 감량에 아주 민감하게 반응한다.

비만 인구가 급속히 늘고 있으며, 우리나라에서도 비만에 대한 관심이 매우 높다. PCOS는 비만 여성에서 흔

하고, 특히 비만은 PCOS 여성에서 생식 이상이나 대사성 합병증 (reproductive and metabolic complication)이 더 심하게 나타난다. 비만은 IR를 더욱 악화시키는데, lifestyle intervention으로 체중 감량으로도 대사성 질환을 치료할 수 있고 type 2 DM을 예방할 수 있다. 뿐만 아니라 체중 감량만으로도 생식 이상을 개선할 수 있다는 여러 연구 결과가 발표되고 있다. 하지만 pregnancy outcome에 대한 체중 감량의 효과에 대한 data와, adolescent에서 체중 감량으로 인한 long-term data는 아직 부족하다. 체중 감량으로 인한 효과에 비하여 lifestyle modification program의 결과는 만족할 만한 정도에 못 미치는데 이는 중도 탈락하는 참가자가 많고, 장기적으로 다시 체중이 증가하는 사람이 많기 때문이므로 식이 및 운동치료에 대한 적극적인 상담 및 교육과 보조적인 약물 치료를 동반할 필요가 있다. 비만 PCOS 여성 치료의 요약은 Figure 1에서 요약하였다.

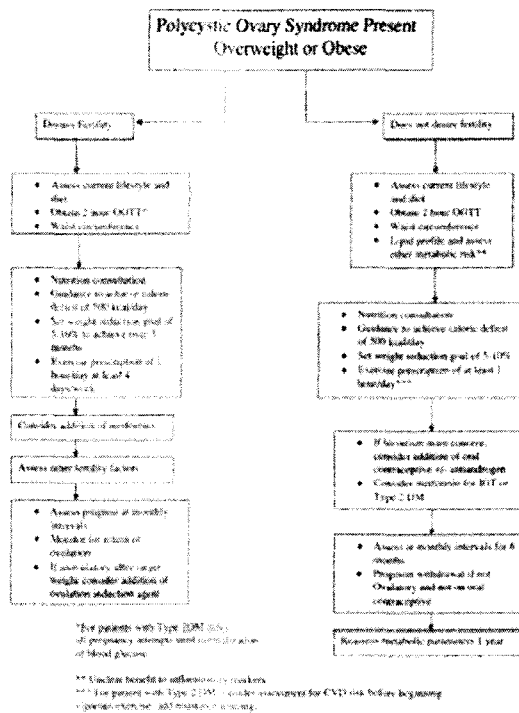


Figure 1. Flow chart for management of PCOS in the presence of overweight or obesity.

### 3. 약물 치료 (pharmacological treatment)

PCOS 치료의 방법은 앞에서 설명한 체중 감량과 같이 생활방식을 변화시키고 조정하는 방법에서부터 약물 요법까지 매우 다양하며 주로 병합 요법을 시행한다. 여기에서는 PCOS 환자의 증상에 따른 약물 치료법과 각각의 치료법에 따른 대사에 미치는 영향에 초점을 맞추어 설명하고자 한다. 일반적으로 희발월경을 보이는 환자는 규칙적인 월경을 회복하고, 자궁내막의 과다증식 및 자궁내막암으로의 발전을 예방하는 것이 치료 목표이다. 얼굴 여드름, 다모증 및 탈모와 같은 hyperandrogenism 또한 치료 목표가 된다. 과체중 및 IR와 같은 대사 이상도 치료의 목표이다. 이러한 PCOS의 다양한 증상을 치료하기 위해 progestin 제제, 복합 경구용피임제 (combined oral contraceptives, COCs), antiandrogens, 인슐린민감성 개선제 (insulin sensitizing agents) 등을 단독 또는 병용하여 이용한다.

