

Pregledni prispevek/Review article

## VLOGA METFORMINA PRI OBRAVNAVI BOLNIC S SINDROMOM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

THE ROLE OF METFORMIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

*Renata Košir, Helena Meden-Vrtovec*

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

#### Izhodišča

*Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je najpogostejša endokrinopatija v reproduktivnem obdobju ženske in prizadene 10–20 % žensk po ameriških in 15–22 % žensk po evropskih merilih. Klinično se kaže z nepravilnostmi v menstruacijskem ciklusu, hirsutizmom, aknami, alopecijo in debelostjo. Doslej uveljavljenim oblikam zdravljenja, ki so pretežno usmerjene v obvladovanje vodilnega simptoma (hirsutizem ali menstruacijske motnje ali neplodnost), se je pridružilo še zdravilo metformin. Metformin je peroralni anti-diabetik, ki izboljša občutljivost na inzulin. Inzulin spodbuja izločanje androgenov v ovarijski stromi in verjetno vpliva na razvoj ovarijskih foliklov z zaviranjem apoptoze, zaradi česar folikli, ki bi sicer degenerirali, preživijo. Dolgoročne posledice inzulinske rezistence vodijo v inzulinsko-odvisen diabetes in dislipidemijo.*

#### Zaključki

*Rezultati raziskav in meta analize kažejo, da metformin preprečuje razvoj inzulinske rezistence, ugodno vpliva na zmanjšanje telesne teže in je učinkovit pri indukciji ovulacije, zlasti pri ženskah, odpornih na klomifen.*

**Ključne besede** *sindrom policističnih jajčnikov; zdravljenje; metformin*

---

### Abstract

#### Background

*Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder affecting women of reproductive age in 10–20 % under the American criteria and 15–22 % under the European criteria. It is presented with disorders in the menstrual cycles, hirsutism, acne, alopecia and obesity. Nowadays, metformin drug has joined the traditional and established methods of treatment that are mainly focused to prevention of the leading symptom (hirsutism or irregular periods or fertility problems). Metformin is a peroral anti-diabetic agent that increases insulin sensitivity. Insulin stimulates androgen secretion by the ovarian stroma and appears to affect the normal development of ovarian follicles by suppressing apoptosis and permitting the survival of follicles otherwise destined to disappear. The long term sequelae of insulin resistance may be the development of insulin-dependent diabetes and dyslipidemia.*

#### Conclusions

*The results of meta-analysis and other studies confirm that metformin prevents the progress of insulin resistance, has a favourable impact on losing weight and is effective in induction of ovulation, mainly in clomiphene resistant women.*

**Key words** *polycystic ovary syndrome; treatment; metformin*

---

### Avtorica za dopisovanje/ Corresponding author:

Prof. dr. Helena Meden-Vrtovec, Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

---

## Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) je multisistemsko motnja v reproduktivnem obdobju žensk in najpogostejši vzrok anovulatorne neplodnosti v razvitem svetu.<sup>1,2</sup> Klinično se kaže z nepravilnostmi v menstrualnem ciklusu, hirsutizmom, aknami, alopecijo in debelostjo. V sklopu PCOS se pojavljajo tudi metabolične motnje. Vzrok je inzulinska rezistenca (IR), ki privede v hiperinzulinemijo, ta pa vodi v hiperandrogenizem. Pri ženskah s PCOS je bila ugotovljena tudi večja prevalenca sladkorne bolezni tipa 2 in metabolične sindroma kot pri zdravih ženskah.<sup>2</sup> PCOS povečuje tudi tveganje za nastanek dislipidemije, hipertenzije, hiperplazije in raka endometrija.<sup>1,3</sup>

Problemi v diagnostiki PCOS so bili povezani predvsem s pomanjkanjem jasno določenih diagnostičnih meril. Leta 2003 sta Evropsko združenje za reprodukcijo in embriologijo (ESHRE) in Ameriško združenje za reproduktivno medicino (ASRAM) objavila definicijo PCOS. Sindrom je definiran kot prisotnost vsaj dveh od treh meril: kronična oligoovulacija ali anovulacija, klinično ali biokemično dokazan presežek androgenov, vidni policistični jajčniki na ultrazvoku.<sup>2,4</sup>

