

برای اداره سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر محبوبه محمدزاده،* دکتر لیلی صفدریان** (ادامه در شماره بعد)

چکیده :

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک، اختلال شایعی است که ۱۰-۶ درصد زنان واقع در سنین باروری را درگیر می‌کند. این سندرم، گذشته از مسائل مربوط به زیبایی که حاصل تظاهرات هایپرآندروژنیک می‌باشند، با ایجاد ناباروری و خطرات جدی متابولیک بالقوه در این زنان، موجب ناتوانی می‌شود. لذا، سندرم تخمدان پلی کیستیک یک مسأله مهم سلامت عمومی است که بایستی نه تنها با توجه به شکایات کوتاه‌مدت، بلکه به طور جامع اداره شود. با عنایت به این نکته، مداخلات در سبک زندگی و داروهای حساس کننده نسبت به انسولین می‌توانند درمان‌های مناسب‌تری برای این بیماری باشند، زیرا مستقیم پاتوفیزیولوژی بیماری را نشانه می‌گیرند و به این ترتیب هم اختلال عملکرد تخمدان و هم عواقب متابولیک سندرم را بهبود می‌بخشند. با این همه، احتمالاً سایر مداخلات برای درمان تظاهرات بالینی، از داروهای حساس کننده نسبت به انسولین موثرتر و سریع‌تر هستند و می‌توانند در اکثر موارد به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند. در این مقاله مروری، گزینه‌های درمانی موجود برای زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بحث قرار می‌گیرند و مسیرهای درمان فارماکولوژیک و غیرفارماکولوژیک، با توجه ویژه به اداره هایپرآندروژنیسم و ناباروری مورد کنکاش قرار می‌گیرند.

واژه های کلیدی: آکنه و هیرسوتیسم، بیماری قلبی-عروقی، کلومیفن سیترات، دی‌کایرواینوزیتون، دیابت شیرین، ناباروری، مقاومت به انسولین، حساس کننده به انسولین، مداخلات سبک زندگی، متفورمین، میواینوزیتول، اولیگونوره، ضدبارداری خوراکی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، تیازولیدین دیون

زمینه و هدف

گزینه‌های درمانی موجود برای زنان مبتلا به PCOS، بر اساس ویژگی‌های متابولیک و نگرانی‌های هر فرد به طور جداگانه می‌باشد.

اداره زنان مبتلا به PCOS

در بخش‌های آتی رویکردهای مختلف در دسترس برای اداره PCOS را، که به طور مناسبی مورد مطالعه قرار گرفته اند مرور می‌کنیم. ابتدا ارتباط بین چاقی، مقاومت به انسولین و PCOS و همچنین تغییرات سبک زندگی و کاهش وزن مورد کاوش قرار خواهند گرفت. سپس گزینه‌های درمانی فارماکولوژیک، با توجه ویژه به اداره باروری و هایپرآندروژنیسم مورد بحث قرار می‌گیرند. درمان‌های فارماکولوژیک مورد بحث در این مرور، در جدول ۱ خلاصه شده‌اند. گزینه‌های درمانی در

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) اختلال شایعی است که ۱۰-۶ درصد زنان واقع در سنین باروری را گرفتار می‌کند.^{۱-۵} این سندرم گذشته از مسائل مربوط به زیبایی، شامل تظاهرات هایپرآندروژنیک نظیر هیرسوتیسم و آکنه، با مشکلات متابولیک جدی طولانی‌مدت، موجب ایجاد ناتوانی در این زنان می‌شود. در واقع، PCOS ریسک سندرم متابولیک (MS)،^{۶-۸} دیابت نوع ۲^{۹-۱۲} و احتمالاً بیماری‌های قلبی عروقی^{۱۳-۱۹} را افزایش می‌دهد. به علاوه، ناباروری وابسته به عدم تخمک گذاری که همراه با هایپرآندروژنیسم و تخمدان‌های حاوی کیست‌های متعدد، یکی از سه معیار تشخیصی این سندرم محسوب می‌شود، نگرانی عمده دیگری برای زنان مبتلا به PCOS می‌باشد. هدف این مقاله مروری، بحث پیرامون

می‌کنند که وضعیت وخیمی است و می‌تواند به سیروز غیرقابل برگشت تبدیل شود. چاقی ویژگی بلا فصل سندرم تخمدان پلی کیستیک نیست، اما مطمئناً مقاومت به انسولین و هایپراندرژیسم را شدت می‌بخشد و به این ترتیب سندرم بالینی را بدتر می‌کند.

بنابراین، آغاز اداره PCOS با تغییرات سبک زندگی و تأکید بر کاهش وزن در تمام زنان چاق و دچار اضافه وزن، کلیدی است.

تغییرات سبک زندگی

کارآزمایی‌های بسیاری فواید برنامه‌ای برای ورزش و کاهش وزن را ارزیابی کرده‌اند و حتی با وجود تعداد کم شرکت‌کننده‌ها و مدت کوتاه مداخله (کمتر از ۲۴ هفته)، تقریباً تمام آن‌ها بهبودی قابل توجهی را در میزان تخمک‌گذاری، سیکلیک شدن قاعدگی و سطح تستوسترون نشان دادند.^{۲۸-۲۶} در یک گزارش کاهش وزنی به میزان ۷٪-۵ وزن اولیه، ظرف مدت ۶ ماه، در ۷۵٪ زنان موجب کاهش سطوح انسولین و تستوسترون آزاد و افزایش میزان تخمک‌گذاری نسبت به گروه کنترل شده بود.^{۲۹} حداقل کاهش وزن مورد نیاز برای دستیابی به فواید بالینی و بیوشیمیایی، از جمله افزایش میزان حاملگی، ۵٪ وزن اولیه بدن است.^{۳۰} با این که این مقدار کاهش وزن ممکن است به نظر کم برسد، با کاهش نزدیک به ۳۰٪ بافت چربی احشایی همراهی دارد که برای بهبود قابل توجه مقاومت به انسولین و سطح انسولین کافی است.^{۳۱،۳۲} بنابراین برای این زنان یک کاهش وزن اولیه ۵٪، هدفی قابل دستیابی و دارای اهمیت بالینی است.

متأسفانه، مطالعات بلندمدت برای ارزیابی فواید متابولیک ادامه کاهش وزن در بیماران PCOS وجود ندارد. اما می‌توان از کارآزمایی‌های پیشگیری از دیابت به صورت موازی برای این منظور استفاده کرد. در برنامه پیشگیری از دیابت، مداخله‌ای در سبک زندگی که باعث حداقل ۷٪ کاهش وزن شود، پس از زمان پی‌گیری متوسط ۲/۸ سال، در ۳۸٪ از شرکت‌کنندگان منجر به ۵۸٪ کاهش در بروز تبدیل عدم تحمل نسبت به گلوکز به دیابت شیرین شده بود.^{۳۳}

مطالعه بزرگ دیگری که در مورد پیشگیری از دیابت انجام شده بود نیز همین فواید را دریافت.^{۳۴}

مطالعات دیگری که Ramachandran^{۳۵} و Pan^{۳۶} انجام دادند، نشان داد که مداخلات سبک زندگی سه و شش ساله در یک جمعیت دچار عدم تحمل نسبت به گلوکز، میزان تبدیل به دیابت آشکار را به ترتیب ۲۹ و ۳۸ درصد کاهش داد.

کانون توجه این مقاله هستند، اما مهم است که به خاطر داشته باشیم PCOS تشخیصی است که با کنار گذاشتن سایر موارد گذاشته می‌شود و از آنجا که به عنوان مثال هایپوتیروئیدیسم، هایپرپرولاکتینمی، یا هایپرپلازی مادرزادی آدرنال نیازمند روش‌های کاملاً متفاوتی برای اداره هستند، باید قبل از درمان PCOS، سایر پاتولوژی‌ها رد شده باشند.