## 1) 무월경 및 희발월경의 치료

만성 무배란에 의한 무월경 또는 희발월경은 PCOS의 진단 기준 중 하나이다. 지속적인 무월경으로 PCOS 환자의 혈중 progesterone치는 정상 이하이며, progesterone에 의한 억제 효과가 없어 자궁내막은 estrogen에 의해 지속적으로 자극을 받게 되어 증식과 분화를 계속한다. 결국 자궁내막의 과다증식 (endometrial hyperplasia), 이형성증 (dysplasia), 자궁내막암 (endometrial carcinoma)의 발생 위험이 증가하게 된다. 따라서 PCOS의 희발/무월경 치료시 고려하여야 할 사항은 규칙적인 월경을 회복하는 점과 자궁내막을 보호하여야 한다는 점이다. 앞의 두 가지 치료 목적을 얻기 위해 지속적인 COC 투여와 간헐적인 progestin 투여법이 널리 이용된다. IR가 있는 경우에는 이들 약제들의 metabolic effect를 반드시 고려하여야 한다.

COC는 규칙적인 월경을 회복하는데 효과가 아주 뛰어나며 부수적으로 피임의 효과도 얻을 수 있어, 피임이 필요한 PCOS 환자에서 가장 먼저 선택할 수 있는 약제이다. COC는 hyperandrogenemia에 의한 증상의 개선에도 효과가 있다. 하지만 COC는 IR를 야기하거나 악화시킬 수 있다. 이러한 점은 특히 IGT나 type II DM가 있는 PCOS 환자에서는 주의하여야 한다.<sup>42</sup> 최근에는 비교적 저용량의 estrogen이 함유된 COC를 사용하므로 주로 progesterone 성분이 앞에서 언급한 metabolic effect를 나타내는 것으로 생각된다. 몇몇 예외적인 경우를 제외하고 대부분의 progestin은 약간의 androgenic activity를 가지며, SHBG을 어느 정도 억제하는 작용이 있다. 비교적 높은 androgenic activity가 있는 progestin은 간에서 SHBG을 생성하는 estrogen의 효과를 감소시켜 IR를 더욱 조장하게 된다. 3세대 COC에 함유되어 있는 desogestrel과 norgestimate는 androgenic activity가 없는 progestin이고,<sup>43</sup> 최근에 개발된 drospirenone은 antiandrogenic activity가 있다.<sup>44</sup> COC에 포함되어 있는 progestin들의 androgenic activity는 Table 3과 같다.

**Table 3.** Androgenic potential of select progestins

Progestins Contained in Oral Contraceptives	Relative Androgenic Activity of Progestin	Examples of Oral Contraceptives
Norgestrel	High	LoOvral
Levonorgestrel	High	Levlen, Nordette, Tri-Levlen, Triphasil
Norethindrone	Medium	Ovcon 35, Ortho-Novum
Norethindrone acetate	Medium	Loestrin
Ethinodiol diacetate	Low	Demulen, Kelnor, Zovia
Norgestimate	None	Ortho-Cyclen, Ortho-Tricyclen
Desogestrel	None	Desogen, Ortho-cept
Drospirenone	Antiandrogenic	Yasmin, Yaz

건강한 여성에서도 COC에 의한 인슐린 민감도 (insulin sensitivity, IS)의 이상이 초래됨이 보고되어 있는데, 대부분 androgenic activity가 강한 progestin이 함유된 것을 이용한 경우이다. 하지만 PCOS 환자에서 새로운 androgen 효과가 낮은 progestin이 함유된 COC를 사용한 경우 IS를 감소시키는지 변화가 없는지에 대해서는 아직 논란이 있다.<sup>42,45</sup> Hyperandrogenemia가 동반된 비만 여성에서 neutral-androgenicity progestin인 desogestrel이 함유된 COC를 6주기 사용한 결과, 정상 glucose tolerance (GT) 환자에서는 9명 중 5명이 IGT로 발전하였고, 기존 IGT가 있던 환자에서는 2명이 DM으로 발전한 점으로 미루어 비만이 COC의 대사 부작용의 고위험 인자임을 알 수 있다.<sup>46</sup> 최근 한 연구에서 ethinylestradiol (EE)과 antiandrogenic progestin인 drospirenone이 함유된 COC의 metabolic effect를 조사한 결과, non-obese PCOS 여성에서 12주기 동안 사용한 결과 IS에는 의미 있는 변화가



