

Polikistik Over Sendromu Olgularında Metformin Tedavisinin Hiperandrojenizm ve İnsülin Rezistansına Etkisi

THE EFFECT OF METFORMIN TREATMENT ON INSULIN RESISTANCE AND HYPERANDROGENISM IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Coşkun ŞİMSİR*, Müberra KOÇAK**, Eray ÇALIŞKAN*, Serdar YALVAÇ**, Hakan TURAN**, Ali HABERAL***

* Asis.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

** Uz.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi,

*** Doç.Dr., SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) olan olgularda metformin tedavisinin hiperandrojenizm ve insülin rezistansına etkisinin araştırılması.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi-06010, ANKARA

Materyal ve Metod: Ocak – Temmuz 2000 tarihleri arasında infertilite kliniğine başvuran 28 PKOS olgusu çalışma grubunu oluşturdu. Siklusun 2. günü, bazal hormon profili, glisemi düzeyleri ve 75 gr OGTT ile insülin ve glisemi yanıtları örneklenen olgulara bir siklus oral yoldan günde iki kez 850mg metformin verildi. İkinci siklusun 2. günü kontrol serum örnekleme yapılarak tedavi öncesi ve sonrası açlık glukoz, açlık insülin, FSH, LH, Estradiol, Testosteron, DHEAS düzeyleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümle belirlenen örneklerde t-testi, sınıflanmış veriler ise Mc Nemar testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Klomifen Sitrat'a %57'si rezistan olan çalışma grubunda olguların yaş ortalaması 26.2 ± 3.7 yıl, metformin kullanım süresi 32 ± 5.1 gündü. Bir siklus metformin tedavisi ile bir olguda spontan gebelik kaydedildi (%3.5). Metformin tedavisi sonrası vücut kütle endeksi, LH, DHEAS, Testosteron değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu, Estradiol seviyesinin arttığı, bel/kalça oranı ve FSH değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı izlendi. Olguların açlık glukoz düzeyi ve insülin düzeyinde tedavi sonrası anlamlı bir değişim olmazken 75 gr OGTT'de 1. Saat ve 2. Saat glukoz ve insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Metformin tedavisi ile LH / FSH >2.5 olan olguların ve insülin rezistansı olan olguların oranında anlamlı bir düşme izlenirken, obez olguların ve android obezitesi olan olguların oranında tedavi sonrası bir fark oluşmadı.

Sonuç: PKOS olgularında adjuvan metformin tedavisi ile serum androjen düzeyleri ve insülin rezistansı azalmakta, FSH/LH oranlarında iyileşme sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, Metformin, İnsülin rezistansı

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:134-138

Summary

Objective: To determine the effect of metformin treatment on hyperandrogenism and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome (PKOS).

Institution: SSK ANKARA Maternity and Womens' Health Teaching Hospital-06010 Ankara

Material and Method: Between January – July 2000 28 women with PKOS were included into the study. All cases were given 850 mg p.o. Metformin two times daily. Serum samples for baseline hormones, insulin and fasting glucose, insulin and glucose responses after 75 gr OGTT were obtained on the second day of the cycle at the beginning. Serum values of fasting glucose, fasting insulin, FSH, LH, Estradiol, Testosterone, DHEAS before and after the treatment were compared at the end of the study. For statistical evaluation student's t-test and Mc Nemar tests were used whenever suitable.

Results: Mean age were 26.2 ± 3.7 years and mean duration of metformin therapy 32 ± 5.1 days in patients, who clomiphene citrate resistant cases made up 57% of the study group. One spontaneous pregnancy occurred during metformin therapy. One cycle of metformin treatment caused a significant decrease in body mass index, LH, DHEAS and testosterone values, serum estradiol increased significantly in response to metformin therapy, whereas FSH and waist to hip ratio remained unchanged. One cycle of metformin therapy did not cause a significant effect on fasting glucose and insulin levels but significantly decrease first hour and second hour glucose and insulin levels in response to 75 gr oral glucose tolerance test. Metformin therapy also caused a significant reduction in the prevalence of cases having insulin resistance and high LH / FSH levels. The prevalence of obese cases and cases with android obesity remained unchanged after the therapy.