چاقی و PCOS

در پاتوفیزیولوژی این سندرم استعداد ژنتیکی دخیل است، اغلب وقتی فاکتورهای محیطی که منجر به افزایش مقاومت به انسولین می‌شوند، به خصوص اضافه وزن و کم تحرکی، با این استعداد همراه شوند، PCOS به صورت بالینی ظاهر می‌یابد. همان طور که مطالعات، شیوع PCOS را در افراد با وزن طبیعی، افراد دچار اضافه وزن و افراد چاق، مساوی (حدود ۱۰٪-۹) گزارش کرده‌اند، چاقی لزوماً جزء ویژگی‌های این بیماری نیست.^{۳۰} همچنین این مطالعات نشان داده‌اند که زنان مبتلا به PCOS چاق تر از افراد کنترل بوده‌اند و طی چند سال گذشته، نسبت چاقی در بین زنان مبتلا به PCOS افزایش یافته است: از ۵۹٪-۵۱ بین سال‌های ۱۹۸۷ تا ۱۹۹۶، در مقایسه با ۱۹٪-۱۰ در جمعیت عمومی، به ۷۴٪ در سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۲، در مقایسه با ۲۵٪ در جمعیت عمومی.^{۳۰} لذا تمایل به سمت افزایش چاقی در زنان مبتلا به PCOS به طور ویژه مشهود است، که اهمیت این نکته این جاست که اضافه وزن، ایجاد تظاهرات بالینی را در زنان مستعد به این سندرم تسریع می‌کند.

اضافه وزن در PCOS با توزیع مرکزی چربی مشخص می‌شود که ترجیحاً به صورت احشایی است تا زیر جلدی.^{۳۱} زنان لاغر مبتلا به PCOS، نسبت به افراد کنترل نرمال با BMI مشابه، میانگین درصد چربی بدنی بالاتر و میانگین نسبت دور کمر به دور باسن بالاتری دارند.^{۳۲} چربی احشایی سیتوکین‌های التهابی تولید می‌کند و در مقاومت به انسولین و افزایش خطرات قلبی عروقی در این زنان دخیل است. یک اثر متابولیک دیگر، پایین آمدن آدیپونکتین است، که یک هورمون محافظت‌کننده سلولی (Cytoprotective) است که توسط آدیپوسیت‌ها تولید می‌شود و سطح آن با حساسیت به انسولین رابطه معکوس دارد. فاکتورهای دیگر مرتبط با چاقی و مقاومت به انسولین، نظیر سطوح وابسته به گلوکز پپتید انسولینوتروپیک^{۳۳} و هایپرلپتینمی^{۳۴} در PCOS شناسایی شده‌اند. کبد چرب نیز یک مارکر چاقی احشایی است و در ۵۵٪ زنان دچار PCOS که تحت سونوگرافی شکمی قرار گرفته‌اند وجود دارند.^{۳۵} نزدیک به ۱۵٪ این بیماران به سمت کبد چرب غیرالکلی (NASH) پیشرفت

داروهای کاهش وزن

داروهای ضدچاقی در جمعیت مبتلا به PCOS نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. عوامل کاهش دهنده وزن، در همراهی با تغییرات سبک زندگی، روی کاهش وزن اثر سینرژیک دارند و ریسک فاکتورهای قلبی عروقی و متابولیک را نیز بهبود می‌بخشند. در بازار امریکای شمالی دو دارو در دسترس است: Sibutramine و Orlistat. این داروها در کارآزمایی‌های بالینی منجر به کاهش وزنی نزدیک به ۵٪ در هر سال در بیماران PCOS شدند.^{۳۷،۳۸} تأثیرات آن‌ها تا زمانی که دارو ادامه دارد، پایدار می‌ماند. اما پس از قطع دارو، افزایش وزن تمایل به بازگشت دارد. اورلی ستات ۱۲۰ میلی‌گرم که همراه هر وعده غذا مصرف می‌شود، دریافت کالری را از طریق مهار جذب چربی از روده کوچک به نزدیک ۳۰٪ کاهش می‌دهد، بنابراین ممکن است با استئاتوره و بی‌اختیاری مدفوع همراهی داشته باشد. این آثار جانبی با گذشت زمان به سمت بهتر شدن می‌روند و با کاهش محتوای چربی رژیم غذایی به کمتر از ۶۰ گرم در روز، به حداقل می‌رسند. در یک کارآزمایی تصادفی بزرگ ۴ ساله که اورلی ستات به علاوه مداخلات سبک زندگی را با مداخله سبک زندگی به تنهایی مقایسه می‌کرد، گزارش شد که این دارو، علاوه بر کاهش وزن، باعث ۳۷٪ کاهش ریسک ایجاد دیابت در جمعیت چاق غیرانتخابی مورد مطالعه شده بود.^{۳۹} داروی چاقی دیگر مورد تأیید، سیبوترامین، در اصل یک داروی بی‌اشتهایی‌زا است، اما تولید گرما و مصرف انرژی را نیز بالا می‌برد. عملکرد آن با واسطه مهار مرکزی نورآدرنالین و برداشت مجدد سروتونین است. مطالعه تصادفی کنترل شده با دارونما که توسط Lindholm انجام شد، اثربخشی سیبوترامین را روی بهبود کاهش وزن و شاخص آندروژن آزاد و همچنین افزایش تواتر خونریزی‌های قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS نشان داد.^{۴۰} در مطالعه دیگری سیبوترامین در مقایسه با متفورمین کاهش وزن بیشتری ایجاد می‌کرد، اما کاهش سطوح تستوسترون مشابه بود.^{۴۱} دوز آغازین، ۱۰ میلی‌گرم روزانه است و دوز نگهدارنده را می‌توان بر اساس پاسخ درمانی و آثار جانبی، که اکثراً عبارتند از خشکی دهان، تهوع، بی‌خوابی، سردرد یا سرگیجه از ۵ تا ۱۵ میلی‌گرم در روز تنظیم کرد. سیبوترامین می‌تواند هیپرتانسیون را تشدید کند و نباید در موارد هیپرتانسیون کنترل نشده یا تاقیکاردی استفاده شود هر دو داروی کاهش وزن، آثار ناشناخته‌ای روی جنین دارند و از آنجا که کاهش وزن می‌تواند منجر به بازگشت باروری شود، باید در ترکیب با یک روش ضدبارداری استفاده شوند.

رویکردهای فارماکولوژیک برای اداره PCOS

متون بسیاری پیرامون رویکرد فارماکولوژیک به PCOS وجود دارند و مقدار آن‌ها به سرعت رو به افزایش است. این داروها متعدد هستند و ویژگی‌های مختلف بیماری را هدف قرار می‌دهند، بعضی اختصاصاً برای یک جنبه بیماری مفید هستند و سایرین فواید درمانی چندگانه‌ای دارند. در این قسمت اندیکاسیون‌ها، نقاط قوت و آثار نامطلوب گزینه‌های اصلی درمان فارماکولوژیک PCOS را مورد بحث قرار می‌دهیم. پزشک باید از بین امکانات درمانی بسیار، دارویی را برگزیند که به شکایت اصلی بیمار پاسخ دهد، چه ناباروری باشد، چه هیرسوتیسم و یا اختلال قاعدگی. ترجیح بیمار، نیاز به پیشگیری از بارداری و پروفایل بالینی ویژه هر بیمار نیز بایستی برای انتخاب بهترین گزینه درمانی مدنظر قرار گیرند.