없었다고 보고하였다.<sup>44</sup>

COC의 대사 작용에서 주의를 하여야 하는 것은 지질대사에 미치는 영향이다. 많은 PCOS 환자에서 HDL은 감소하고, LDL, TG, 및 total cholesterol은 증가하는 dyslipidemia가 초래된다.<sup>47</sup> Androgenicity가 낮은 progestin은 LDL에는 영향이 없고, HDL은 증가시킬 수 있어 도움이 되지만,<sup>48</sup> androgenicity가 높은 예전 COC는 TG를 유의하게 증가시킬 수 있으므로 dyslipidemia가 있는 여성에서 사용할 때는 주의를 하여야 한다.<sup>49</sup>

DM 혹은 hypercholesterolemia가 있는 PCOS 여성에서 COC를 사용하면 심근경색 (myocardial infarction, MI)이나 ischemic stroke의 발병 위험이 7~15배 증가하며, 흡연 여성이나 치료하지 않은 고혈압 여성에서 더욱 높다. 3세대 COC와 EE/drospirenone OC도 정맥 혈전색전증 (venous thromboembolism)의 위험을 조금 증가시킨다.<sup>50</sup> IS 평가 방법, 검사 대상군의 차이, 사용된 COC의 차이 및 치료 기간의 차이 등으로 인하여 COC 대사 및 심혈관계에 미치는 영향이 다르게 평가 될 수도 있다.

간헐적인 progesterone 투여 (intermittent progesterone therapy)로도 자궁내막을 보호할 수 있다. Medroxyprogesterone acetate (MPA) 5~10 mg/day을 매달 혹은 2개월마다 7~10일간 복용하여 쇠퇴성 출혈을 야기한다. Intermittent progestin therapy의 metabolic effect에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 체중을 줄이거나 약제를 사용하여 insulin을 낮추면 생리 이상이 개선이 된다. 자신 체중의 5~10% 정도를 줄여도 생리와 배란이 회복이 되는 경우가 많다. Insulin을 낮추기 위한 약제로 metformin과 thiazolidinediones (TZDs)가 사용된다.

## 2) 고안드로겐혈증 (고안드로겐증)의 치료

Hyperandrogenism은 PCOS 환자에서 치료를 하여야 하는 중요한 증상 중 하나이다. 이는 난소에서 androgen인 T이 과다하게 생성되기 때문이며, 이 T 가운데 SHBG과 결합하지 않은 free form이 biologic activity를 나타낸다. PCOS 여성에서는 hyperinsulinemia로 인해 간에서 SHBG의 생성이 억제되어 SHBG이 매우 낮다. 따라서 PCOS 환자에서 hyperandrogenism을 치료하는 방법으로는 ① 난소에서 T 생성을 억제하거나, ② SHBG을 증가시키거나, ③ 말초 조직에서 T이 더 강력한 androgenic activity를 갖는 dihydrotestosterone (DHT)으로 전환을 억제하거나, ④ 조직에서 androgen의 작용을 차단하는 방법들이 적용될 수 있다.

최근 개발된 COC를 일차적으로 사용할 수 있다. COC로 hirsutism과 acne를 개선시킬 수 있을 뿐만 아니라 규칙적인 생리도 획득할 수 있는 이점이 있다. COC에 함유되어 있는 estrogen 성분은 LH의 분비를 억제하여, 난소에서 androgen 생성을 감소시키고, 간에서 SHBG의 생성을 증가시켜 T의 biologic activity를 저하시킨다. Acne는 COC를 2개월 정도 사용하면 좋아지지만 hirsutism은 6개월 이상 사용하여야 효과가 나타나며 9~12개월 사용하였을 때 효과가 가장 우수하다고 한다. 이때 COC 선택은 함유되어 있는 progestin 성분을 고려하여 결정하는 것이 좋다. 요즘 나오는 COC에는 estrogen 성분은 비교적 적게 들어 있어 progestin 성분이 주로 metabolic effect를 결정한다. Androgenicity가 높은 progestin이 들어 있는 COC를 사용하면 SHBG 생성에 대한 estrogen의 영향이 감소되고, IS에도 negative effect를 나타낸다. 따라서 androgenicity가 없는 progestin인 norgestimate나 desogestrel이 들어있는 COC나 antiandrogenic progestin인 drospirenone이 들어 있는 제품이 좋다. Drospirenone은 antiandrogenic effect 뿐만 아니라 antiminerlocorticoid effect도 있으며, SHBG을 증가시키는estrogen의 action을 방해하지 않는다.<sup>51</sup>