Pomembno je vedeti, da značilnosti, vidne na ultrazvoku, še niso zadostno merilo za diagnozo sindroma.<sup>2</sup> Policistične jajčnike najdemo tudi pri ženskah brez menstrualnih motenj in brez hiperandrogenizma. PCOS lahko ostane nediagnosticiran, če mladim ženskam z motnjami v menstrualnem ciklusu predpišemo oralno hormonsko kontracepcijo (OHKC), ki zakrije simptome PCOS. Ženske se s težavo soočijo šele, ko želijo zanositi.<sup>2</sup>

Ker igra IR pomembno vlogo pri PCOS, se pri zdravljenju uporabljajo tudi zdravila za znižanje koncentracije inzulina. Inzulin spodbuja izločanje androgenov v ovarijski stromi in verjetno vpliva na razvoj ovarijskih foliklov z zaviranjem apoptoze, zaradi česar folikli, ki bi sicer degenerirali, preživijo.<sup>5</sup> Dolgoročne posledice IR vodijo v inzulinsko-odvisen diabetes in dislipidemijo.

Med zdravili, ki znižujejo koncentracijo inzulina, se vse več uporablja tudi metformin. Čeprav se zdi, da bo dolgoročno zdravljenje z metforminom koristno za mnoge bolnice s PCOS, je manj jasno, kdaj se metformin lahko uporablja kot monoterapija in kdaj v kombinaciji z antiandrogeni ali drugo hormonsko terapijo.

Doslej ni podatkov o tem, kakšni so dolgoročni učinki dolgotrajnega zdravljenja z metforminom pri ženskah s PCOS. Prav tako ne vemo, ali se ženske med nosečnostjo še naprej lahko zdravijo z metforminom, in če, kako dolgo.<sup>2</sup> V tem prispevku bomo prikazali sedanje stališče za uporabo metformina pri bolnicah s PCOS.

## Pojavnost in simptomi PCOS

Po diagnostičnih merilih Ameriškega nacionalnega inštituta za zdravje (NHI – National health institute) sindrom prizadane 10–20 % žensk v reprodukcijski dobi, po evropskih merilih pa je prevalenca 15–22 %.<sup>4,6</sup>

Pogostejši je v adolescenci (25 %), kar potrjuje, da je PCOS najpogostejša endokrinska motnja v reprodukcijskem obdobju.<sup>1</sup>

PCOS se klinično kaže z motnjami v menstrualnem ciklusu kot amenoreja, oligomenoreja ali neredni ciklusi ter anovulacija. Zaradi hiperandrogenizma se pojavi pretirana poraščenost s terminalnimi dlakami v predelih, kjer dlak ponavadi ne najdemo (na obrazu, po hrbtu, vratu, prsnem košu, ramenih, notranji strani stegen, linei albi in okoli areol na dojkah). Zaradi hiperandrogenizma se pojavijo akne, androidna alopecija, mastna koža in lasje, povečan libido in klitoromegalija, redkeje pride do virilizacije. Okoli 70 % žensk s PCOS ima indeks telesne mase (ITM) večji ali enak 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>1</sup> Prisoten je androidni tip debelosti, s povečanim visceralnim maščevjem ter povečanim razmerjem obsega pasu-boki (*waist to hip ratio*). Abdominalna debelost zmanjšuje uspeh oploditve z biomedicinsko pomočjo in povečuje tveganje za zgodnji spontani splav. Pri ženskah s PCOS se pojavlja lahko tudi apneja v spanju, še posebej, če imajo čezmerno telesno težo.<sup>1</sup> Bolnice imajo povečano tveganje za sladkorno bolezen, hipertenzijo in metabolični sindrom.<sup>3</sup>

## Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko in odvisno od vodilnih simptomov. Doslej so se za zdravljenje PCOS uporabljale različne metode in zdravila (sprememba življenjskega sloga, OHKC, klomifen citrat, progestageni, antiandrogeni), v zadnjih letih prihaja v ospredje zdravljenje z metforminom. Če so vsa ta zdravila neuspešna, je pri zdravljenju neplodnosti utemeljen kirurški poseg: laparoskopska resekcija ali elektrokoagulacija jajčnikov.