قرص‌های ضدبارداری خوراکی

قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCPs) به طور موثری سیکل‌های قاعدگی را تنظیم می‌کنند، کانسر اندومتر را کاهش می‌دهند و یک روش خوب و برگشت‌پذیر ضدبارداری را تأمین می‌کنند، بنابراین به عنوان درمان اصلی PCOS در زنانی که به دنبال باروری نیستند به حساب می‌آید. به علاوه، این قرص‌ها آثار کاهش دهنده آندروژن دارند و لذا عوامل موثری نیز برای درمان هیرسوتیسم و سایر تظاهرات هایپرآندروژنیسم در زنان دچار PCOS هستند. OCP‌های ترکیبی، از استروژن با دوزهای متفاوت، عمدتاً اتینیل استرادیول (EE) و پروژستوژن‌ها که انواع مولکولی مختلف آنها در بازار موجودند، تشکیل شده‌اند. EE به صورت متناسب با دوزاژ خود، پروتئین متصل شونده به هورمون‌های استروئیدی را افزایش می‌دهد که موجب کاهش سطوح تستوسترون آزاد در گردش خون می‌شود. پروژسترون‌ها ترشح LH را مهار می‌کنند، که موجب کاهش تولید آندروژن‌ها در تخمدان می‌شود و فعالیت آندروژنی متغیری دارند. جدیدترین OCP‌ها حاوی پروژستین‌های غیرآندروژنی (یعنی نورژستیمیت و دزوژسترل)، یا پروژستوژن‌های آنتی آندروژنی نظیر سپیروترون استات (CA) و دروسپیرنون هستند. پروژستوژن‌های اخیر به عنوان آنتاگونیست گیرنده آندروژن عمل می‌کنند و فعالیت آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز را کاهش می‌دهند.^{۴۲-۴۴} مطالعات نشان داده که زنان مبتلا به PCOS که OCP‌های حاوی پروژستوژن‌های آنتی آندروژنیک دریافت می‌کنند، پس از ۱۲-۶ ماه درمان از کاهش قابل توجه در امتیاز Ferriman- (FG Score)

قرار گیرد. علاوه بر این‌ها، نگرانی‌هایی پیرامون تغییرات متابولیسم گلوکز با استفاده از OCP وجود دارند. عوامل بسیاری نظیر نوع پروژسترون، دوز EE و ویژگی‌های آنتروپومتریک و متابولیک فرد می‌توانند روی نتایج تأثیر بگذارند. مطالعاتی که روی OCP‌های محتوی CA و دزوژسترل انجام شده بود تأثیری را روی متابولیسم گلوکز توصیف نکردند،^{۴۸ و ۴۹} حال آن‌که سایر مطالعات بدتر شدن معنی‌دار مقاومت به انسولین،^{۶۰-۶۳} کاهش تحمل گلوکز^{۶۴ و ۶۵} و حتی ایجاد دیابت شیرین آشکار^{۶۵} را نشان داده‌اند. پروفایل چربی نیز توسط OCP‌ها دستخوش تغییر می‌شود. در واقع، استروژن‌ها سطح تری‌گلیسیریدها و کلسترول VLDL را بالا می‌برند و LDL و HDL و کلسترول تام را کم می‌کنند،^{۶۶} حال آن‌که به نظر نمی‌رسد جزء پروژسترونی تأثیری داشته باشد.^{۶۷} EE موجود در OCP از طریق تسهیل تولید کبدی آنژیوتانسینوزن فشارخون را افزایش می‌دهد^{۶۸} و در بین تمام پروژسترون‌ها، فقط دروسپیرنون اثر ضد مینرالوکورتیکوئید دارد.^{۶۹} طبق توصیه‌های WHO، OCP‌ها در زنان با فشارخون بالا کنتراندیکه هستند.^{۷۰} به علاوه، یک مطالعه اخیر نشان داده که درمان با متفورمین، فشارخون ثبت شده توسط دستگاه‌های پایش فشارخون در طی فعالیت روزانه را کاهش می‌دهد، حال آن‌که EE/CA تأثیر برعکس دارد.^{۷۱} مهم این است که زنان مبتلا به PCOS نسبت به سایر زنانی که در نظر سن و یا BMI با آنان همسان هستند، دارای فشارخون بالاتر و شیوع بیشتر هایپرتانسیون هستند.^{۷۲-۷۴} از آن‌جا که OCP‌ها موجب وضعیت افزایش انعقادپذیری می‌شوند و می‌توانند حساسیت به انسولین و تحمل نسبت به گلوکز را در درازمدت کاهش دهند و همچنین تری‌گلیسیریدها و فشارخون را افزایش دهند، ممکن است باعث افزایش ریسک حوادث ایسکمیک قلبی عروقی شوند. ارزیابی این پیامد در جمعیت عمومی مشکل است زیرا معمولاً OCP‌ها برای زنان جوان و سالم که ریسک پایه بسیار پایینی دارند تجویز می‌شوند. با این همه، در یک متآنالیز، افزایش ریسک حوادث ایسکمیک قلبی و عروقی مرتبط با مصرف جاری OCP‌های ترکیبی با دوز پایین در جمعیت عمومی، نسبت به افرادی که هرگز از این قرص‌ها استفاده نکرده بودند یافت شد که OR جمعی آن ۲/۰۱ بود.^{۷۵} چنین داده‌هایی در زنان مبتلا به PCOS وجود ندارد، اما می‌دانیم که در زنان مبتلا به PCOS ریسک فاکتورهای قلبی عروقی بسیاری تجمع می‌یابند: چاقی، مقاومت به انسولین، عدم تحمل نسبت به گلوکز و دیابت، هایپرتانسیون، سندرم متابولیک، افزایش انعقادپذیری و التهاب مزمن با شدت کم.^{۷۶}

Gallwey،^{۴۵-۴۷} کاهش آکنه^{۴۵} و سطوح پلاسمایی تستوسترون آزاد و تام و همچنین دی-هیدرواپی‌آندروسترون سولفات^{۴۷-۴۹} برخوردار می‌شوند. متأسفانه این تغییرات هورمونی وقتی OCP قطع شود حفظ نمی‌شوند، سطوح آندروژن و پروتئین متصل شونده به هورمون‌های استروئیدی پس از تقریباً ۸ هفته به مقدار پایه می‌رسد.^{۵۰} شاید ترکیب OCP‌ها با مولکول‌های آنتی‌آندروژنیک، نظیر فیناستراید و اسپیرونولاکتون، در کاهش هیرسوتیسم اثر سینرژیک داشته باشد.^{۵۱ و ۵۲} گزینه‌های درمانی آنتی‌آندروژنیک در قسمت جداگانه‌ای مورد بحث قرار خواهند گرفت. در مورد OCP‌ها، وضعیت افزایش انعقادپذیری یک نگرانی جدی محسوب می‌شود در زنانی که این داروها را مصرف می‌کنند ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) دو تا پنج برابر افزایش می‌یابد.^{۵۳-۵۵} OCP‌های دارای دوز بالای EE، نسبت به آنهایی که محتوی کمتر از ۵۰ میکروگرم EE هستند ریسک بالاتری دارند^{۵۶} و در مقایسه با دوز ۳۰ میکروگرم EE، OCP‌های حاوی ۲۰ و ۵۰ میکروگرم EE، به ترتیب ریسک ترومبوز ۰/۸ و ۱/۹ دارند.^{۵۵} با این حال ریسک انعقادپذیری OCP‌ها صرفاً قابل انتساب به EE نیست؛ جزء پروژسترونی هم آن را تشدید می‌کند. هرچه پروژسترون آنتی‌آندروژنیک‌تر باشد ترومبوزنیک‌تر است. در بعضی مطالعات CA (سیپروترون استات) بیشترین ریسک را داشته است.^{۵۳-۵۷} CA و دزوژسترل در مقایسه با کسانی که هیچکدام را مصرف نمی‌کردند، ریسک ترومبوز وریدی را نزدیک به هفت برابر افزایش داده‌اند (OR به ترتیب ۶/۸ و ۷/۳)، در حالی که دروسپیرنون ریسک را شش برابر بیشتر کرده بود (OR=۶/۳) و به نظر می‌رسد لوونورژسترل با OR ۳/۶ کمترین ریسک انعقادپذیری را به همراه داشته باشد.^{۵۵} بر طبق این شواهد OCP‌ها در زنانی که سابقه DVT یا ترومبوفیلیا دارند منع مصرف دارد و ترکیب ۳۵ میکروگرم EE به اضافه ۲ میلی‌گرم CA (EE/CA) باید فقط برای هایپرآندروژنیسم تجویز شود، نه صرفاً جهت پیشگیری از بارداری. هیچ مطالعه‌ای اختصاصاً ریسک ترومبوز وریدی را در زنان مبتلا به PCOS ارزیابی نکرده است، ولی با در نظر گرفتن این که ۴۳-۴۶٪ آن‌ها دچار سندرم متابولیک (MS)،^{۷۷} که احتمالاً ریسک DVT را افزایش می‌دهد^{۵۸} می‌شوند و این واقعیت که آنان برای درمان هایپرآندروژنیسم‌شان به دوزهای بالاتر EE و پروژستورن‌های با آثار آندروژنیک کمتر احتیاج دارند و اینکه مجبورند برای مدت طولانی OCP مصرف کنند، می‌توان گفت که باید تغییرات ترومبوزنیک ثانویه به OCP در این جمعیت به طور جدی مدنظر