Conclusion: Metformin therapy caused a significant reduction in serum androgen levels and insulin resistance, as well as favourable results on LH / FSH ratio in PCOD cases.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, Metformin, Insulin resistance

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:134-138

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme döneminde kadınların %5-10' unu etkileyen, hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, infertilite ve obezite ile karakterize bir endokrinopatidir (1). Çoğunluğu obez olan PKOS'lu olgularda, ayrıca zayıf PKOS olgularında insülin rezistansının sık olduğu bilinmektedir (2,3). Bu konuda yapılan çalışmalarda insülin rezistansının kompensatuar hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) artışı ile ovülasyon fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı bulunmuştur (4,5).

PKOS olgularında görülen hiperinsülineminin overlerdeki aşırı androjen sentezinden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (6). İnsülinin invitro çalışmalarda teka hücrelerinde androjen sentezini arttırdığı, karaciğerden seks hormonu bağlayıcı protein (SHBG) sentezini azaltarak serbest androjen seviyesini arttırdığı kaydedilmiştir (5,7-10). İn vivo çalışmalarda hiperinsülineminin aynı zamanda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarılmış adrenal androjen sekresyonunu artırıcı etki yaptığı bulunmuştur (11). Ayrıca, hiperinsülinemiyi azaltıcı yöntem olan kilo kaybı ve diazoksid, troglitazon gibi insülin duyarlaştırıcı ajanların hiperandrojenemiyi azalttığı gösterilmiştir (12-14).

Sunulan çalışmanın amacı Tip 2 diabetik hastalarda yaygın olarak kullanılan bir biguanid ajan olan, metforminin PKOS olgularında gözlenen yüksek androjen düzeylerine ve insülin rezistansına etkisini araştırmak idi (15).

Materyal ve Metod

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi İnfertilite kliniğine Ocak – Temmuz 2000 tarihleri arasında başvuran, eşlerinin spermogramları normal olan, tubal açıklığı histerosalpingografi ve/veya laparoskopi ile kanıtlanmış, ek infertilite faktörü ve endokrinolojik hastalığı olmayan, son iki ay içinde seks hormonu veya ovülasyon indüksiyonu tedavisi almamış, çalışma onayı alınan 28 olgu prospektif çalışma grubunu oluşturdu.

PKOS tanısı için kriterler: 1) Kronik oligomenore veya amenore (yılda 6 siklus veya daha az), 2) Virilizasyon hariç hiperandrojenizm bulguları, 3) Tek veya iki overde boyutları 2-8 mm arası değişen 10'dan fazla follikül olması, 4) Semptomların perimenarşial başlangıç göstermesi, idi. Belirtilen kriterlerden en az iki tanesinin saptanması ile PKOS tanısı konuldu (16).

Bazal olarak olguların tümünün kilo (kg), boy (m), bel kalça oranı (BKO), vücut kütle endeksi (VKE: kg/m^2) hesaplandı. Bel ölçümü en alt kosta kenarı ile krista iliakanın arasından, kalça ölçümü ise en geniş gluteal bölge üzerinden yapıldı.

Siklusun 2. günü, 12 saatlik açlık periyodunu takiben, sabah 08:30'da serum açlık glukoz, serum açlık insülin, FSH, LH, Progesteron, Estradiol, Testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), TSH, T3, T4 ve prolaktin düzeyleri ve böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri için kan örnekleri alındı. Ardından 75 gr oral glukoz yükleme testi (OGTT) WHO kriterlerine göre (17) yapılarak 1. saat ve 2. saat glukoz ve insülin düzeyleri için kan örnekleri alındı. İnsülin rezistansı tanısında açlık glukoz / açlık insülin < 4.5 değeri kriter olarak alındı (18).