## Sprememba življenjskega sloga

Mnoge raziskave so pokazale, da izguba teže pri bolnicah s čezmerno težo lahko vodi v vzpostavitev ovulacije v nekaj tednih.<sup>4,7,8</sup> Dokazali so, da že 5 % izgube telesne teže izboljša ovulacijo in fertilitetnost, zato vsem čezmerno težkim bolnicam s PCOS svetujemo telovadbo in pravilno prehrano ter s tem znižanje telesne teže.<sup>4,9,10</sup> V 6–9 mesecih se zmanjša hirsutizem, redni menstrualni ciklusi pa se zopet pojavijo, ko se zniža vrednost androgenov. Ker je spremembo življenjskega sloga težko vzdrževati, se ta način svetuje kot začetno zdravljenje predvsem pri ženskah, ki želijo zanositi, saj so te ponavadi bolj motivirane.<sup>11</sup>

## Oralna hormonska kontracepcija

OHKC svetujemo bolnicam, ki ne želijo zanositi. Poleg tega, da OHKC vzpostavi krvavitve, se zmanjša tudi stimulacija jajčnikov z gonadotropini in s tem tvorba androgenov, hkrati pa ne pride do hiperplazije endometrija.

Učinek OHKC na glukozno toleranco je nasproten.<sup>2</sup> Raziskave so pokazale, da uporaba OHKC poslabša IR in poslabša glukozno toleranco pri ženskah s PCOS.<sup>2,12</sup>

## Klomifen citrat

Klomifen citrat (CC) deluje kot estrogenski antagonist, ki povzroči porast serumskega FSH in inducira rast foliklov pri večini žensk s PCOS in anovulacijami. Zdravljenje nadziramo s spremljanjem vrednosti estrogena v folikularni fazi ciklusa in z ultrazvočnim merjenjem velikosti in števila ovarijskih foliklov. Kar da se bolnica ne odzove na zdravljenje, je vzrok pogosto v visokem ITM in visokih vrednostih androgenov. Zdravljenje s CC poveča verjetnost za večplodno nosečnost.<sup>4</sup>

## Progestageni

Progestageni so zdravila, ki delujejo kot progesteron. Uporabljajo se za uravnavanje menstrualnega ciklusa in znižanje vrednosti lutenizirajočega hormona (LH) v krvi. Manjši učinek je pri zmanjšanju rasti dlak in metaboličnih spremembah.<sup>13</sup>

## Antiandrogeni

Antiandrogeni delujejo na različnih ravneh z zaviranjem perifernih učinkov androgenov. Spironolakton deluje preko zaviranja androgenskega receptorja dihidrotestosterona, zavira tudi delovanje 17-hidroksilaze ter 17/20-liaze, s tem pa prepreči biosintezo androgenov.

Ciproteron acetat je kompetitivni inhibitor testosterona in dihidrotestosterona na ravni androgenskih receptorjev. Prav tako inducira jetrne encime in poveča stopnjo metabolnega očistka plazemskega androgena. V kombinaciji z etinil estradiolom, 30–50 µg/dan, se vzpostavijo redne menstrualne krvavitve, kontracepcijski učinek in zmanjšanje hirsutizma in aken. Drugi antiandrogeni, ki so še v uporabi, so flutamid, cimetidin in ketokonazol.

Pri mnogih bolnicah je bil učinek zdravljenja boljši, ko so OHKC dodali antiandrogen.<sup>14</sup>

## Agonisti gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH)

Agonisti GnRH se uporabljajo predvsem pri hudem ovarijskem hiperandrogenizmu. Bolnice mesečno dobivajo depojske pripravke, zaradi tega pride do reverzibilne menopavze. Bolnice jih lahko prejemajo le omejen čas zaradi nevarnosti osteoporoze.

## Zdravila, ki znižajo vrednost plazemskega inzulina

Med zdravila, ki znižujejo vrednost plazemskega inzulina, sodijo snovi, ki inhibirajo sproščanje inzulina (diazoxid in oktreetid), ki povečajo občutljivost za inzulini (metformin, troglitazon, rosglitazon in pioglitazon) ali ki zmanjšajo absorpcijo ogljikovih hidratov (akarboza).<sup>15–23</sup>

