

Leczenie zespołu policystycznych jajników

Management of polycystic ovary syndrome

© GinPolMedProject 3 (17) 2010

Artykuł poglądowy/Review article

DOROTA SZYDLARSKA, MARCIN DĘBSKI, WIESŁAW GRZESIUK, EWA BAR-ANDZIAK
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Marcin Dębski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +48 22 599 12 63, e-mail: debskim@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 2253/2750

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 84

Received: 06.08.2010

Accepted: 06.06.2010

Published: 28.08.2010

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest bardzo częstą patologią endokrynologiczną, która występuje nawet u 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Leczenie tej choroby jest długotrwałe i często nie przynosi pożądanego efektu. U kobiet z PCOS często występuje hiperinsulinaemia i insulinooporność. Należą one do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na cukrzycę typu 2, ale także na inne patologie wchodzące w skład zespołu metabolicznego, jak otyłość, zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze. Większość pacjentek z PCOS ma cykle ze zmniejszoną liczbą owulacji lub bezowulacyjne. Leczenie zależy od aktualnego celu terapeutycznego i może być to postępowanie zarówno farmakologiczne, jak i niefarmakologiczne. Metoda leczenia musi być skierowana na cztery płaszczyzny: prewencja raka endometrium, leczenie objawów nadmiaru androgenów (hirsutyzm, trądzik, łysienie), leczenie insulinooporności i zespołu metabolicznego oraz indukcja owulacji.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników, hirsutyzm, brak owulacji

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very frequent endocrinological pathology that affects up to 10% of women of reproductive age. Medical treatment of the disease lasts long and often does not bring desired results. Women with PCOS frequently suffer from hyperinsulinaemia and insulin resistance. They belong to a high-risk group for type 2 diabetes as well as for other pathologies of the metabolic syndrome, such as obesity, lipid disorders, and arterial hypertension. Most PCOS patients have menstrual cycles with lower number of ovulations or without ovulation. The treatment, which may be both pharmacological and non-pharmacological, depends on the current therapeutic goal. A therapeutic method must be aimed at four areas: preventing endometrial carcinoma, treating the symptoms of an excess of androgens (hirsutism, acne, hair loss), treating insulin resistance and metabolic syndrome as well as inducing ovulation.

Key words: polycystic ovary syndrome, hirsutism, lack of ovulation

WSTĘP

Zespół policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome – PCOS) był po raz pierwszy opisany przez Steina i Leventhala w 1935 roku. Zainteresowanie tą jednostką chorobową stale wzrasta. Patofizjologia PCOS pozostaje nadal nie do końca wyjaśniona.

Jest kilka metod leczenia, jednakże należy podkreślić, iż zmiana stylu życia oraz redukcja masy ciała to jedne z najbardziej skutecznych narzędzi terapeutycznych. Nie ma jednego leku, który działałby wielopłaszczyznowo w PCOS. Terapia powinna być uzależniona od celu, jaki w życiu postawiła sobie kobieta – leczenie trądziku, hirsutyizmu, czy niepłodności. Inne leki zostaną zalecone kobietom, które chcą być w ciąży; inne tym, które mają zaburzenia miesiączkowania pod postacią rzadkich miesiączek (*oligomenorrhea*), ale nie planują potomstwa i w końcu inne tym, które w pierwszej kolejności chcą leczyć hirsutyizm.

PCOS jest zespołem chorobowym polegającym na zaburzeniu czynności jajników, charakteryzującym się brakiem owulacji, klinicznym i/lub biochemicznym hiperandrogenizmem, i/lub obecnością typowej morfologii jajników w obrazie ultrasonograficznym [1-3]. To jedna z najczęstszych endokrynopatii, występująca u około 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym. Otyłość, insulinooporność, zaburzenia gospodarki lipidowej, dysfunkcja śródbłonna i zaburzenia gospodarki węglowodanowej często współwystępują w PCOS [4-7].

KIERUNKI LECZENIA PCOS

- zapobieganie występowania raka trzonu macicy;
- leczenie hirsutyizmu;
- leczenie insulinooporności i innych zaburzeń metabolicznych;
- leczenie braku owulacji.

Zapobieganie występowania raka trzonu macicy

U kobiet z hiperandrogenizmem, które nie miesiączkują regularnie, występuje względny hiperestrogenizm spowodowany obecnością zbyt niskiego stężenia progesteronu, nieadekwatnego dla fazy lutealnej. Ryzyko rozrostu błony śluzowej macicy i raka trzonu macicy jest wyższe w grupie tych kobiet w porównaniu do zdrowej populacji. U kobiet z hiperandrogenizacją istnieje trzykrotnie większe ryzyko rozwoju raka trzonu macicy [8]. Hiperinsulinemia stanowi dodatkowy czynnik ryzyka nowotworzenia w obrębie trzonu macicy [9,10]. Zaleca się wykonanie biopsji błony śluzowej macicy u kobiet z brakiem owulacji powyżej 12 miesięcy przed wdrożeniem terapii [11]. Doustne środki antykoncepcyjne (OCPs – *oral contraceptive pills*) odgrywają ważną rolę w leczeniu kobiet z PCOS. Ich mechanizm działania jest następujący: hamują proliferację śluzówki macicy i zmniejszają jajnikową produkcję androgenów. Celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozrostu błony śluzowej macicy powinno się stosować suplementację progesteronem od 12-14 dnia cyklu [12,13].

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) was first described by Stein and Leventhal in 1935. The interest in the disease is still growing. The pathophysiology of PCOS has not been fully explained yet.