داروهای حساس کننده نسبت به انسولین

متفورمین

این عامل ضد دیابت خوراکی از دسته بی گوانیدها، تقریباً ۵۰ سال است که در اروپا مورد استفاده قرار می گیرد (تأیید در فرانسه در سال ۱۹۶۰) و در سال ۱۹۹۴ در ایالات متحده مورد تأیید واقع شد.

مکانیسم های اثر آن مهار نئوگلوکوژنز کبدی و افزایش حساسیت سیستمیک به انسولین از طریق فعال سازی مسير AMP- پروتیین کیناز است. متفورمین حتی در افراد غیر مقاوم به انسولین، نئوگلوکوژنز را کاهش می دهد که منجر به پایین آمدن سطح انسولین می شود. این دارو را با دوزهای افزایش یابنده شروع می کنند و همراه با وعده غذایی تجویز می کنند تا عوارض جانبی گوارشی نظیر تهوع، مدفوع شل و کرامپ های شکمی، که اغلب موقتی و وابسته به دوز هستند، کاهش یابند. یک عارضه جدی تر این دارو، اسیدوز لاکتیک است. این خطر بالقوه بسیار نادر است و به نظر می رسد محدود به افراد دچار نارسایی اعضای انتهایی، نظیر نارسایی تنفسی، قلبی، کلیوی یا کبدی باشد. بنابراین در چنین جمعیت هایی کنتراندیکه است. عملکرد متفورمین با واسطه پایین آمدن سطوح انسولین^{۸۱} و همچنین احتمالاً از طریق کاهش BMI^{۸۲} است، با این حال، کاهش وزن نمی تواند تنها مسیر باشد، زیرا زنان غیر چاق بیشتر از افراد چاق از این دارو سود می برند.^{۸۳،۸۴} به علاوه، اثبات شده که متفورمین، همانند روزیگلیتازون که یک آگونیست PPAR γ است (قسمت بعدی را ببینید)، تخمک گذاری و هایپر آندروژنی را حتی در زنان غیر چاق مبتلا به PCOS با سطوح انسولین نرمال (که می توان فرض کرد مقاومت به انسولین ندارند) بهبود می بخشد.^{۸۵} لذا استفاده از متفورمین نایستی محدود به زنان دچار PCOS مقاوم به انسولین یا هایپرانسولینمیک شود. متفورمین توانسته است با بهبود مقاومت به انسولین ظرف یک دوره سه ساله، ریسک دیابت را در ۳۲۳۴ فرد دچار عدم تحمل گلوکز، به تقریباً یک سوم کاهش دهد.^{۳۳}

مطالعه گذشته نگری که Sharma و Nestler روی زنان جوان مبتلا به PCOS انجام دادند، نشان داد متفورمین تبدیل تحمل گلوکز طبیعی به مختل را ده برابر کاهش می دهد، در ۵۰٪ افراد، اختلال تحمل گلوکز را به تحمل نرمال گلوکز تبدیل می کند و در هیچ یک از موارد با تبدیل به دیابت آشکار همراهی نداشته است.^{۸۶} بر اساس متآنالیزهای بزرگ Lord^{۸۷}، Kashyap^{۸۸} و Creanga^{۸۹} این داروی حساس کننده نسبت به انسولین، در

بنابراین آنان در معرض خطر پایه بالایی برای بیماری های قلبی عروقی هستند و نسبت به زنان غیرمبتلا، برای مدت طولانی تری نیاز به مصرف OCP دارند. مطمئناً این نکات را باید هنگام تجویز OCP برای زنان مبتلا به PCOS، به عنوان یک اصل در ذهن نگاه داشت. با عنایت به موارد ذکر شده، یک مقاله مروری Cochrane که متفورمین را در زنان مبتلا به PCOS با OCP مقایسه کرده بود، به این نتیجه رسید که در کوتاه مدت تفاوت واضحی در پارامترهای متابولیک بالینی بین این دو درمان وجود ندارد.^{۷۷}

طبق این یافته ها، یک مقاله مروری اخیر نتیجه گرفته است که لازم است برای تصدیق تأثیر واقعی OCP ها روی سلامت زنان مبتلا به PCOS، کارآزمایی های بالینی تصادفی (RCT) بزرگ تری انجام گیرند.^{۷۸} نتیجتاً، OCP ها هنوز هم در زنانی که خواهان باروری نیستند و نیازمند یک روش پیشگیری از حاملگی قابل اعتماد و برگشت پذیر می باشند، درمان خوبی برای تظاهرات PCOS هستند و فواید آن ها به خطراتشان برتری دارد (کادر ۱).

این قرص ها هایپر آندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی را به طور قابل ملاحظه ای کاهش می دهند، قاعدگی های منظم را بر می گردانند و ریسک کانسر اندومتر را کاهش می دهند. با این حال، حتی OCP های با دوز پایین ممکن است عوارض جانبی بالقوه ای داشته باشند که باید هنگام تجویز آنها برای زنان مبتلا به PCOS، که جمعیتی در معرض خطر بالای حوادث قلبی عروقی، DVT و دیابت هستند، به حساب آورده شوند. بنابراین یک خانم مبتلا به PCOS با اختلال تحمل گلوکز یا دیابت نوع ۲، یا خانمی که به دنبال مصرف OCP دچار یک عارضه متابولیک می شود، باید به جای OCP، با استفاده از یک داروی حساس کننده نسبت به انسولین یا ترکیبی از هر دوی این ها درمان شود.

در سایر شرایط بالینی، بهترین راه برای تعیین زنانی که به شکل بهینه با OCP یا داروهای حساس کننده نسبت به انسولین اداره می شوند، احتمالاً یک رویکرد مورد به مورد است که با در نظر گرفتن انتخاب شخصی بیمار، ریسک فاکتورهای خانوادگی و ویژگی های متابولیک صورت می گیرد. علاوه بر این ها، برای زنانی که به پیشگیری از حاملگی نیاز ندارند، به ویژه اگر چاق یا دچار اجزای سندرم متابولیک باشند، OCP نمی تواند بهترین درمان بلندمدت باشد و بایستی درمان های جایگزین دیگر را مدنظر قرار دهیم و آن ها را با بیمار در میان بگذاریم. (قسمت های بعدی را ببینید).