Alınan kan örnekleri hastanemizin endokrinoloji ve biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı. FSH ve LH Radioimmunoassay (RIA) kitleri (Diagnostic System Laboratories Inc., USA), Testosteron, DHEAS, Estradiol, Prolaktin, TSH ve insülin İmmunoradiometric assay (IRMA) kitleri (Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA) kullanılarak çalışıldı. İnsülin ölçümleri için serumlar $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ölçüm yapılacağı güne kadar saklandı. İnsülin ölçümleri için IRMA kitleri kullanıldı. Sonuçlar DPC Gambyt gama sayacı ile okundu. Glukoz değerleri glukooksidaz metoduyla çalışıldı.

Metformin günde iki defa oral yoldan verildi (Glucophage retard 850 mg, İlsan İltaş, İstanbul). Çalışmanın başlangıcını takiben 28.günde mens olmayanlara, gebelik ekarte edildikten sonra, medroksiprogesteronasetat (Farlutal tb 5 mg, Deva İlaç Sanayi, İstanbul) günde iki kez beş gün verilerek çekilme kanaması sağlandı.

İkinci siklusun 2. günü olguların 12 saatlik açlık sonrası kilosu alınarak, BKO ölçümü ve daha önce belirtilen parametrelerin tekrar ölçülebilmesi için serum örnekleme yapıldı.

VKE $> 29.5\text{ kg/m}^2$ olan olgular obez, BKO > 0.85 olanlar android obesite olarak kabul edildi (19). Transvaginal ultrasonografi ile intrauterin gebelik kesesinin görülmesi ve βhCG yüksekliği gebelik olarak kaydedildi.

Çalışma grubunda elde edilen veriler SPSS 9.0 (Statistical Programme for Social Sciences) paket programında analiz edildi. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerle belirlenen veriler eşleştirilmiş örneklerde t-testi, sınıflanmış veriler ise Mc-Nemar testi ile değerlendirildi.

Bulgular

PKOS olgularının %57'si (n=16) daha önce en az üç ardışık siklus 50 mg/gün doz ile başlanıp en fazla 150 mg/gün klomen almış ancak ovulatuvar cevap vermemiş klomifen sitrata rezistan olguları. Olguların yaş ortalaması 26.2 ± 3.7 yıl, infertilite süresi 3.2 ± 1.1 yıl, metformin tedavisi gördükleri gün sayısı 32 ± 5.1 gündü. Bir siklus metformin tedavisi ile bir olguda spontan gebelik kaydedildi (%3.5). Metformin sonrası kan örnekleri alınırken gebe kalan olgudan örnekleme yapılmadı.

Tablo 1. Metformin uygulanan olgularda metformin öncesi ve sonrası seçilmiş parametrelerin, gonadotropin ve androjen düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişken	Metformin öncesi (n=28)	Metformin sonrası (n=27)	p
VKE (kg/m ²)	31.91±5.38 (21.1-41.9)	30.47±5.25 (20.6-41.9)	0.01*
Obez olgular (%) (VKE≥30)	53	51.9	0.8
BKO	0.78±0.06	0.79±0.12	0.6
Android obezite (%) (BKO>0.85)	14.8	18.5	0.6
FSH	4.0±1.25	4.25±0.77	0.1
LH	11.17±4.71	8.45±2.46	<0.001*
LH/FSH>2.5 (%)	60	22.2	0.002*
DHEAS	397.83±152.60	346.8±102.92	0.004*
Testosteron	1.47±0.84	1.04±0.34	0.001*
Östradiol	65.11±18.63	76.55±15.63	0.003*

* İstatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Tablo 2. Metformin uygulanan olgularda metformin öncesi ve sonrası 75 gr OGTT'de glukoz ve insülin düzeylerinin karşılaştırılması.