There are several methods of treatment but it should be emphasized that a change of life-style and reduction of body mass belong to the most effective ones. There is no single medication that would produce effects in all the areas of PCOS. A therapy should be tailored according to the patient's target: treating acne, hirsutism, or infertility. Different drugs will be prescribed for women who want to become pregnant than for those who display oligomenorrhea but do not plan to have offspring, and still different - for those who first of all want to reduce hirsutism.

PCOS is a pathological syndrome involving a disorder of ovarian function, characterised by a lack of ovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism, and/or the presence of the typical morphology of ovaries in an ultrasonographic image [1-3]. It is one of the most frequently occurring endocrinopathies, affecting approximately 10% of women of reproductive age. PCOS is often accompanied by obesity, insulin resistance, lipid disorders, endothelium dysfunction and carbohydrate metabolism disorders [4-7].

DIRECTIONS OF PCOS TREATMENT

- prevention of endometrial carcinoma;
- treatment of hirsutism;
- treatment of insulin resistance and of other metabolic disorders;
- treatment of the lack of ovulation.

Prevention of endometrial carcinoma

In women with hyperandrogenism who do not menstruate regularly relative hyperestrogenism occurs, caused by the progesterone concentration being too low, not adequate for the luteal phase. This group, as compared to the healthy population, displays a higher risk of endometrial hyperplasia and carcinoma. In women with hyperandrogenisation the risk of developing endometrial carcinoma is three times higher [8]. Hyperinsulinaemia constitutes an additional risk factor for neoplasia in the area of the uterine body [9, 10]. Before introducing a therapy, a biopsy of the endometrium is recommended in women who have not ovulated for over 12 months [11]. Oral contraceptive pills (OCPs) play a significant role in the treatment of PCOS patients. They block the proliferation of endometrium and reduce the ovarian androgen production. In order to lower the risk of endometrium hyperplasia, a supplementation with progesterone should be administered from the day 12-14 of the cycle [12, 13]. Drugs increasing insulin sensitivity may also reduce the risk of endometrium proliferation in PCOS patients by means of lowering the insulin concentration in blood as well as by contribu-

Leki poprawiające insulinowrażliwość mogą też zmniejszyć ryzyko przerostu endometrium u kobiet z PCOS poprzez obniżanie stężenia insuliny we krwi, jak również poprzez wpływ na zwiększenie częstości owulacji [9]. Należy jednak podkreślić, iż leki zwiększające insulinowrażliwość nie są skuteczne u wszystkich pacjentek z PCOS w indukcji owulacji.

Leczenie hirsutyzmu

Terapia medyczna. Są przynajmniej trzy mechanizmy działania za pomocą, których możliwe jest zmniejszenie efektów hiperandrogenizmu:

- zmniejszenie produkcji androgenów;
- zablokowanie receptorów androgenowych;
- zmniejszanie przemiany testosteronu do dihydrotestosteronu przez hamowanie enzymu 5 alfa reduktazy.

Doustne Środki Antykoncepcyjne (OCPs) są powszechnie stosowane, a ich progestagenowa składowa hamuje wydzielanie LH z przysadki mózgowej zmniejszając w ten sposób jajnikową produkcję androgenów. Progestagenowa składowa zmniejsza stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) poprzez zahamowanie produkcji tegoż hormonu przez nadnercza za pośrednictwem pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego. Ponadto estrogenowa komponenta powoduje zwiększenie produkcji SHBG przez hepatocyty. OCPs są dobrym wyborem dla pacjentek z *oligomenorrhea*, albo brakiem miesiączki i współistniejącym trądzikiem [14,15].

Antagoniści Receptora Androgenowego – octan cyproteronu, skuteczny i dobrze tolerowany oraz powszechnie stosowany w Europie lek [16,17], jest konkurencyjnym inhibitorem receptora wiążącego testosteron i dihydrotestosteron mającym właściwości progestagenne oraz słabe glikokortykoidowe [18].

Kompetycyjny inhibitor receptora aldosteronowego – spironolakton charakteryzuje się działaniem antymaskulinizującym. Blokuje nie tylko receptory androgenowe w pęczeryzkach włosa, ale także hamuje biosyntezę androgenu poprzez system cytochromu P450, jak również bezpośrednio hamuje aktywność enzymu 5-reduktazy. Według danych z piśmiennictwa leczenie spironolaktonem powinno się rozpoczynać od dawki 200 mg/d, a czas terapii powinien być nie krótszy niż 3-6 miesięcy [19-21]. Skuteczność tego leczenia jest pozytywnie oceniana u około 75-95% pacjentek [21-23]. Efekty uboczne spowodowane przyjmowaniem spironolaktonu to nieregularne krwawienia, czy wielomocz. Należy pamiętać, że spironolakton to lek z kategorii C i może spowodować feminizację płodów męskich, z tego też powodu do terapii spironolaktonem należy dołączyć OCP [24]. Niesteroიდowy antyandrogen flutamid działa za pośrednictwem receptora androgenowego [25]. Flutamid stosowany w dawce 250 mg/dobę przez sześć miesięcy jest efektywny w leczeniu hirsutyzmu. W badaniach randomizowanych skutecz-

ting to the higher frequency of ovulations [9]. It must be emphasized, however, that drugs increasing insulin sensitivity do not prove effective in inducing ovulation in all the patients with PCOS.

Treatment of hirsutism

Medical treatment. There are at least three mechanisms of action that may reduce the effects of hyperandrogenism:

- reducing the production of androgens;
- blocking the androgen receptors;
- reducing the transformation of testosterone into dihydrotestosterone by means of inhibiting the 5-alpha-reductase enzyme.