Spirolactone과 같은 antiandrogen 제제를 단독 (100~200 mg/day) 혹은 COC와 병용 투여할 수도 있다. Spirolactone의 progestational effect 때문에 월경 중간기에 출혈 (intermenstrual bleeding)이 있을 수 있으며, hyperkalemia와 hypotension과 같은 부작용이 드물게 생길 수도 있다. IS에는 별다른 변화가 생기지 않는다. 그 외 사용되는 antiandrogen으로는 flutamide와 cyproterone acetate (CPA)가 있지만, flutamide는 간독성이 있어 잘 사용되지 않으며 CPA는 미국에서는 사용되지 않고 있다. Antiandrogen을 치료제로 사용할 때는 이 약제가 태반을 건너가서 임신 중인 남아에게 여성화를 초래할 수 있으므로 barrier method나 COC를 이용하여 피임을 하도

록 권하여야 한다.

Finasteride는 T을 DHT로 변환시키는 효소인 type 2 5- $\alpha$  reductase의 competitive inhibitor이다. 하지만 pilosebaceous unit에 주로 작용하는 것은 type 1 5- $\alpha$  reductase로 finasteride는 hirsutism 치료에는 별로 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

Facial hirsutism에 사용되는 eflornithine (Vaniqa) cream은 피부의 ornithine decarboxylase를 직접 차단하여 cell growth를 억제하여 최종적으로 모발 성장 속도를 늦춘다. 단기간 얼굴에 사용하여 효과를 보고하고 있으나 장기간 사용시의 효과에 대해서는 아직 확립되어 있지 않다.

Insulin 강하제 (insulin lowering agent, insulin sensitizing agents)는 hyperandrogenism에는 OCs나 antiandrogen과 같은 효과는 없다고 알려져 있다.

### 3) 대사 이상의 치료

Hyperinsulinemia는 PCOS 병리기전의 중심 요소이다. PCOS 여성이 같은 몸무게의 정상 여성보다 insulin에 대해 더 저항성이 있다. PCOS 여성에서는 비만인 경우가 흔하고, 조기에 IGT나 type II DM이 생기며, HDL이 감소하고 LDL 및 TG가 증가하는 dyslipidemia가 흔하다. Hyperinsulinemia는 대사장애의 위험을 증가시킬 뿐만 아니라 hyperandrogenemia를 유발시키는데 일조를 한다. Insulin이 증가하면 간에서 SHBG의 생성이 저하되고, 결국 biologic activity가 있는 T이 증가하게 된다. 또한 insulin은 난소의 theca cell에 작용을 하여 T 생성을 촉진시킨다. 따라서 insulin을 저하시키는 치료를 하면 IR가 좋아지고, 생리불순이 개선된다. COC가 생리불순을 개선시키는 탁월한 효과가 있지만 IS는 악화시킨다. Insulin을 저하시키는 치료는 체중조절 (감량)과 지질대사 (lipid metabolism)에도 효과가 있다. 가장 흔히 사용되는 insulin sensitizing agent로 biguanides 계열의 metformin과 TZD 계열의 pioglitazone과 rosiglitazone이 있다.