مربوط به قرص‌های ضدبارداری خوراکی را ببینید) به علاوه، به خاطر آثار مطلوب روی ریسک فاکتورهای متابولیک، ممکن است متفورمین در زنان PCOS دچار اضافه وزن یا مشکلات متابولیک همراه، به OCPها ترجیح داده شود. بی‌خطر بودن متفورمین طی حاملگی هنوز مورد شک است. در مدل‌های حیوانی هیچ آثار تراژوژنیک‌ی یافت نشده و در انسان هم موردی گزارش نشده است، لذا این دارو در دسته B قرار می‌گیرد. در یک مطالعه که در ۹۲ بیمار، زنان چاق تحت درمان با متفورمین را با زنان لاغرتری که تحت درمان با انسولین بودند مقایسه کرده بود، ریسک بالقوه مرگ پری‌ناتال مطرح شده بود.^{۱۰۷} با این حال در RCT بزرگی که در سال ۲۰۰۸ زنان مبتلا به دیابت حاملگی را در دو گروه درمان با انسولین و متفورمین قرار داده بود، افزایشی در عوارض پری‌ناتال یا پیامدهای مادری یافت نشد.^{۱۰۸} احتیاطاً توصیه می‌شود زنانی که حین مصرف متفورمین باردار می‌شوند، به محض تأیید حاملگی دارو را قطع کنند. یک مورد استثناء زنانی هستند که سقط‌های زودرس راجعه داشته‌اند. شواهد دلالت بر این دارند که ادامه متفورمین در طی حاملگی از سقط جلوگیری می‌کند^{۱۰۹} و شاید در این موارد به خصوص، ادامه متفورمین طی سه ماهه اول که ریسک سقط در بالاترین حد است، مناسب باشد. علاوه بر این‌ها، مصرف متفورمین در طول حاملگی در زنان مبتلا به PCOS، از طریق کاهش مقاومت به انسولین و کمک به کاهش وزن، ریسک دیابت حاملگی را در حاملگی تحت درمان و همچنین در حاملگی بعدی کاهش می‌دهد.^{۱۱۰}

تیاژولیدین دیون‌ها

تیاژولیدین دیون‌ها (TZDs) دسته‌ای از داروهای حساس‌کننده نسبت به انسولین هستند که از سال ۱۹۹۹ برای درمان دیابت نوع ۲ در ایالات متحده تأیید شده‌اند. این داروها گیرنده PPAR γ را فعال می‌کنند و برداشت گلوکز را در بافت چربی و عضلانی افزایش داده، برون‌ده گلوکز کبد را کاهش می‌دهند. TZDهای در دسترس در بازار، روزیگلیتازون و پیوگلیتازون هستند. روزیگلیتازون با دوز ۴ یا ۸ میلی‌گرم در روز و پیوگلیتازون با دوز ۱۵، ۳۰ یا ۴۵ میلی‌گرم در روز تجویز می‌شوند. نظر به اینکه مکانیسم عملکرد این داروها درون هسته سلول است، اوج اثر آن‌ها پس از ۸-۶ هفته استفاده حاصلی می‌شود. اثبات شده که مصرف TZDها برای درمان هایپرآندروژنیسم، هیرسوتیسم را به حد قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. در حقیقت، پس از ۴۴ هفته استفاده از TZD، ارزیابی هیرسوتیسم بر مبنای امتیاز FG (فری من - گالوی) به

مقایسه با دارونما، میزان تخمک‌گذاری را به طرز معنی‌دار (به ترتیب OR: ۳/۸۸، RR: ۱/۵۰ و OR: ۲/۹۴) و میزان حاملگی را به حد غیرقابل ملاحظه (به ترتیب OR: ۲/۷۶، OR: ۱/۰۷ و OR: ۱/۵۶) افزایش می‌دهد. بحث مقایسه بین متفورمین و کلومیفن سترات (CC) در قسمت مربوط به CC خواهد آمد. اکثر RCTهای منتشره که از متفورمین در زنان مبتلا به PCOS استفاده کرده‌اند، کاهش قابل توجهی را در سطوح آندروژن هم در افراد چاق و هم در افراد لاغر گزارش کرده‌اند.^{۹۰} با این حال، فقط تعداد اندکی از آن‌ها به طور ویژه برای ارزیابی هایپرآندروژنیسم بالینی طراحی شده بودند یا قدرت کافی داشتند. فقط پنج تا از ۱۵ مطالعه کنترل نشده آینده‌نگر در مورد متفورمین^{۹۱-۹۷} یا کارآزمایی‌های دارای بازوی درمان با متفورمین،^{۹۱-۱۰۴} بهبود قابل ملاحظه‌ای در هیرسوتیسم دریافتند. علاوه بر این‌ها، Harborne و همکاران در یکی از کارآزمایی‌های نادری که هیرسوتیسم را به عنوان پیامد اولیه ارزیابی می‌کرد، آثار متفورمین را با EE/CA در ۵۲ زن مبتلا به PCOS مقایسه کردند.^{۹۲} آنان دریافتند که پس از ۵۲ هفته، هر دو درمان فواید مشابهی برای هیرسوتیسم داشته‌اند، به استثنای امتیاز خود ارزیابی هیرسوتیسم که دنبال درمان با متفورمین بهبود بیشتری پیدا کرده بود.

شواهد راجع به آثار مفید متفورمین روی آکنه بسیار کمیاب‌تر از آن هستند که بتوان نتیجه‌ای از آن‌ها استخراج کرد. در مجموع، این مطالعات بالینی متفورمین را به عنوان یک درمان موثر برای هیرسوتیسم مطرح می‌کنند که پس از حداقل شش ماه استفاده، نتایج آن با OCPهای نسل چهارم قابل مقایسه است. بنابراین می‌توان متفورمین را به عنوان یک درمان خط اول برای هیرسوتیسم خفیف تا متوسط در زنان انتخاب شده مدنظر قرار دارد. در زنان مبتلا به PCOS، هدف ما کنترل قندخون نیست و دوز توصیه شده متفورمین، حداکثر دوزی است که مورد تحمل قرار بگیرد و اثربخشی در دوز نزدیک به ۲ گرم در روز به کفه می‌رسد.^{۱۰۵}

در جمعیت چاق، برای دستیابی به فواید بالینی، دوزهای بالاتری مورد نیاز است و این مقادیر برای شروع کاهش وزن موثرتر از دوزهای پایین هستند (۲/۵ گرم در روز در مقایسه با ۱/۵ گرم در روز)،^{۱۰۶} چنانکه برای افراد با BMI بالا، در صورت تحمل، دوزهای بالاتر تجویز می‌شود. در تمام زنان مبتلا به PCOS که نیاز به پیشگیری از حاملگی ندارند، متفورمین به عنوان درمان خط اول جایگزین مناسبی برای OCPها است. (آخرین پاراگراف