Oral contraceptive pills (OCPs) are widely used, and their progestogene component blocks the LH secretion from the pituitary gland, thus reducing the ovarian androgen production. The progestogene component reduces the concentration of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) by blocking the hormone's production in the adrenal glands by means of a negative feedback loop. Moreover, the estrogen component causes an increase of the SHBG production by the hepatocytes. OCPs constitute a good option for patients with oligomenorrhea or without menstruation and with accompanying acne [14, 15].

Androgen receptor antagonists – cyproterone acetate, an effective and well-tolerated drug widely used in Europe [16, 17], is a competitive inhibitor of the receptor binding testosterone and dihydrotestosterone, displaying progestogenic and slightly glucocorticoidal properties [18].

A competitive inhibitor of the aldosterone receptor - spironolactone - produces an anti-masculinizing effect. Not only does it block the androgen receptors in the hair vesicles, but also inhibits the androgen biosynthesis by the cytochrome P450 system and directly suppresses the activity of the 5-reductase enzyme. According to the data from literature, the treatment with spironolactone should start with a dose of 200 mg/day, and the therapy should not be shorter than 3-6 months [19-21]. The efficacy of the therapy is evaluated positively in approximately 75-95% of cases [21-23]. Side effects of spironolactone administration include irregular bleedings or polyuria. It must be remembered that spironolactone is a drug of C category and may cause feminization of male fetuses, therefore a spironolactone therapy must be accompanied by OCPs [24]. A nonsteroidal antiandrogen drug - flutamide - acts via androgen receptors [25]. Flutamide is effective in the treatment of hirsutism when administered in the dose of 250 mg/24h for six months. In randomized trials the efficacy of hirsutism treatment with flutamide was comparable to the therapy with spironolactone with the dose of 100 mg/24 h [26-28]. It was found that patients with more intense symptoms of hyperandrogenization

ność leczenia hirsutyizmu za pomocą flutamidu była porównywalna do terapii spironolaktonem w dawce 100 mg/dobę [26-28]. Obserwowano, że pacjentki z bardziej nasilonymi objawami hiperandrogenizacji lepiej odpowiadały na leczenie flutamidem niż spironolaktonem [29]. Efekty uboczne działania flutamidu to suchość skóry, zwiększony apetyt, czy też cechy zapalenia wątroby. Aktywność aminotransferaz powinna być okresowo kontrolowana podczas terapii flutamidem. Zarówno flutamid, jak i spironolakton w skojarzeniu z octanem cyproteronu/etynyloestradiolu są uznawane za skuteczne w terapii hirsutyizmu [30].

Inhibitor 5 alfa reduktazy – finasteryd zmniejsza przemianę testosteronu do dihydrotestosteronu [31]. Udowodniono, że finasteryd po okresie 3-6 miesięcznej terapii w dawce po 5mg/dobę redukuje hirsutyizm oceniany w skali Ferriman'a-Gallwey'a [32-34]. Finasteryd może spowodować feminizację płodu męskiego. Finasteryd jest lekiem dobrze tolerowanym z minimalnymi efektami ubocznymi przy standardowej dawce.

Leki zwiększające insulinowrażliwość – w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, w którym wzięło udział 305 losowo dobranych kobiet z PCOS, w którym zwiększano dawkę troglitazonu, po 20 tygodniach terapii przy najwyższej (600 mg/dobę) dawce troglitazonem wykazano 15% redukcję hirsutyizmu ocenianego według skali Ferriman'a-Gallwey'a [35]. Metformina jest również uznanym lekiem w zmniejszaniu stopnia hirsutyizmu, a skuteczność terapii jest zauważalna po 6 miesięcznej terapii u około 15% kobiet z PCOS [36-38].

Postępowanie niefarmakologiczne

Farmakologiczna terapia z wykorzystaniem OCPs i antyandrogenów zmniejsza tempo wzrostu włosów w strefach androgenozależnych. Kliniczne efekty są widoczne dopiero po 6 miesięcznej terapii. Pacjentki mogą wybrać mechaniczne metody redukcji nadmiernego owłosienia, co można stosować w połączeniu z terapią medyczną w celu uzyskania optymalnego efektu.

Leczenie insulinooporności i zaburzeń przemiany materii

Kolejnym ważnym elementem leczenia PCOS są zaburzenia przemiany materii, cukrzyca typu 2 oraz choroby sercowo-naczyniowe. Najlepszą metodą zmniejszenia insulinooporności jest redukcja masy ciała [39]. Uważa się, że stosowanie leków zwiększających insulinowrażliwość może być skuteczne w przywróceniu regularnych cykli miesięczkowych u około 80-90% pacjentek. Stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów ulegają redukcji o około 10% [40]. Modyfikacja stylu życia powinna być jednym z pierwszych etapów leczenia kobiet z PCOS, co warunkuje poprawę profilu lipidowego, szczególnie u otyłych pacjentek z PCOS [41,42]. Redukcja masy ciała

responded better to treatment with flutamide than with spironolactone [29]. Side effects of flutamide include skin dryness, increased appetite, or symptoms of hepatitis. During a flutamide therapy the aminotransferase activity should be controlled periodically. Both flutamide and spironolactone in combination with ethinylestradiol/cyproterone acetate are considered to be effective in the treatment of hirsutism [30].

5-alpha-reductase inhibitor – finasteride - reduces the transformation of testosterone into dihydrotestosterone [31]. It has been proved that after 3-6 months of treatment with finasteride in the dose of 5 mg/24h hirsutism is reduced (when assessed in the Ferriman-Gallwey scale) [32-34]. Finasteride may cause feminization of male fetuses. Finasteride is a well-tolerated drug with minimal side effects when administered in the standard dose.