#### (1) Metformin

Metformin은 biguanide로 type II DM의 antiglycemic therapy에 이용되는 약제로 주로 간에서 glucose 생산을 저하시키는 작용을 한다. 그 외 말초조직에서 glucose utilization을 증가시키고, 장에서 glucose uptake와 lipolysis를 감소시키는 작용이 있다.<sup>52</sup> 또한 직접적으로 난소에서 steroidogenesis를 감소시키는 작용도 있다.<sup>53</sup> PCOS 환자에서 metformin 치료를 한 경우 체중, 체질량지수 (body mass index, BMI) 및 허리-엉덩이 둘레 비 (waist-hip ratio) 감소를 보고하였는데, metformin 치료로 IS 개선 효과는 BMI 감소에 따른 것으로 설명하기도 한다. 하지만 체중 감소가 없음에도 IS가 개선된다는 보고도 있다. 최근 PCOS 환자의 metformin 치료에 대한 13개의 연구 결과를 meta-analysis한 결과 체중, BMI, 및 waist-hip ratio에는 영향이 없고, 공복 insulin은 저하되었다는 보고도 있다. 예외적으로 고도 비만 환자에서는 IS가 개선이 되지 않는다는 연구 결과도 있다.<sup>54</sup> 그리고 정상체중 (non-obese) 여성에게 metformin을 사용한 연구에서 공복시 insulin과 T이 저하되었다는 연구도 있다.<sup>55</sup> PCOS 여성에서 metformin은 배란 횟수도 증가시키므로 임신을 원하지 않는 환자에게는 피임을 하도록 권해야 한다.

Short-acting (500, 850, 1000 mg; 일일 최대 용량 2550 mg)과 long-acting (500, 750 mg; 일일 최대 용량 2000 mg) 제제가 있으며, 처음 500 mg에서 시작하여 수 주 동안 점차 증가시키도록 한다. Metformin의 부작용으로는 diarrhea, abdominal bloating, nausea 등과 같은 위장 증상이 대부분이며, 시간이 지나거나 용량을 줄이면 감소된다. 일부에서는 vitamin B12 흡수가 감소하기도 한다. Metformin에 의한 가장 심각한 부작용은 lactic acidosis이다. Metformin은 renal or hepatic disease, cardiac or respiratory insufficiency, hypoxic condition, radiographic contrast agents 사용, 과도한 음주를 하는 사람에게는 사용하여서는 안 된다. 또한 metformin은 혈중 lipid profile에도 좋은 영향을 미치는데, LDL과 TG는 저하시키고, HDL은 조금 증가시킨다.<sup>56</sup>

COC는 hyperandrogenism과 생리불순은 호전시키지만, IS는 악화시킨다. 따라서 COC와 metformin을 같이 투여하면 COC의 IS에 대한 악영향을 줄일 수 있을 것으로 생각하지만 이점에 대한 연구는 아직 많지 않다.

COC 단독 투여와 비교해 COC와 metformin을 병용 투여한 경우에서 IS가 조금 개선되었다는 보고가 있지만, 당뇨병이 동반되지 않은 (nondiabetic) PCOS 환자에서의 이런 병합 투여는 득도 해도 없다고 하였다.<sup>57</sup>

## (2) Thiazolidinediones (TZD)

Pioglitazone과 rosiglitazone이 type II DM의 치료제로 널리 이용되고 있는 이 계열의 약제이다. 이들의 약리작용은 근육의 IS를 개선시키고, 지방세포의 유전자 발현 (adipocyte gene expression)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이들은 지방세포의 PPAR gamma 수용체에 agonist로 작용하여 영향을 나타낸다.<sup>58</sup> TZDs는 난소에 직접 작용하여 T과 estradiol 생성을 감소시킨다.<sup>59</sup> 하지만 아직 metformin에 비해 PCOS에 관한 TZD의 연구가 별로 없다.