### *Metformin*

#### Delovanje

Metformin (1,1-dimetil bigvanid) je bigvanidni peroralni antidiabetik. Deluje tako, da spodbuja porabo

glukoze v perifernih tkivih, zmanjša glukoneogenezo v jetrih in s tem priliv glukoze v kri. Zavira absorpcijo glukoze iz prebavil. Ne spodbuja izločanja inzulina, temveč ga nasprotno še zmanjšuje, zato praviloma ne povzroča hipoglikemije pri sladkornih bolnikih, ki se zdravijo samo s tem zdravilom. Ne znižuje krvnega sladkorja pri osebah, ki nimajo sladkorne bolezni. Pri zdravljenju z metforminom se znižajo vrednosti serumskih trigliceridov in holesterola, pogosto se zmanjša tudi telesna masa. Vsi navedeni učinki so zlasti izraženi pri bolnikih s čezmerno telesno maso.<sup>2</sup>

Metformin izboljša občutljivost na inzulin in upočasnjuje ali prepreči napredovanje v sladkorno bolezen tipa 2 pri bolnikih z okvarjeno glukozno toleranco.<sup>2</sup> Lahko zniža vrednosti serumskih androgenov, povzroči ovulacijo in cikličnost krvavitev.<sup>2</sup> Čeprav metformin ni registriran za zdravljenje PCOS, se zdravilo vse pogosteje uporablja v ta namen.

Zdravilo se izloča skozi ledvice, zato je potrebna previdnost pri zmanjšanem delovanju ledvic, saj se lahko kopiči v telesu. Indikacije za zdravljenje z metforminom so od inzulina neodvisne sladkorne bolezni, zlasti pri bolnikih s čezmerno telesno težo, in od inzulina odvisne sladkorne bolezni, skupaj z inzulinom. Uporablja se tudi pri dislipidemijah s povečanim holesterolom HDL in pri povišanem krvnem tlaku. Zdravilo je kontraindicirano pri preobčutljivosti na metformin, ledvični odpovedi, hudi bolezni jeter, hipoksiji tkiv (srčno popuščanje, kronična respiratorna odpoved, šok, hipotenzija, huda anemija), hujših okužbah, stanjih, povezanih z laktacidozo, diabetični ketoacidozi, hiperosmolarnem sindromu, poslabšanju sladkorne bolezni, stanjih pred in po operaciji, alkoholizmu, nosečnosti, dojenju in pri otrocih.

#### Priporočila za zdravljenje

Ko predpišemo metformin, moramo bolnicam s čezmerno telesno težo svetovati tudi, naj znižajo telesno težo in pričnejo z organizirano telesno vadbo, kar tudi prispeva k preprečevanju sladkorne bolezni.<sup>2, 24, 25</sup> Izguba teže poveča tudi verjetnost ovulacij zaradi povečane občutljivosti na inzulin.<sup>2, 17, 26</sup>

Bolnicam svetujemo, naj vodijo menstrualni koledarček. Ker se fertiliteta lahko zelo hitro povrne, svetujemo pregradno metodo kontracepcije. Oralnega hormonskega zdravljenja in antiandrogenov ne predpišemo takoj, saj lahko zamegljijo rezultate zdravljenja z metforminom.

Bolnice naročimo na ponovni pregled čez 3 in 6 mesecev, da ocenimo menstrualne cikle in določimo vrednosti serumskega testosterona.<sup>2</sup> Preverimo tudi, ali so prisotne ovulacije, in sicer z določanjem vrednosti serumskega progesterona 7 dni pred naslednjo menstruacijo. Vrednost serumskega progesterona več kot 12,7 nmol/l (4 ng/ml) je odraz prisotne lutealne faze in ovulacije.

Po 6 do 9 mesecih zdravljenja je potrebno ovrednotiti učinke zdravljenja z metforminom.<sup>2</sup> Če se vzpostavi menstrualni ciklus in ovulacija, se odločimo za nadaljnje zdravljenje. Pri nekaterih ženskah zadostuje že samo zdravljenje z metforminom. Ženskam, ki si

želijo zaščito pred zanositvijo, predpišemo OHKC in nadaljevanje zdravljenja z metforminom. Če je hirsutizem še vedno velik problem, lahko pomagamo z OHKC, antiandrogeni ali kombinacijo obeh skupaj z metforminom.