Drugs increasing insulin sensitivity – in a double-blind randomized trial of 305 randomly selected PCOS patients, where a dose of troglitazone was increased, after 20 weeks of treatment with the highest (600 mg/24h) troglitazone dose a 15% reduction of hirsutism, as assessed in the Ferriman-Gallwey scale, was achieved [35]. Metformin is another recognized drug for hirsutism reduction, and the efficacy of the therapy is noticeable after a 6-month treatment in approximately 15% of women with PCOS [36-38].

Non-pharmacological treatment

A pharmacological therapy with OCPs and antiandrogens slows down the hair growth in androgen-dependent zones. Clinical effects are visible only after 6 months of treatment. Patients may choose mechanical methods of reducing an excessive hair growth, which may be combined with the medical treatment for optimal effects.

Treatment of insulin resistance and metabolic disorders

Another important area of PCOS treatment includes metabolic disorders, type 2 diabetes and cardio-vascular diseases. The best method of reducing insulin resistance is to reduce body mass [39]. Drugs increasing insulin sensitivity are thought to be effective in restoring regular menstrual cycles in about 80-90% of patients. The concentration of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides is reduced by approximately 10% [40]. A lifestyle modification should constitute one of the first stages of treating women with PCOS, being a condition of improvement of the lipid profile, particularly in obese PCOS patients [41, 42]. Body mass reduction is associated with a positive effect on hyperandrogenism in the form of a significant reduction of the concentration of total, free, and bioactive testosterone, an increase of the concentration of proteins binding sex hormones in blood serum, an

wiąże się z pozytywnym efektem na hiperandrogenizm pod postacią znaczącego zmniejszenia stężenia całkowitego, wolnego i bioaktywnego testosteronu i wzrostu stężenia białek wiążących hormony płciowe w surowicy, zwiększonego odsetka owulacji, zapłodnienia oraz redukcji poronień [43-45].

Metformina to lek w kategorii B. Terapię metforminą zwykle rozpoczyna się od dawki 500 mg/dobę zalecając przyjmowanie leku podczas posiłku i zwiększa się o 500 mg, co 1-2 tygodnie celem minimalizacji efektów ubocznych z zakresu przewodu pokarmowego, takich jak biegunka, wzdęcia, nudności. Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym terapii metforminą jest kwasica mleczanowa, która występuje u około 3 na 100,000 pacjentów, jednakże u większości z nich występuje czynnik predysponujący, taki jak zastoinowa niewydolność serca, niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc albo wiek powyżej 80. lat [46]. W większości badań pacjentki z PCOS leczono metforminą w dawkach 1500-1700 mg/dobę w 2-3 dawkach podzielonych. Metformina wydaje się być efektywna nie tylko w zwiększaniu częstości owulacji, ale także w poprawie stanu metabolicznego kobiet z PCOS. Według większości badań metformina zmniejsza stężenie całkowitego i/lub wolnego testosteronu [37,47-49], zwiększa stężenie cholesterolu HDL oraz zwiększa wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę [37,48,50]. Jednakże nie wszystkie badania potwierdzają taką zależność [48-50]. Redukcja masy ciała u kobiet z PCOS jest większa, gdy stosowana jest metformina i niskokaloryczna dieta w porównaniu do stosowania placebo i diety [37]. Gambineri i wsp. udowodnili skuteczność metforminy i flutamidu u otyłych kobiet z PCOS stosujących dietę redukcyjną [51]. Tiazolidynediony to preparaty z grupy C. Troglitazon stosowany przez 12-44 tygodni zmniejsza stężenie całkowitego i wolnego testosteronu w surowicy [35,53]. Jakkolwiek troglitazon zwiększa częstość występowania owulacji u kobiet z PCOS, nie ma wpływu na profil lipidowy, czy redukcję masy ciała. Badania z pioglitazonem albo rosiglitazonem udowodniły podobny wpływ na występowanie owulacji, stężenie androgenów w surowicy, insulinowrażliwość oraz insulinemię na czczo i po obciążeniu glukozą [54-56].

Antyandrogeny spironolakton i flutamid znacząco zwiększały insulinozależne zużycie glukozy u kobiet z nadmiarem androgenów [57]. Flutamid znacząco obniża stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i trójglicerydów po 12 tygodniach terapii zarówno u szczupłych, jak i otyłych pacjentek z PCOS [58]. Terapia flutamidem w dawce 250 mg/dwa razy dziennie przez sześć miesięcy u dojrzewających pacjentek z PCOS zwiększa częstość owulacji [59]. W grupie kobiet otyłych z PCOS, leczonych przez sześć miesięcy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi desogestrel obserwowano konwersję nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy do cukrzycy typu 2 [60]. OCPs wykazują źród-

increased percentage of ovulations, fertilizations and a reduction of the percentage of miscarriages [43-45].