처음 PCOS 치료제로 연구된 TZD는 troglitazone으로, 체중의 변화는 없지만 IS가 호전되고, SHBG이 증가하며,<sup>60,61</sup> 배란과 다모증도 개선되는데 이와 같은 효과는 사용한 용량과 관계가 있다.<sup>62</sup> Rosiglitazone을 사용하였을 때 IS는 호전을 보이지만 BMI에는 변화가 없다는 연구와 BMI가 증가한다는 연구도 있다.<sup>63-65</sup> Pioglitazone은 hyperinsulinemic 여성에서만 IS와 생리불순이 좋아지고 normoinsulinemic 여성에서는 변화가 없으며, T과 SHBG도 hyperinsulinemic 여성에서만 좋아지는 경향이 있지만 통계학적 의미는 없다는 연구<sup>58</sup>와 체중 증가에도 불구하고 IS가 좋아지고, SHBG이 증가하고, T이 감소한다는 연구도 있다.<sup>66</sup> Pioglitazone은 체중 증가에도 불구하고 (평균 4.7 kg/6 months) metformin 보다 공복시 insulin과 IS가 더 좋아졌다는 비교 연구도 있고,<sup>57</sup> 체중 변화는 없으면서 앞의 개선 효과가 있었다는 연구도 있다.<sup>67</sup>

대부분의 연구에서 혈중 lipid profile에는 rosiglitazone 보다 pioglitazone이 더 좋은 영향을 미친다고 보고하고 있다. Pioglitazone은 LDL에 영향을 주지 않지만 rosiglitazone은 LDL을 8~16% 정도 증가시키며, 양쪽 모두 HDL은 10% 정도 증가시키고, TG의 감소는 pioglitazone을 사용한 경우에 더 흔히 일어난다.<sup>58,68,69</sup>

DM 여성에서는 TZD를 사용하면 대부분 체중 증가가 나타나는데, PCOS 여성에서 TZD에 의해 체중의 변화가 없다는 연구 결과도 있고, 최고 4.7 kg까지 증가하였다는 보고도 있다. 이 체중 증가는 subcutaneous fat과 water accumulation이 증가하기 때문인 것으로 알려져 있다.<sup>58,70,71</sup> 이들 중 4~6%는 확실한 부종으로 발전하므로 심부전의 위험이 있는 환자에서는 이러한 약제의 사용에 주의하여야 한다. Pioglitazone과 rosiglitazone은 troglitazone과 같은 심한 hepatotoxicity는 없는 것으로 알려져 있지만, 이들 약제를 사용할 때는 시작 전과 사용 이후 주기적으로 간기능검사를 할 것을 권하고 있다. Metformin은 pregnancy category B인 반면, TZD는 category C로 동물실험에서 임신 중반기 이후 growth retardation이 있음이 알려져 있다.

TZD과 metformin이나 COC를 병용한 연구는 아직 별로 없지만, 부작용이 증가하지 않으면서 대사이상과 생리불순에 좋은 효과를 얻을 수 있을 것으로 생각되며, 이런 병합 투여에 대한 연구가 더 많이 필요하리라 생각된다.<sup>72,73</sup>

## IV. 요약

PCOS는 여전히 논란이 있지만 2003년 Rotterdam consensus에서 그 진단 기준이 세워졌다. 아직 까지도 정확한 병인은 밝혀지지 않았지만, 현재로서는 인슐린저항성에 의한 고인슐린혈증으로 인해 생긴다고 알려져 있다. 환자를 치료할 때 '임신을 어떻게 쉽게 할 것인가'라는 점과 '초래된 혹은 향후 발생할 대사이상을 어떻게 치료하고 관리 할 것인가'라는 두 가지 문제점에 대해 고려하여야 한다. 또한 환자의 연령 및 결혼 여부에 따라 치료 목표가 서로 다르다는 점을 고려하여야 한다. 장기간 무월경을 보이는 여성에서 생리의 회복은 자궁내막을 자궁내막암의 발생으로부터 보호하여야 한다는 점도 명심하여야 한다.