Değişken	Metformin öncesi (n=28)	Metformin sonrası (n=27)	p
Açlık glukoz düzeyi	80.77±11.22	78.77±7.72	0.87
Açlık insülin düzeyi	28.11±36.65	21.3±29.70	0.34
60. dakika glukoz düzeyi	135.18±29.98	119.85±17.49	<0.001*
60. dakika insülin düzeyi	83.50±68.48	52.50±49.11	0.02*
120. dakika glukoz düzeyi	104.25±21.06	98.51±14.30	<0.001*
120. dakika insülin düzeyi	68.42±89.23	31.40±33.20	0.003*
İnsülin rezistansı varlığı (%) Glukoz / insülin<4.5	53.5	25.9	0.02*

* İstatistiksel olarak anlamlı, p<0.05.

Metformin tedavisi sonrası bulgular metformin öncesi bulgularla karşılaştırıldığında, VKE (p=0.01), LH (p<0.001), DHEAS (p=0.004), Testosteron (p=0.001) değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu, Estradiol seviyesinin arttığı (p=0.003), BKO ve FSH değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı izlendi (sırasıyla p=0.6, p=0.1) (Tablo 1).

Tedavi öncesi obez olguların %46'sında (n=7), obez olmayan olguların ise %61'inde (n=8) insülin rezistansı saptandı. Bir olguda bozulmuş glukoz toleransı saptandı. Olgularda insülin rezistansı varlığı ve 75 gr OGTT'de glukoz ve insülin düzeyi karşılaştırıldığında açlık glukoz düzeyi ve insülin düzeyinde tedavi sonrası anlamlı bir değişim olmazken (sırasıyla p=0.8, p=0.3) 1. Saat ve 2. Saat glukoz ve insülin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı (Glukoz 60; p<0.001, Glukoz 120; p<0.001 ve İnsülin 60; p=0.02, İnsülin 120; p=0.003) (Tablo 2).

Tedavi sonrası LH / FSH >2.5 olan olguların oranında (Tablo 1) ve insülin rezistansı olan olguların oranında (Tablo 2) anlamlı bir düşme izlenirken (sırasıyla p=0.002, p=0.02), obez olguların ve android obezitesi olan olguların oranında tedavi sonrası istatistiksel olarak

anlamlı bir değişim oluşmadı (sırasıyla p=0.8, p=0.6) (Tablo 1).

Tartışma

PKOS' unu oluşturan bulgular yükselmiş testosteron, azalmış SHBG, artmış LH düzeyi ve pubertede başlayan hiperinsülinemi ile açıklanmaktadır.

PKOS patogenezinde anahtar rolü oynayan hiperinsülinemi ve insülin rezistansının obeziteden bağımsız olduğu belirtilmektedir. Lanzone ve ark. obez PKOS'lu olguların %70'inde, obez olmayan PKOS'li olguların %20-40'ında insülin rezistansı olduğunu belirtmişlerdir (9). Sunulan çalışmada obez olguların %46'sında, obez olmayan olguların ise %61'inde insülin rezistansı saptanması Nestler ve ark.'nın bulgularını desteklemektedir (20).

Hiperinsülinemi karaciğerden SHBG sentezini inhibe ederek ve over P450c17α enziminin regülasyonunu bozarak dolaşımdaki androjen konsantrasyonlarını arttırmaktadır (21). Ayrıca, insülinin karaciğer, over granüloza hücreleri ve endometriumdan insüline benzeyen büyüme faktörünü bağlayıcı protein (IGFBP-1) sentezini inhibe ederek insüline benzeyen büyüme faktörü (IGF-1)

düzeyini arttırdığı belirtilmektedir (22). Artmış IGF ise granüloza hücrelerinden östrojen sentezini artırarak, FSH ve LH ile birlikte granüloza hücrelerindeki aromataz seviyesini kontrol ederek ve LH'nın teka hücrelerindeki etkisini artırarak hiperandrojenemiye yol açmaktadır (23-25).