Metformin is a drug of B category. A metformin therapy usually starts with the dose of 500 mg/24h, preferably administered during a meal, and is increased every 1-2 weeks by 500 mg in order to minimize the side effects in the area of the alimentary tract, such as diarrhoea, meteorism, nausea. The most dangerous undesirable effect of the metformin therapy is lactic acidosis, which occurs in approximately 3 in 100,000 patients; however, most of them display a predisposing factor, such as hypostatic heart failure, renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, or age over 80 [46]. In most trials the PCOS patients were treated with metformin in the dose of 1500-1700 mg/24h in 2-3 divided doses. Metformin appears to be effective not only in increasing the frequency of ovulation, but also in improving the metabolic condition of the patients with PCOS. According to most studies, metformin reduces the concentration of total and/or free testosterone [37, 47-49], increases the concentration of HDL cholesterol, and intensifies the insulin sensitivity of peripheral tissues [37, 48, 50]. However, not all the studies confirm this correlation [48-50]. Body mass reduction in women with PCOS is greater when metformin is combined with a low-calorie diet than when placebo and diet are applied [37]. Gambineri et al. proved the effectiveness of metformin and flutamide in obese women with PCOS on a reduction diet [51]. Thiazolidinediones are medications of the C group. Troglitazone administered for 12-44 weeks reduces the concentration of total and free testosterone in serum [35, 53]. Even though troglitazone increases the frequency of ovulation in women with PCOS, it has no effect on the lipid profile or body mass reduction. Trials with pioglitazone or rosiglitazone have proved their similar effect on the occurrence of ovulation, the androgen concentration in serum, insulin sensitivity, and on insulinaemia when fasting and after a glucose load [54-56].

Antiandrogens – spironolactone and flutamide – significantly increased the insulin-dependent glucose utilization in women with an excess of androgens [57]. Flutamide significantly reduces the concentration of total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides after 12 weeks of treatment in both slim and obese patients with PCOS [58]. The treatment with 250 mg of flutamide administered twice a day for six months in pubescent patients with PCOS increases the frequency of ovulation [59]. A group of obese women with PCOS treated for six months with oral contraceptives containing desogestrel displayed a conversion of abnormal glycaemia when fasting and abnormal glucose tolerance to type 2 diabetes [60]. OCPs differ as to their effect on the insulin sensitivity of peripheral tissues. A three-month treatment with a three-phase pill containing norethindrone led to lowering insulin sensitivity in patients with PCOS [61]. After a four-month thera-

nicowany wpływ na wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę. Terapia z trójfazową tabletką zawierającą norethindron przez trzy miesiące prowadziła do zmniejszenia wrażliwości insuliny u pacjentek z PCOS [61]. Po czteromiesięcznej terapii skojarzonej metforminy i OCPs obserwowano znaczące zmniejszenie BMI i wskaźnika talia/biodro, jak również zwiększony stosunek glukoza/insulina, podczas gdy te parametry nie uległy zmianie w grupie kobiet leczonych OCPs [62].

W innych badaniach u kobiet stosujących OCP obserwowano obniżanie się wskaźnika talia/biodro, jak również redukcję glikemii w odpowiedzi na doustny test tolerancji glukozy. Jednakże u pacjentek, u których nie wdrażano terapii OCP, obserwowano znaczącego wzrost glikemii na czczo, jak również insulinemii w teście z obciążeniem glukozą [63].

Badania skutków metabolicznych działania antyandrogenów i OCP kobiet z PCOS są ograniczone przez małe grupy pacjentów i krótki czas leczenia. Długoterminowa terapia mająca na celu obniżenie androgenów za pomocą OCP może poprawić albo zapobiec powstawaniu zaburzeń metabolicznych u młodych kobiet z PCOS. Jednakże u kobiet otyłych z PCOS mogą rozwijać się zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

Leczenie braku owulacji

Szacuje się, że PCOS jest przyczyną około 70% niepłodności spowodowanej brakiem owulacji [47,64].

Cytrynian klomifenu nadal pozostaje terapią z wyboru w indukcji owulacji u kobiet z PCOS [16,65,66]. Standardowy schemat leczenia obejmuje dawkowanie po 50 mg leku na dobę przez 5 dni począwszy od 3-5 dnia cyklu licząc od pierwszego dnia krwawienia miesięcznego występującego spontanicznie, albo po indukcji progesteronem. Jeżeli stężenie progesteronu w surowicy w środkowej fazie lutealnej (21 dnia) jest niższe niż 10 ng/ml, dawka może być zwiększona o 50 mg dziennie w późniejszych cyklach aż do dawki do 150 mg/dobę. Około 90% kobiet z *oligomenorrhea* odpowie pozytywnie na standardową terapię cytrynianem klomifenu i połowa z nich zajdzie w ciążę. Większe szanse na zajście w ciążę wśród pacjentek leczonych klomifenem mają te z *oligomenorrhea* (a nie z *amenorrhea*), niższym stężeniem androgenów, niższym BMI i w młodszym wieku [69]. Wśród pacjentek, u których wykluczono inne przyczyny niepłodności, wskazane jest przynajmniej sześciomiesięczne leczenie cytrynianem klomifenu, zanim podejmie się decyzję o zmianie sposobu leczenia. Uznaje się, że około 25% z kobiet z PCOS jest opornych na leczenie cytrynianem klomifenu [64,69]. U tych chorych donoszono o sukcesie terapeutycznym przy zastosowaniu wyższych dawek lub terapii łączonej z metforminą. [16].

Wyniki wielu prób klinicznych wskazują, że metformina w dawkach 1500-1700 mg/dzień znacząco zwiększyła liczbę spontanicznych owulacji i owulacji wywołanej klomifenem w porównaniu do placebo albo

py with combined metformin and OCPs a significant reduction of BMI and the waist-hip ratio as well as an increased glucose/insulin ratio was observed, while in the group of women treated with OCPs the parameters did not change [62].

Other studies of women using OCP revealed a reduction of the waist-hip ratio as well as a reduction of glycaemia in response to an oral test of glucose tolerance. However, patients who did not undergo an OCP therapy displayed a significant increase of glycaemia when fasting as well as insulinaemia in the test with glucose load [63].