آب و بخشی به خاطر افزایش حقیقی در بافت چربی است.^{۱۱۷ و ۱۱۸} در مورد باروری، مطالعات نشان داده‌اند که TZDها در برقراری تخمک‌گذاری سودمند هستند. مسأله عمده این است که در حقیقت، TZDها داروهایی هستند که طبق رهنمودهای FDA جزء دسته C هستند. در واقع، در مطالعات حیوانی عقب‌ماندگی تکامل جنین دیده شد، اما با دوزهای بسیار بالاتر از مقداری که شرایط بالینی استفاده می‌شود. در نتیجه، در کارآزمایی‌هایی که TZDها را بررسی می‌کنند، باید به خانم‌ها توصیه شود باردار نشوند. لذا تنها می‌توان میزان تخمک‌گذاری و منظمی قاعدگی را ارزیابی نمود. در یکی از این کارآزمایی‌ها که تروگلیتازون را با دارونما مقایسه کرده بود، پس از ۴۴ هفته در گروه TZD افزایش معنی‌داری در فراوانی تخمک‌گذاری یافت شد.^{۱۱۱} کارآزمایی‌هایی که باروزیگلتازون انجام شده نیز بهبود قابل توجه در نظم سیکل‌های قاعدگی را پس از ۴ ماه^{۱۱۹} و بهبود میزان تخمک‌گذاری را پس از شش ماه^{۸۵} نشان داده‌اند. پس از سه ماه درمان با پیوگلیتازون نیز نتایج مشابهی حاصل شد.^{۱۲۰} علاوه بر این‌ها به نظر می‌رسد که TZDها برای بازگرداندن باروری در زنان لاغر مبتلا به PCOS نیز سودمند باشند.^{۸۵} در مجموع، به نظر می‌رسد TZDها دست‌کم به اندازه متفورمین - اگر نگوییم بیشتر از آن در بازگرداندن باروری زنان مبتلا به PCOS و عدم تخمک‌گذاری موثر باشند. به علاوه، در موارد بسیار اندکی از متون استفاده از TZDها در طول حاملگی اطمینان بخش به نظر می‌رسد. به هر حال، تا وقتی که مطالعات بزرگ بی‌خطر بودن TZDها را در طول حاملگی نشان نداده‌اند، نباید آنها را برای زنانی که خواهان باروری هستند تجویز کرد. با این همه داروهای موثری هستند و می‌توان آن‌ها را به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروها برای بازگرداندن سیکل‌های منظم قاعدگی، درمان هیرسوتیسم و به حالت طبیعی برگرداندن متابولیسم گلوکز و انسولین تجویز کرد و در عین حال به خاطر داشته باشیم که این داروها ممکن است عوارض جانبی بالقوه‌ای داشته باشند که هنوز به خوبی مشخص نشده‌اند.

نحو معنی‌داری بهبود یافته بود.^{۱۱۱} اما این مطالعه با استفاده از تروگلیتازون، که به علت سمیت شدید کبدی دیگر در بازار موجود نیست، انجام شده بود. یک RCT دیگر نشان داد که پیوگلیتاریون پس از شش ماه، در مقایسه با دارونما تولید آندروژن تخمدانی و همچنین متابولیسم گلوکز و انسولین را بهبود بخشید.^{۱۱۲} از آن جایی که اوج اثر TZDها تأخیری است و چرخه رشد مو شش ماهه است، انتظار می‌رود که شروع فواید آن‌ها قبل از شش ماه مصرف دیده نشود. در واقع، مطالعات کنترل شده نشان داده‌اند که کاهش معنی‌دار در امتیاز FG، پس از ۶ و ۱۲ ماه درمان با TZDها مشاهده می‌شود.^{۱۱۴ و ۱۱۳ و ۱۰۲} در مطالعه‌ای که درمان با متفورمین یا پیوگلیتازون را مقایسه کرده بود، کاهش مشابهی در سطوح پلاسمایی انسولین و آندروژن در زنان چاق مبتلا به PCOS یافت شد.^{۱۰۳} علاوه بر آن، یک RCT برتری روزیگلیتازون را به متفورمین در کاهش امتیاز FG نشان داده است.^{۱۱۵} مطالعات از این ایده حمایت می‌کند که TZDها می‌توانند هیرسوتیسم را به شکل موثری، دست‌کم به اندازه متفورمین کنترل کنند. بنابراین اگر متفورمین قابل تحمل نباشد یا در بهبود بخشیدن مناسب به تظاهرات PCOS شکست بخورد، می‌توان جایگزینی یا ترکیب آن را با TZD مدنظر قرار داد. با این همه، TZDها با توجه به عوارض جانبی نامطلوبشان به عنوان انتخاب اول درمانی توصیه نمی‌شوند. در واقع، مشخص شده که TZDها در زنان یائسه اوستئوپروز و ریسک شکستگی استخوانی را افزایش می‌دهند. درمان با پیوگلیتازون کاهش دانسیته استخوانی را در ناحیه لومبار و هیپ به دنبال داشته و مقادیر Turnover استخوان را حتی در زنان مبتلا به PCOS، که جمعیت غیر یائسه‌ای هستند که نسبتاً در برابر از دست رفتن مواد معدنی استخوان حفاظت شده‌اند، کاهش داده است.^{۱۱۶} علاوه بر این‌ها، نگرانی دیگری که در مورد زنان چاق مبتلا به PCOS وجود دارد این است که TZDها برخلاف متفورمین، که می‌تواند در القای کاهش وزن کمک‌کننده باشد، موجب افزایش وزن می‌شوند، که بخشی از آن به خاطر احتباس

Abstract:

Current procedures for polycystic ovary syndrome*

Mohammadzadeh. M. MD* , Safdarian L. MD**

Introduction & Objective: Polycystic ovary syndrome is a common disorder, affecting 6-10% of women of reproductive age. Beyond the cosmetic issue of hyperandrogenic manifestations, it is a disabling syndrome that causes infertility and implicates potential serious long-term metabolic risks for these women. Polycystic ovary syndrome is, thus, an important public health problem. That should be managed globally and not only for short-term complaints. With regard to this, lifestyle interventions and insulin sensitizers may be more appropriate treatments for the disease because they directly target the pathophysiology of the disease and, therefore, improve both ovarian dysfunctions and metabolic consequences of the syndrome. However, other interventions are probably more effective and, more rapidly so, for treating clinical manifestations than insulin sensitizers, but could be used in combination in most cases. This review discusses current treatment options for women with polycystic ovary syndrome and explores pharmacologic and nonpharmacologic treatment avenues, with special attention to hyperandrogenism and infertility management.

Key Words: *Acne and hirsutism, cardiovascular disease, clomiphene citrate, D-chiro-inositol, diabetes mellitus, infertility, insulin resistance, insulin sensitizer, lifestyle intervention, metformin, myo-inositol, oligomenorrhea, oral contraceptive, polycystic ovary syndrome, thiazolidinedione.*

* Resident of Obstetrician and Gynecology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences.

** Specialist of Obstetrician and Gynecology, TUMS, Shariati Hospital.

References:

- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(7), 2434–2438 (2000).
- Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(9), 3078–3082 (1998).
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(11), 4006–4011 (1999).
- Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 51(6), 779–786 (1999).
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(6), 2745–2749 (2004).
- Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285(19), 2486–2497 (2001).
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in Expert Rev. Obstet. G 86 ynecol. 5(1), (2010) Review Massicotte, Langlois & Baillargeon newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 52(7), 908–915 (2003).
- 8 Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 20(9), 2409–2413 (2005).
- Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 53(9), 2353–2358 (2004).
- Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 75(2), 177–184 (2001).
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(1), 165–169 (1999).
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22(1), 141–146 (1999).
- Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(6), 3236–3242 (2005).
- Cascella T, Palomba S, De Sio I et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 23(1), 53–59 (2008).
- Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(12), 4609–4614 (2007).
- Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 175(2), 353–359 (2004).
- Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzik DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(11), 5454–5461 (2004).
- Orio F Jr, Palomba S, Cascella T et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(9), 4588–4593 (2004).
- Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(5), 2013–2017 (2002).
- Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(1), 162–168 (2008).
- Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 79(6), 1358–1364 (2003).
- Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm. Metab. Res.* 21(7), 391–397 (1989).
- Svendsen PF, Nilas L, Madsbad S, Holst JJ. Incretin hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: roles of obesity, insulin sensitivity, and treatment with metformin. *Metabolism* 58(5), 586–593 (2009).

24. Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 14(2), 153–159 (2009).
25. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5(4), 496–501 (2007).
26. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(9), 3373–3380 (2008).
27. Aubuchon M, Laughbaum N, Poetker A, Williams D, Thomas M. Supervised short-term nutrition and exercise promotes weight loss in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 91(4 Suppl.), 1336–1338 (2009).
28. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzik DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(11), 4299–4306 (2008).
29. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68(1), 173–179 (1989).
30. Huber-Buchholz MM, Carey DGP, 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.* 84(4), 1470–1474 (1999).
31. Hoeger KM. Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 20(2), 293–310 (2006).
32. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 322(7288), 716–720 (2001).
33. 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.* 346(6), 393–403 (2002).
34. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of Type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344(18), 1343–1350 (2001).
35. 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* 49(2), 289–297 (2006).
36. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20(4), 537–544 (1997).
37. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil. Steril.* 89(4), 899–906 (2008). www.expert-reviews.com 87 Current procedures for managing polycystic ovary syndrome Review
38. Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Alexandraki K, Panidis D. Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 66(1), 103–109 (2007).
39. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of Type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27(1), 155–161 (2004).
40. Lindholm A, Bixo M, Bjorn I et al. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Fertil. Steril.* 89(5), 1221–1228 (2008).
41. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennings PE, Atkin SL. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(2), 729–733 (2005).
42. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum. Reprod.* 22(2), 317–322 (2007).
43. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 62(1), 29–38 (2000).
44. Rabe T, Kowald A, Ortmann J, Rehberger-Schneider S. Inhibition of skin 5 α -reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol. Endocrinol.* 14(4), 223–230 (2000).
45. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 69(4 Suppl.), 2–15 (2002).
46. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil. Steril.* 85(2), 436–440 (2006).
47. Guido M, Romualdi D, Giuliani M et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical,

- endocrinological, metabolic pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(6), 2817–2823 (2004).
48. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil. Steril.* 74(4), 816–819 (2000).
 49. Soares GM, Vieira CS, de Paula MW, Dos Reis RM, de Sa MF, Ferriani RA. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 63(1), 160–169 (2009).
 50. Sanchez LA, Perez M, Centeno I, David M, Kahi D, Gutierrez E. Determining the time androgens and sex hormone-binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Fertil. Steril.* 87(3), 712–714 (2007).
 51. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil. Steril.* 75(3), 496–500 (2001).
 52. Kelestimur F, Sahin Y. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus spironolactone in the treatment of hirsutism. *Fertil. Steril.* 69(1), 66–69 (1998).
 53. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 81(6), 482–490 (2002).
 54. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 346(8990), 1575–1582 (1995).
 55. van Hylckama V, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 339, b2921 (2009).
 56. Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1(8178), 1097–1101 (1980).
 57. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 344(20), 1527–1535 (2001).
 58. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb. Res.* 122(6), 727–735 (2008).
 59. Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(8), 3621–3625 (2003).
 60. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 85(2), 420–427 (2006).
 61. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 13(10), 2706–2711 (1998).
 62. Korytkowski MT, Mokan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80(11), 3327–3334 (1995).
 63. Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K et al. Metabolic and endocrine effects of treatment with peroral or transdermal oestrogens in conjunction with peroral cyproterone acetate in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 150(2), 215–223 (2004).
 64. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(9), 3161–3168 (2000).
 65. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(9), 3074–3077 (1997).
 66. Godsland IF. Biology: risk factor modification by OCs and HRT lipids and lipoproteins. *Maturitas* 47(4), 299–303 (2004).
 67. Barkfeldt J, Virkkunen A, Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 microg/ day) or levonorgestrel (30 microg/day) on lipid metabolism. *Contraception* 64(5), 295–299 (2001).
 68. Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 61(4), 166–171 (1996). *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 5(1), (2010) Review Massicotte, Langlois & Baillargeon
 69. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties: a short review. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217(1–2), 255–261 (2004).
 70. WHO. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (3rd Edition). WHO, Geneva, Switzerland (2004).
 71. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Effects of metformin versus ethinylestradiol plus cyproterone acetate on ambulatory blood pressure monitoring and carotid intima media thickness in women with the polycystic

- ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 91(6), 2527–2536 (2008).
72. Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 20(9), 2414–2420 (2005).
 73. Talbott E, Clerici A, Berga SL et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 51(5), 415–422 (1998).
 74. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(4), 1357–1363 (2006).
 75. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(7), 3863–3870 (2005).
 76. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 9(10), 987–992 (2008).
 77. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum. Reprod.* 22(5), 1200–1209 (2007).
 78. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin. Reprod. Med.* 26(1), 111–120 (2008).
 79. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 90(5 Suppl.), S69–S73 (2008).
 80. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199(6), 596–609 (2008).
 81. Fux OC, Wior M, Iraci GS et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, doubleblind, and placebo control trial. *Gynecol. Endocrinol.* 8, 1–6 (2009).
 82. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 15(1), 57–68 (2009).
 83. Maciel GA, Soares Junior JM, Alves da Motta EL, Abi HM, de Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil. Steril.* 81(2), 355–360 (2004).
 84. Onalan G, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan R, Pabuccu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 123(2), 204–211 (2005).
 85. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in lean women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil. Steril.* 82(4), 893–902 (2004).
 86. Sharma ST, Wickham EP III, Nestler JE. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr. Pract.* 13(4), 373–379 (2007).
 87. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 327(7421), 951–953 (2003).
 88. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 19(11), 2474–2483 (2004).
 89. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 111(4), 959–968 (2008).
 90. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 46(2), 325–340 (2003).
 91. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 73(6), 1149–1154 (2000).
 92. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, de Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(8), 3595–3598 (2001).
 93. Loverro G, Lorusso F, De Pergola G, Nicolardi V, Mei L, Selvaggi L. Clinical and endocrinological effects of 6 months of metformin treatment in young hyperinsulinemic patients affected by polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 16(3), 217–224 (2002).
 94. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 17(1), 51–56 (2003).
 95. Aruna J, Mittal S, Kumar S, Misra R, Dadhwal V, Vimala N. Metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 87(3), 237–241 (2004).
 96. Kriplani A, Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J. Reprod. Med.* 49(5), 361–367 (2004).
 97. Marcondes JA, Yamashita SA, Maciel GA, Baracat EC, Halpern A. Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal

- insulin sensitivity. *Gynecol. Endocrinol.* 23(5), 273–278 (2007).
98. Cicek MN, Bala A, Celik C, Akyurek C. The comparison of clinical and hormonal parameters in PCOS patients treated with metformin and GnRH analogue. *Arch. Gynecol. Obstet.* 268(2), 107–112 (2003).
 99. 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.* 88(9), 4116–4123 (2003).
 100. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 60(2), 241–249 (2004).
 101. Ganie MA, Khurana ML, Eunice M, Gulati M, Dwivedi SN, Ammini AC. Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of www.expert-reviews.com 89 Current procedures for managing polycystic ovary syndrome Review polycystic ovary syndrome: an openlabeled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(6), 2756–2762 (2004).
 102. Yilmaz M, Karakoc A, Toruner FB et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 21(3), 154–160 (2005).
 103. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L 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.* 90(3), 1360–1365 (2005).
 104. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 30(3), 471–478 (2007).
 105. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in Type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am. J. Med.* 103(6), 491–497 (1997).
 106. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/ day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil. Steril.* 88(2), 510–512 (2007).
 107. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabetic Medicine* 17(7), 507–511 (2000).
 108. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358(19), 2003–2015 (2008).
 109. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(3), 1126–1133 (2001).
 110. Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 89(3), 625–634 (2008).
 111. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebocontrolled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(4), 1626–1632 (2001).
 112. Aroda VR, Ciaraldi TP, Burke P et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: a randomized, placebocontrolled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(2), 469–476 (2009).
 113. Tarkun I, Cetinarlan B, Turemen E, Sahin T, Canturk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 153(1), 115–121 (2005).
 114. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 18(6), 1210–1218 (2003).
 115. Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum. Reprod.* 18(8), 1618–1625 (2003).
 116. Glibtorg D, Andersen M, Hagen C, Heickendorff L, Hermann AP. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebocontrolled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(5), 1696–1701 (2008).
 117. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf.* 30(9), 741–753 (2007).
 118. Hermansen K, Mortensen LS. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in Type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 30(12), 1127–1142 (2007).
 119. 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.* 21(6), 1400–1407 (2006).
 120. 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.* 89(8), 3835–3840 (2004).

121. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil. Steril.* 86(5 Suppl. 1), S187–S193 (2006).
122. Monography: clomiphene citrate. (2009).
123. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum. Reprod.* 18(11), 2357–2362 (2003).
124. Badawy A, Inany H, Mosbah A, Abulatta M. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil. Steril.* 91(3), 838–841 (2009).
125. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 356(6), 551–566 (2007).
126. Homburg R. Clomiphene citrate – end of an era? A mini-review. *Hum. Reprod.* 20(8), 2043–2051 (2005).
127. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum. Reprod.* 20(10), 2688–2697 (2005).
128. The Thessaloniki ESHRE/ASRMSponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 23(3), 462–477 (2008).
129. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(7), 2361–2365 (1998).
130. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update* 3(4), 359–365 (1997).
131. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Clomiphene citrate versus metformin as first-line approach for the treatment of anovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(9), 3498–3503 (2007).
132. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(7), 4068–4074 (2005).
133. Neveu N, Granger L, St Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both. *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 5(1), (2010) Review Massicotte, Langlois & Baillargeon for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 87(1), 113–120 (2007).
134. Balen A. Surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 20(2), 271–280 (2006).
135. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van der Veen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 328(7433), 192 (2004).
136. Farquhar C, Lilford R, Marjoribanks J, Vanderkerchove P. Laparoscopic ‘drilling’ by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Collaboration.* John Wiley & Sons Ltd, NJ, USA(2009).
137. Gurgan T, Urman B, Aksu T, Yarali H, Develioglu O, Kisnisci HA. The effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following Nd-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet. Gynecol.* 80(1), 45–47 (1992).
138. Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Longterm follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum. Reprod.* 17(11), 2851–2857 (2002).
139. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol. Endocrinol.* 25(3), 159–165 (2009).
140. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(10), 4801–4809 (2004).
141. Kocak I, Ustun C. Effects of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 32(3), 292–298 (2006).
142. Zhu WJ, Li XM, Chen XM, Lin Z, Zhang L. Transvaginal, ultrasound-guided, ovarian, interstitial laser treatment in anovulatory women with clomifene-citrateresistant polycystic ovary syndrome. *BJOG* 113(7), 810–816 (2006).
143. Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Valkenburg M, Campo R, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 91(6), 2520–2526 (2009).
144. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum. Reprod. Update* 5(5), 493–499 (1999).
145. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 18(8), 1626–1631 (2003).
146. Hugues JN, Cedrin-Dumerin I, Howles CM et al. The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low-dose step-up protocol for WHO group II anovulation: a prospective randomized

- multicentre study. *Hum. Reprod.* 21(11), 2817–2822 (2006).
147. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 99(2), 128–131 (1992).
 148. Orvieto R, Homburg R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovary syndrome: one click, one follicle, one pregnancy. *Fertil. Steril.* 91(4 Suppl.), 1533–1535 (2009).
 149. McCormick B, Thomas M, Maxwell R, Williams D, Aubuchon M. Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertil. Steril.* 90(6), 2304–2309 (2008).
 150. van Santbrink EJ, Fauser BC. Is there a future for ovulation induction in the current era of assisted reproduction? *Hum. Reprod.* 18(12), 2499–2502 (2003).
 151. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van Landuyt L, van Steirteghem A, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N. Engl. J. Med.* 354(11), 1139–1146 (2006).
 152. Kumbak B, Kahraman S. Efficacy of metformin supplementation during ovarian stimulation of lean PCOS patients undergoing in vitro fertilization. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 88(5), 563–568 (2009).
 153. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), CD006105 (2009).
 154. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4), CD000194 (2003).
 155. van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4), CD001125 (2003).
 156. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN et al. Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(4), 1153–1160 (2008).
 157. Calaf J, Lopez E, Millet A et al. Long-term efficacy and tolerability of flutamide combined with oral contraception in moderate to severe hirsutism: a 12-month, double-blind, parallel clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(9), 3446–3452 (2007).
 158. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(4), 1105–1120 (2008).
 159. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 71(8), 599–604 (1992).
 160. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 63(1), 56–62 (2009).
 161. Moghetti P, Castello R, Negri C et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(1), 139–146 (2000).
 162. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(10), 4666–4673 (2001).
 163. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(10), 4649–4654 (2003). www.expert-reviews.com 91 Current procedures for managing polycystic ovary syndrome Review
 164. Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Martinez-Bermejo E, Lasuncion MA, Escobar-Morreale HF. Comparison of ethinyl-estradiol plus cyproterone acetate versus metformin effects on classic metabolic cardiovascular risk factors in women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92(7), 2453–2461 (2007).
 165. Romualdi D, Costantini B, Selvaggi L et al. Metformin improves endothelial function in normoinsulinemic PCOS patients: a new prospective. *Hum. Reprod.* 23(9), 2127–2133 (2008).
 166. Topcu S, Tok D, Caliskan M et al. Metformin therapy improves coronary microvascular function in patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 65(1), 75–80 (2006).
 167. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(11), 6072–6076 (2005).
 168. Goldenberg N, Glueck CJ, Loftspring M, Sherman A, Wang P. Metformin-diet benefits in women with polycystic ovary syndrome in the bottom and top quintiles for insulin resistance. *Metabolism* 54(1), 113–121 (2005).
 169. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin

- in a randomized double blind placebocontrolled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(2), 569–574 (2002).
170. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(7), 2108–2116 (1997).
171. Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebocontrolled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94(1), 103–108 (2009).
172. Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and Type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 34(2), 97–107 (2008).
173. Baillargeon JP. Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro. In: *The Polycystic Ovary Syndrome – Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. Azziz R (Ed.). Springer, NY, USA, 43–68 (2007).
174. Baillargeon J-P, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund REJ, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered -chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 29(2), 300–305 (2006).
175. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of -chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 340(17), 1314–1320 (1999).
176. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 23(12), 700–703 (2007).
177. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 24(3), 139–144 (2008).
178. Bahceci M, Aydemir M, Tuzcu A. Effects of oral fat and glucose tolerance test on serum lipid profile, apolipoprotein, and CRP concentration, and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 87(6), 1363–1368 (2007).
179. Chavez JA, Summers SA. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Arch. Biochem. Biophys.* 419(2), 101–109 (2003).
180. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. *Am. J. Clin. Nutr.* 85(1), 231–237 (2007).
181. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Gregory L, Wong R, Todd H, Lasley BL. Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(2), 615–620 (2004).
182. Douglas CC, Norris LE, Oster RA, Darnell BE, Azziz R, Gower BA. Difference in dietary intake between women with polycystic ovary syndrome and healthy controls. *Fertil. Steril.* 86(2), 411–417 (2006).