Kiddy ve Nestler ve ark. nin obez olgularda insülin rezistansını azaltmak amacıyla düşük kalorili diyet önermesine karşın, Moghetti ve ark. diyetin obez olmayan olgularda yararının kısıtlı olduğunu kaydettiğini bildirmektedir (12,26,27). Günümüzde, adjuvan tedavi yaklaşımı olarak PKOS de mevcut olan hiperinsülinemiye azaltmak için insüline duyarlılığı artırıcı ajanların kullanımı pratikliği nedeniyle ön plana çıkmaktadır (27,28).

Metformin karaciğerden glukoz üretimini azaltarak ve periferik insülin duyarlılığını artırarak hipoglisemiye yol açmadan insülin seviyelerini düşürmektedir (27,28). Kolodziejczk ve Velaques ve ark. metformin tedavisi ile aynı zamanda hem VKE hemde BKO'nda azalma sağlandığını bildirmişlerdir (28,29). Sunulan çalışmada, metformin kullanımı sonrası VKE'de istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı ancak BKO'nda değişikliğe yol açmadığı kaydedildi. De Leo, Moghetti ve Açıbay da çalışmalarında metforminin android obesiteyi etkilemediği sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (22,27,30).

Literatürde 8-12 haftalık metformin tedavisinin açlık glukoz ve bazal insülin seviyeleri üzerine etkisi olmadığını ileri süren Açıbay ve Ehrmann ve ark tarafından yapılan iki adet çalışma dışında, 12 hafta ve daha uzun süreli metformin tedavisinin bazal insülin seviyesini azalttığını bildiren bir çok çalışma mevcuttur (16,27,29,31). Çalışmamızda dört haftalık metformin tedavisi sonrası açlık insülin ve glukoz seviyelerinde bir azalma görülmemekle birlikte 75 gr. OGTT sonrası 1. saat ve 2. saat insülin ve glukoz düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi. Sunulan çalışmada açlık insülin düzeylerinde değişim gözlenmemesi metforminin diğer çalışmalardan daha kısa süre uygulanmasına bağlı olabilir. Ancak bu tedavi süresi sonunda insülin rezistansı görülen olgulardaki azalma diğer çalışmalarda uyumludur.

Sunulan çalışma grubunda metformin tedavisi ile DHEAS ve testosteron gibi serum androjenlerinin seviyelerinde anlamlı bir düşme kaydedildi. Serum testosteron seviyelerindeki düşüş daha önceki çalışmalarda gösterilen metformin tedavisi sonrası SHBG düzeylerindeki artış ile açıklanabilir (32,33). SHBG'e anlamlı oranda bağlanmadığı halde serum konsantrasyonları azalan DHEAS düzeyinin düşme mekanizmasını açıklamak için literatürde farklı görüşler mevcuttur. La Marca ve ark.'larının çalışmasında metformin tedavisi ile azalan insülin seviyelerine sekonder

olarak adrenallerde 17 α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (33). Lanzzone ve ark.'ları yaptıkları çalışmada adrenokortikotropik hormon (ACTH) verdikleri hiperinsülinemik olgularda androstenedion ve 17-OH progesteron seviyelerinin normoinsülinemik olgulardan daha fazla olduğunu belirtmektedir (34). Moghetti ve ark.'ları ise insülin infüzyonu yaptıkları hiperandrojenik kadınlarda ACTH'ya bağlı adrenal steroid yapımında artma bulmuşlardır (11). Tüm bu bulgular insülinin hiperandrojenemide oynadığı rolü ve çalışmamızda metformin tedavisi sonrası azalan DHEAS ve testosteron düzeylerini açıklamaktadır.