Studies of the metabolic effects of antiandrogens and OCP in women with PCOS are limited by small sizes of the patient groups and short duration of treatment. A long-term therapy aimed at lowering the level of androgens with OCP may improve the condition or prevent occurrences of metabolic disorders in young women with PCOS. However, obese women with PCOS may develop disorders of carbohydrate metabolism.

Treatment of the lack of ovulation

It is estimated that PCOS underlies approximately 70% of infertility cases caused by the lack of ovulation [47, 64].

Clomiphene citrate remains still the therapy of choice in inducing ovulation in women with PCOS [16, 65, 66]. A standard treatment schedule includes administration of 50 mg of the drug daily for 5 days, starting on day 3-5 of the cycle from the first day of the menstrual bleeding occurring spontaneously or after an induction with progesterone. If the concentration of progesterone in serum in the middle luteal phase (day 21) is lower than 10 ng/ml, the dose may be increased by 50 mg daily during later cycles, up to the dose of 150 mg/24h. Approximately 90% of women with oligomenorrhea will respond positively to the standard therapy with clomiphene citrate and half of them will become pregnant. Among the patients treated with clomiphene, higher chances of becoming pregnant are associated with those with oligomenorrhea (and not with amenorrhea), with lower androgen concentration, lower BMI, and younger age [69]. It is recommended that patients in whom other causes of infertility have been excluded should be treated with clomiphene citrate for at least six months before a decision to change the therapy is made. It is estimated that approximately 25% of women with PCOS are resistant to the treatment with clomiphene citrate [64, 69]. In those patient a therapeutic success was reported when higher doses were administered or when the therapy was combined with metformin [16].

The results of numerous clinical trials indicate that metformin in doses of 1500-1700 mg/24h significantly increased the number of spontaneous ovulations and clomiphene-induced ovulations as compared to placebo or placebo and clomiphene [47, 50, 70]. It was

placebo i klomifenu [47,50,70]. Donoszono również, że leczenie wyłącznie metforminą powodowało wzrost częstości występowania spontanicznych owulacji, a połączenie metforminy z klomifenem było skuteczne w 80-90% przy dawkach 50-150 mg/dzień przez 5 dni. Jednakże dane są rozbieżne. Niektórzy badacze potwierdzili wyższość terapii skojarzonej metforminy z klomifenem (100-150 mg/dzień przez 5 dni) od samego klomifenu, inni natomiast nie udowodnili statystycznie znaczącej różnicy [71-73]. Małe liczby pacjentów objętych analizami zmniejszają wartość tych danych. Wszystkie cztery cytowane badania obejmowały relatywnie małe grupy kobiet (19-56), ale opinie autorów są różne. Metformina wydaje się zmniejszać liczbę małych pęcherzyków w jajnikach, obniżać stężenie estradiolu w surowicy i zmniejszać ryzyko wystąpienia zespołu hiperstimulacji jajników. Pacjentki poddane procedurze IVF (*in vitro fertilization*) mają wyższy odsetek ciąż niż chore leczone metforminą (70 wobec 30%). Tso i wsp. nie potwierdzili, że pacjentki leczone metforminą przed albo podczas technik wspomaganego rozrodu (IVF albo ICSI – *intra-cytoplasmic sperm injection*), miały wyższy odsetek ciąż i żywych urodzeń [74]. Nie ma wiarygodnych danych na to, że metformina zmniejsza liczbę poronień i obecnie rekomenduje się przerwanie terapii metforminą wraz z pierwszym pozytywnym testem ciążowym [75]. Pacjentki z PCOS z niższym indeksem masy ciała mają bardziej sprzyjające warunki dla technik wspomaganego rozrodu w stosunku do chorych otyłych, ale nie wykazują żadnych różnic prognostycznych [76].

Alternatywą do standardowej terapii cytrynianem klomifenu jest dodanie do leczenia 0,5-2 mg dexametazonu dziennie, ale mechanizm działania deksametazonu w tym przypadku jest niejasny. Dwa randomizowane badania kliniczne pokazały znacznie wyższy odsetek owulacji (około 90% vs 20-35%) i zajęcia w ciążę (40-75% vs 5-35%) u pacjentek leczonych klomifenem z dodatkiem deksametazonu w stosunku do leczenia tylko klomifenem [77,78].

Inną opcją dla kobiet nieodpowiadających na standardowe, albo zmodyfikowane terapie z użyciem cytrynianu klomifenu lub metforminy, to pobudzanie czynności jajników gonadotropinami, albo chirurgiczna indukcja owulacji. Gonadotropiny stosowane w leczeniu to: ludzka rekombinowana folitropina (rFSH), folitropina izolowana z moczu (uFSH), albo ludzkie gonadotropiny pomenopauzalne (hMG). Terapia gonadotropinami obarczona jest ryzykiem wystąpienia zespołu hiperstimulacji jajników [79]. Odsetek owulacji wynosił około 95%, a zajęcia w ciążę do 45% [80], ciążę mnogie zdarzały się w 6%. Jednak odsetek samodzielnego poronień jest wysoki i wynosił około 30%. Finasteryd, jako leczenie dodatkowe podczas stymulacji jajników z użyciem rFSH poprawia odsetek owulacji u wybranych kobiet z hiperandrogenizacją i brakiem jajczkowania [81].