Da bi preprečili stranske učinke, metformin predpišemo v začetnem majhnem odmerku, ki naj ga bolnica zaužije ob obroku. Odmerek nato postopno povečujemo. Bolnica naj 1. teden jemlje 1-krat dnevno 500 mg metformina ob večjem obroku. Nato 2. teden odmerek povečamo na 500 mg dvakrat dnevno pri zajtrku in ob večjem obroku. Tretji teden odmerek povečamo na 500 mg pri zajtrku in 1000 mg ob večjem obroku. Nato pa še povečamo odmerek na 1000 mg dvakrat dnevno, pri zajtrku in ob večjem obroku.<sup>2</sup>

### Stranski učinki

Znani so posamezni primeri laktacidoze ob zdravljenju z metforminom pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Laktacidoza je v takem primeru praviloma nastala zaradi neupoštevanja kontraindikacij ali previdnostnih ukrepov ter opozoril, predvsem zaradi slabšega delovanja ledvic ali jeter.

Med zdravljenjem z metforminom so pri 10 do 25 % bolnikov opazovali prebavne motnje, kot so slabost, bruhanje, tiščanje v žlički, napenjanje, zaprtje ali blaga driska. Če se pojavita slabost in driska, se odmerek lahko ohrani ali pa zniža na 500 mg na dan, za 2 do 4 tedne, dokler simptomi ne izginejo.<sup>2</sup> Neželeni učinki so večinoma blagi in prehodni ter zaradi njih ni potrebno prekiniti zdravljenja. Neželenim učinkom se izognemo, če bolniki zdravilo zaužijejo med jedjo ali po njej.

Metformin lahko povzroči malabsorpcijo vitamina B<sub>12</sub> pri nekaterih bolnikih na dolgoročnem zdravljenju. Dejavniki tveganja za nastanek malabsorpcije vitamina B<sub>12</sub> so velikost dnevnega odmerka, trajanje zdravljenja in starost.<sup>27</sup>

Pri ugotavljanju teratogenih učinkov na plod pri ženskah, ki so jemale metformin za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 med nosečnostjo, teh niso našli.

## Razpravljanje

Dokazano je bilo, da zdravljenje bolnic s PCOS z metforminom zmanjša vrednosti serumskega inzulina, aktivnost 17/20-liaze v jajčnikih in izločanje androgenov v jajčnikih.<sup>28</sup> Večina raziskav je potrdila, da metformin zniža vrednost inzulina na tešče in vrednosti androgenov pri ženskah s PCOS, vendar je raziskav, ki bi natančno ocenile učinek metformina na klinične znake povišanih androgenov, premalo.<sup>17, 18, 29</sup>

Dokazano je bilo tudi, da je po končanem zdravljenju z metforminom manj oseb zbolelo za sladkorno boleznijo tipa 2, kot je bilo pričakovati.<sup>30</sup> Za natančno oceno učinka metformina na napredovanje v sladkorno bolezen pri bolnicah s PCOS pa so potrebne dolgoročne prospektivne raziskave.

Ko so primerjali bolnice, ki so pred zdravljenjem s klomifenom jemale metformin, in tiste, ki so jemale placebo, so ugotovili, da se je povečalo število ovula-

cij pri bolnicah, ki so jemale metformin.<sup>31</sup> Po mnogih raziskavah, v katerih so zdravljenje z metforminom primerjali z zdravljenjem z metforminom skupaj s klomifenom, s placebom in nezdravljene bolnice, ter po meta analizi iz leta 2003, ki je vključevala 13 raziskav s 543 bolnicami s PCOS, lahko zaključimo, da je metformin učinkovit pri povečanju števila ovulacij.<sup>17</sup> Iz meta analize lahko ugotovimo tudi, da se število ovulacij poveča, če pred zdravljenjem s klomifenom predpišemo še metformin, število živorojenih otrok pa ne naraste zaradi večjega odstotka spontanah splavov.<sup>17</sup> Pri bolnicah, ki so prejemale CC, so registrirali nosečnost v 30 %, pri tistih, ki so prejele samo metformin, v 12 %, s kombinacijo obeh zdravil pa v 38 %. Odstotek spontanah splavov je bil dokaj visok, saj je znašal pri ženskah, ki so prejemale samo CC, 26 %, samo metformin 40 %, s kombinacijo obeh pa 30 %.<sup>17</sup> Rezultati nasploh kažejo, da ostaja CC zdravilo izbire pri neplodnih ženskah s PCOS.<sup>17, 32</sup> Kadar se ženske na zdravljenje s CC ne odzivajo, pa je umestno dodajanje metformina.<sup>32-34</sup>