PKOS' lu olguların yaklaşık yarısında LH seviyesi ve LH / FSH oranı artmıştır (32). Bu oran bizim çalışmamızda %60 olarak bulundu. PKOS' da artmış LH seviyesi ve LH / FSH oranlarının temel patoloji mi olduğu, yoksa diğer faktörlere sekonder mi olduğu tam açıklığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda metformin tedavisi sonrası LH seviyesi ve LH / FSH oranlarında anlamlı bir düşüş bulundu. Bu bulgular Velaquez ve ark.'larının ve Nestler ve Jakubawicz'in yaptıkları çalışmalarla uyumludur (26,29,35). Metformin tedavisi ile normalleşen LH / FSH oranları, bazı hastalarda, patolojik değişikliklerin insülin rezistansına sekonder oluşmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, biguanid bir ajan olan metforminin PKOS olgularında insülin rezistansını azaltarak olumlu endokrin profile yol açtığı kaydedildi. Metformin sonrası OGTT ile provoke edilen azalmış insülin düzeylerine eşlik eden serum androjenler ve LH düzeylerinde azalma, LH / FSH oranlarında normalleşme, PKOS patogenezinde hiperinsülineminin sorumlu olduğu hipotezini desteklemektedir. Ancak, tüm bu bulguların plasebo kontrollü bir çalışma düzeneğinde araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl Med 1995; 333: 853-61.
2. Holte J. Disturbances insulin secretion and sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1996;10:221-47.
3. Lobo RA. Polycystic ovary syndrome / hyperandrogenic chronic anovulation. Adv Endocrinol Metab 1995; 6: 167-91.
4. Tjaden B. Polycystic ovary syndrome: relationship to growth hormone, insulin-like growth factor I and insulin. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6: 279-89.
5. Nestler JE, Strauss JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. Endocrinol and Metab Clin North Am 1991; 20: 807-821.
6. Wills D, Mason D, Smith CG, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 302-9.
7. Nagamani M, Van Dinh T, Keluer ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 384-90.

8. Dale PO, Tabo T, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 132-9.
9. Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, Apa R, Mancuso S. Insulin secretion in polycystic ovarian disease. Effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum Reprod* 1990; 5: 143-5.
10. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism and theca. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.
11. Moghetti P, Castello C, Negri C. Insulin infusion amplifies 17α hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of $17\text{-}20$ lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 881-6.
12. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 105-11.
13. Nestler JC, Barloscini CO, Matt DW, Blackard WG. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 1027-32.
14. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299-306.
15. Strumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 333: 550-4.
16. Kim L, Taylor A, Barbieri R. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome : Can a diabetes medication treat infertility. *Fertil Steril* 2000; 73: 1097-8.
17. World Health Organization. Diabetes Mellitus: report of a WHO Study Group. Geneva, WHO, 1985. Tech Rep Ser, 727.
18. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694-8.
19. Rossato P, Minuto F, Garrone S, Ragni N. Growth hormone response to clonidine in anovulatory infertile women resistant to clomiphene citrate stimulation. *Fertil Steril* 2000; 73(1): 78-83.
20. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 1998; 338: 1876-80.
21. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian $P450c17\alpha$ activity and serum androgens. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82: 4075-9.
22. De Leo V, La Marca A, Orucio R, Morgante G. Effect of metformin on insulin like growth factor (IGF) I and IGF binding protein I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 2000; 85: 1598-600.
23. Erickson GF, Mogoffin DA, Chang RJ. The effects of insulin and insulin like growth factors I- II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrin Metab* 1990; 70: 894-902.
24. Erickson GF, Mogoffin DA, Garzo VG. Insulin like growth factor I regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells. *J Clin Endocrin Metab* 1989; 69: 716-24.
25. Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-31.
26. Nestler JE, Jakubowicz DJ. 17α hydroxyprogesterone responses to lueprolide serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome after dietary weight loss. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82: 556-60.
27. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E. 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.
28. Kolodziejczk B, Duleba AJ, Spaczynnski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1149-54.
29. Velaquez E, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia and systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
30. Açıbay Ö, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-949.
31. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82: 524-30.
32. Ünlühızarcı K, Keleştimur F, Bayram F, Şahin Y, Tutuş A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 231-6.
33. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 985-9.
34. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotrop hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992; 58: 296-301.
35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome $P450c17\alpha$ activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1996; 335: 617-23.

Geliş Tarihi: 04.01.2001

Yazışma Adresi: Dr. Eray ÇALIŞKAN
SSK Ankara Doğumevi ve
Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA
eray68@hotmail.com