reported, as well, that treating a patient solely with metformin resulted in an increased frequency of spontaneous ovulations, and a combination of metformin with clomiphene was effective in 80-90% at doses of 50-150 mg/day for 5 days. However, the data differ. Some researchers confirmed the superiority of the combined treatment with metformin and clomiphene (100-150 mg/day for 5 days) over sole clomiphene, while others did not prove any statistically significant difference [71-73]. The value of the data is diminished by small numbers of patients undergoing trials. All the four studies quoted were conducted on relatively small groups of women (19-56) but the authors' opinions differ. Metformin appears to reduce the number of small vesicles in ovaries, reduce the estradiol concentration in serum, and lower the risk of an occurrence of the ovarian hyperstimulation syndrome. Patients undergoing *in vitro fertilization* (IVF) display a higher percentage of pregnancies than those treated with metformin (70 vs. 30%). Tso et al. did not confirm that patients treated with metformin before or during the techniques of assisted reproduction (IVF or intracytoplasmic sperm injection - ICSI) should display a higher percentage of pregnancies and live births [74]. There are no credible data that metformin should reduce the number of miscarriages, and nowadays it is recommended to discontinue the metformin therapy at the moment of the first positive pregnancy test [75]. Patients with PCOS having a lower body mass index are better predisposed for the techniques of assisted reproduction than the obese ones, but they do not reveal any prognostic differences [76].

An alternative to the standard treatment with clomiphene citrate is an addition of 0.5-2 mg of dexamethasone daily to the therapy; still, the mechanism of action of dexamethasone is not clear in this case. Two randomized clinical studies revealed a significantly higher percentage of ovulations (approximately 90% vs. 20-35%) and pregnancies (40-75% vs. 5-35%) in patients treated with clomiphene with an addition of dexamethasone as compared to the treatment with clomiphene only [77, 78].

Another option for women who do not respond to standard or modified therapies with clomiphene citrate or metformin is a stimulation of the ovarian function with gonadotropins or a surgical induction of ovulation. The gonadotropins used in the therapy include: recombinant human follicle stimulating hormone (rFSH), urinary follicle stimulating hormone (uFSH) or human menopausal gonadotropin (hMG). The gonadotropin therapy carries the risk of the ovarian hyperstimulation syndrome [79]. The percentage of ovulations was approximately 95%, and of pregnancies - up to 45% [80], multiple pregnancies occurred in 6%. However, the percentage of spontaneous miscarriages was high and reached approximately 30%. Finasteride as a supporting treatment during an ovarian stimulation with rFSH increases the percentage of ovulations in selected women with hyperandrogenization who do not ovulate [81].

Kolejną metodą leczenia PCOS opornego na leczenie cytrynianym klomifenu to chirurgiczne, laparoskopowe metody stymulowania owulacji. Obustronna resekcja klinowa jajników była jedną z podstawowych metod indukcji owulacji u kobiet z PCOS. U około 80% z pacjentek leczonych tą metodą wywołano owulację i około 55% zaszło w ciążę w grupie 1124 badanych pacjentek [82]. Częstość poronień wynosi około 14%, a ciążę mnogie zdarzają się tylko u 2.5%. Niektóre kobiety wymagają dodatkowej terapii klomifenem lub gonadotropinami po leczeniu laparoskopowym. Korzyścią z laparoskopowej indukcji owulacji u kobiet z PCOS może być brak konieczności wdrażania innego leczenia przez długi czas. Jakkolwiek Amer i wsp. nie wykazali, że laparoskopowa diatermia jajników była lepszym sposobem leczenia pierwszego rzutu niż podanie klomifenu u kobiet z PCOS [83]. Ilość poronień i ciąż mnogich są dość niskie i podobne do tych w terapii gonadotropinami w niskich dawkach [84]. Powikłanie w postaci zrostów w obrębie jamy otrzewnej było opisane u 5-71% pacjentek po chirurgii laparoskopowej.

Still another method of treating PCOS resistant to the clomiphene citrate therapy is a surgical laparoscopic stimulation of ovulation. A bilateral wedge resection of the ovaries was one of the basic methods of inducing ovulation in women with PCOS. In about 80% of patients treated with this method ovulation was induced, and approximately 55% of the group of 1124 tested patients became pregnant [82]. The rate of miscarriages is approximately 14%, and multiple pregnancies occur only in 2.5% of the patients. Some women require an additional therapy with clomiphene or gonadotropins after the laparoscopic treatment. It might be an advantage of a laparoscopic ovulation induction in women with PCOS that for a long time no other treatment needs to be introduced. However, Amer et al. did not prove that laparoscopic diathermy of ovaries was a better first line treatment than clomiphene administration in women with PCOS [83]. The rates of miscarriages and multiple pregnancies are rather low and similar to those after a low-dose gonadotropin treatment [84]. Complications in the form of adhesions in the peritoneal cavity were reported in 5-71% of patients after a laparoscopic surgery.

Piśmiennictwo / References:

1. **Deplewski D, Rosenfield RL.** Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
2. **Ferriman D, Gallwey JD.** Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
3. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al.** Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
4. **Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D.** Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-30.
5. **Hock DL, Seifer DB.** New treatments of hyperandrogenism and hirsutism. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:567-81.
6. **O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J et al.** A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:231-6.
7. **Lobo RA.** Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:773-805.
8. **Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS.** Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403-7.
9. **Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ et al.** A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-32.
10. **Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG.** Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986;68:741-5.
11. **Bayer SR, DeCherney AH.** Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Jama* 1993;269:1823-8.
12. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *Jama* 1995;273:199-208.
13. **Woodruff JD, Pickar JH.** Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213-23.
14. **Azziz R, Ochoa TM, Bradley EL et al.** Leuprolide and estrogen versus oral contraceptive pills for the treatment of hirsutism: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3406-11.
15. **Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK et al.** Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3412-8.
16. **Barnes RB.** Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:369-96.
17. **Mowszowicz I, Wright F, Vincens M et al.** Androgen metabolism in hirsute patients treated with cyproterone acetate. *J Steroid Biochem* 1984; 20:757-61.
18. **Hammerstein J, Meckies J, Leo-Rossberg I et al.** Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J Steroid Biochem* 1975;6:827-36.