V raziskavi iz leta 2008 so preiskovali vpliv ekstenatida in metformina ter kombinacijo obeh na menstrualni ciklus, hormonske vrednosti, metabolizem in vnetne parametre pri ženskah s PCOS, ki so imele čezmerno telesno težo in IR.<sup>35</sup> Eksenatid je zdravilo, ki se uporablja pri zdravljenju sladkorne bolezni in posredno delovanje inkretina, povzroča izgubo teže, kar posledično povzroči zmanjšanje IR. Rezultati so pokazali, da zdravljenje s kombinacijo obeh zdravil skupaj ugodneje vpliva na redne menstrualne cikle, hormonske motnje in vnetne parametre.

Leta 2008 so Romualdi in sod. dokazali, da metformin pozitivno vpliva na spremenjeno vaskularno reaktivnost pri normoinzulinemičnih ženskah s PCOS in normalno telesno težo.<sup>36</sup> Pri ženskah so preverjali raven testosterona, androstendiona, za spolne hormone vezalnega proteina (SHBG), dihidroepiandrosteron sulfata in 17-hidroksiprogesterona. Izkazalo se je, da hiperandrogeno stanje pomembno vpliva na strukturo in funkcijo endotela. Pri interpretaciji je potrebna previdnost, saj je bilo v raziskavo zajetih le 13 bolnic brez kontrolne skupine. Vendar pa metformin lahko vpliva na raven androgenov in tako zmanjša srčno-žilno tveganje pri ženskah s PCOS.

## Zaključki

Metformin je že uveljavljeno zdravilo pri ženskah s PCOS. Pri tej kombinirani hormonsko-metabolni motnji je ob že poznanih in priznanih oblikah medikamentnega zdravljenja umestno dodajanje metformina pri tistih, ki imajo moteno toleranco za glukozo, pri tistih z motnjami menstrualnega ciklusa in pri neplodnih ženskah s PCOS, neodzivnih na klomifen.

## Literatura

1. Šimunić V. PCOS. Sindrom policističnih jajnika. Kliničke smjernice. 2006 september; Bjelolasicca, Hrvaška.
2. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358: 47-54.
3. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in woman with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 87-90.

4. Balen A. Surgical management of polycystic ovary syndrome: pros and cons. *The obstetrician and gynecologist* 2000; 2: 17-24.
5. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust* 2004; 180: 132-7.
6. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risk. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 247-63.
7. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppälä M, Koistinen R, James VH, Reed MJ, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin-like growth factor-I. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 757-63.
8. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173-9.
9. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-12.
10. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
11. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105-11.
12. Diamanti-Kandaraki E, Baillargeon JP, Iuorno MJ. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1927-32.
13. Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349: 191-5.
14. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982; 247: 1295-8.
15. Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1027-32.
16. Ciotta L, De Leo V, Galvani F, La Marca A, Cianci A. Endocrine and metabolic effects of octreotide, a somatostatin analogue, in lean PCOS patients with either hyperinsulinemia or lean normoinsulinemia. *Hum Reprod* 1999; 14: 2951-8.
17. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
18. Cheang KI, Sharma ST, Nestler JE. Is metformin a primary ovulatory agent in patients with polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 595-604.
19. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshtehian AG, 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: 1626-32.
20. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno 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. *Fertil Steril* 2004; 82: 893-902.
21. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1400-7.
22. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. 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.
23. Penna IA, Canela PR, Reis RM, Silva de Sá MF, Ferriani RA. Acarbose in obese patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Reprod* 2005; 20: 2396-401.
24. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289-97.
25. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Programme Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
26. Norman RJ, Davies MJ, Lord J. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 251-7.
27. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975-9.
28. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 $\alpha$  activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
29. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4116-23.
30. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 977-80.
31. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Ewans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
32. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
33. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomiphene citrat plus metformin and clomiphene citrat plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485-90.
34. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomised, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial comparing clomiphene citrat and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4068-74.
35. Elkind-Hirsch K, Marrisonaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2670-78.
36. Romualdi D, Costantini B, Selvaggi L, Giuliani M, Cristello F, Macri F, et al. Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: a new prospective. *Hum Reprod* 2008; 23: 2127-33.