## 참 고 문 헌

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004.
2. Costello MF. Polycystic ovary syndrome--a management update. *Aust Fam Physician*. 2005 Mar; 34(3): 127-33.
3. Schroeder BM American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG releases guidelines on diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2003 Apr 1; 67(7): 1619-20, 1622.
4. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Oct; 18(5): 671-83.
5. ACOG practice bulletin. Polycystic ovary syndrome. Number 41, December 2002. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Mar; 80(3): 335-48.
6. Buccola JM, Reynolds EE. Polycystic ovary syndrome: a review for primary providers. *Prim Care* 2003 Dec; 30(4): 697-710.
7. van der Spuy ZM, Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Oct; 18(5): 755-71.
8. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Oct; 18(5): 813-23.
9. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Oct; 18(5): 803-12.
10. Sheehan MT. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res* 2004 Feb; 2(1): 13-27.
11. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb; 87(2): 524-9.
12. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, et al. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Feb; 77(2): 209-15.
13. Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2003 Aug 15; 68(4): 697-704.
14. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003 Jul-Aug; 9(4): 359-72.
15. Guzick DS. Cardiovascular risk in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug; 89(8): 3694-5.
16. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884-91.
17. Guzick DS, Wing R, Smith D, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598-604.
18. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
19. Huber-buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470-4.
20. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9.
21. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-11.

22. Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Anyaoku V, et al. Response of sex hormone binding globulin and insulin-like growth factor binding protein-1 to an oral glucose tolerance test in obese women with polycystic ovary syndrome before and after calorie restriction. *Clin Endocrinol* 1992; 39: 363-7.
23. Morales AJ, Laughlin GAQ, Butzow T, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-64.
24. van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: E615-20.
25. Balen AH, Dresner M, Scott EM, et al. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? *BMJ* 2006; 332: 434-5.
26. Webb PM. Commentary: weight gain, weight loss, and endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 166-8.
27. Trentham-Dietz A, Nicholas HB, Hampton JM, et al. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 151-8.
28. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1635-8.
29. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
30. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611-9.
31. Mavri A, Stegner M, Sentocnik JT, et al. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes Res* 2001; 9: 511-6.
32. Bergholm R, Tiikkainen M, Vehkavaara S, et al. Lowering of LDL cholesterol rather than moderate weight loss improves endothelium-dependent vasodilatation in obese women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1667-72.
33. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 611-6.
34. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss in obese, infertile women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1884-91.
35. Douglas CC, Gower BA, Darnell BE, et al. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 679-88.
36. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, et al. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 630-7.
37. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111-20.
38. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-weeks, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 82: 421-9.
39. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter study. *Hum Reprod* 2006; 21: 80-9.
40. Wabitsch M, Hauner H, Heinze E, et al. Body fat distribution and steroid hormone concentration in obese adolescent

- girls before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3469-75.
41. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL, et al. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5588-95.
  42. Korytkowski MT, Mook M, et al. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3327.
  43. Leblanc ES, Laws A. Benefits and risks of third-generation oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 625.
  44. Guido M, Romualdi D, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2817.
  45. Cibula D, Sindelka G, et al. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17: 76.
  46. Nadar S, Riad-Gabriel MG, et al. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentration in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3074.
  47. Lakhani K, Prelevic GM, et al. Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 613.
  48. Cibula D, Hill M, et al. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 2001; 16: 940.
  49. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349: 1443.
  50. Batukan C & Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006; 85: 436.
  51. Palep-Singh M, Mook K, et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 163.
  52. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, et al. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 691.
  53. Cibula D, Fanta M, et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005; 20: 180.
  54. Ehrmann DA, Cavaghan MK, et al. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 524.
  55. Maciel GA, Soares Junior JM, et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004; 81: 355.
  56. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574.
  57. Elter K, Imir G, et al. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1729.
  58. Ortega-Gonzalez C, Luna S, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1369.
  59. Seto-Young D, Paliou M, et al. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6099.
  60. Dunaif A, Scott D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities

- in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299.
61. Ehrmann DA, Schneider DJ, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108.
  62. Azziz R, Ehrmann D, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626.
  63. Belli SH, Graffigna MN, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 624.
  64. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 60-5.
  65. Yilmaz M, Karakoc A, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicality and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 154-60.
  66. Rautio K, Tapanainen JS, et al. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1400-7.
  67. Garmes HM, Tambascia MA, et al. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 317-23.
  68. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
  69. Goldberg RB, Kendall DM, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54.
  70. DeLeo V, laMarca A, et al. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-67.
  71. Brettenthaler N, De Geyter C, et al. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3835-40.
  72. Glueck CJ, Moreira A, et al. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* 2003; 18: 1618-25.
  73. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82: 893-902.