19. **Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RP.** Spironolactone is an effective and well tolerated systemic antiandrogen therapy for Hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:966-70.
20. **Evans DJ, Burke CW.** Spironolactone in the treatment of idiopathic hirsutism and the polycystic ovary syndrome. *J R Soc Med* 1986;79:451-3.
21. **Lobo RA, Shoupe D, Serafini P et al.** The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-5.
22. **McMullen GR, Van Herle AJ.** Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest* 1993;16:925-32.
23. **Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS.** Treatment of hirsutism with spironolactone. *Jama* 1982;247:1295-8.
24. **Chapman MG, Dowsett M, Dewhurst CJ, Jeffcoate SL.** Spironolactone in combination with an oral contraceptive: an alternative treatment for hirsutism. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:983-5.
25. **Simard J, Luthy I, Guay J et al.** Characteristics of interaction of the antiandrogen flutamide with the androgen receptor in various target tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1986;44:261-70.
26. **Erenus M, Gurbuz O, Durmusoglu F et al.** Comparison of the efficacy of spironolactone versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1994;61:613-6.
27. **Muderris, II, Bayram F, Sahin Y, Kelestimur F.** A comparison between two doses of flutamide (250 mg/d and 500 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1997;68:644-7.
28. **Moggetti P, Tosi F, Tosti A et al.** Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
29. **Cusan L, Dupont A, Gomez JL et al.** Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1994;61:281-7.
30. **Karakurt F, Sahin I, Güler S et al.** Comparison of the clinical efficacy of flutamide and spironolactone plus ethinyloestradiol/cyproterone acetate in the treatment of hirsutism: a randomised controlled study. *Adv Ther* 2008;Apr;25(4):321-8.
31. **Tolino A, Petrone A, Sarnacchiaro F et al.** Finasteride in the treatment of hirsutism: new therapeutic perspectives. *Fertil Steril* 1996;66:61-5.
32. **Ciotta L, Cianci A, Calogero AE et al.** Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1995;64:299-306.
33. **Fruzzetti F, de Lorenzo D, Parrini D, Ricci C.** Effects of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on circulating androgens and gonadotropin secretion in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:831-5.
34. **Moggetti P, Castello R, Magnani CM et al.** Clinical and hormonal effects of the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride in idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1115-21.
35. **Azziz R, Ehrmann D, Legro RS 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.
36. **Kelly CJ, Gordon D.** The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;147:217-21.
37. **Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D et al.** Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2767-74.
38. **Ibanez L, Valls C, Potau N et al.** Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3526-30.
39. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
40. **Moran LJ, Noakes M, Clifton PM et al.** Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-9.
41. **Karimzadeh MA, Javedani M.** An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009 May 20. [Epub ahead of print].
42. **Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ et al.** Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print].
43. **Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A et al.** Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
44. **Clark AM, Thornley B, Tomlinson L et al.** Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502-5.
45. **Escobar Morreale HF.** Polycystic ovary syndrome: treatment strategies and management. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Dec;9(17):2995-3008.
46. **Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR.** Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
47. **Costello MF, Eden JA.** A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.
48. **Moggetti 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* 2000;85:139-46.
49. **Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM et al.** 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* 2000;85:3161-8.
50. **Haas DA, Carr BR, Attia GR.** Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:469-81.
51. **Gambineri A, Patton L, Vaccina A et al.** Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3970-80.

52. 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*. 2009 May;58(5):586-93.
53. Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-306.
54. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-6.
55. 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* 2003;18:1210-8.
56. Aroda VR, Ciaraldi TP, Burke P et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;Feb;94(2):469-76.
57. Moghetti P, Tosi F, Castello R et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:952-60.
58. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S et al. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2699-705.
59. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:99-102.
60. 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* 1997;82:3074-7.
61. Korytkowski MT, Mookan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3327-34.
62. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl estradiol-cyproterone acetate in non-obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled study. *Hum Reprod* 2002;17:1729-37.
63. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:517-27.
64. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H et al. Low-dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1991;6:1095-9.
65. Anovulatory infertility. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 1995;10:1549-53.
66. Tarlatzis BC, Fauser BC, Legro RS et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;Mar;23(3):462-77.
67. Gysler M, March CM, Mishell DR, Jr., Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37:161-7.
68. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
69. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligo-amenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91-7.
70. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans 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.
71. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:101-6.
72. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:1625-31.
73. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:469-73.
74. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;Apr 15;(2):CD006105.
75. Mathur R, Alexander CJ, Yano J et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;Dec;199(6):596-609.
76. McCormick B, Thomas M, Maxwell R et al. Effects of polycystic ovarian syndrome on in vitro fertilization-embryo transfer outcomes are influenced by body mass index. *Fertil Steril*. 2008;Dec;90(6):2304-9.
77. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE et al. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984;41:844-8.
78. Parsanezhad ME, Alborzi S, Motazedian S, Omrani G. Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002;78:1001-4.
79. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K et al. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:1195-6.
80. White DM, Polson DW, Kiddy D et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3821-4.
81. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G et al. Effect of finasteride on ovulation induction in nonresponder (hyperandrogenic) polycystic ovary syndrome (PCOS) women. *Fertil Steril*. 2009; Mar 31. [Epub ahead of print].
82. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53:297-308.
83. Amer SA, Li TC, Metwally M et al. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;Jan;24(1):219-25.
84. Farquhar CM, Williamson K, Gudex G et al. A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotropin therapy for women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:404-11.