

مقایسه بهبود علائم بالینی با مصرف متفورمین و دیان در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۸۳ - ۱۳۸۲)

نویسندگان:

فاطمه توسلی*

متخصص زنان و مامایی - دانشیار گروه زنان و مامایی

جمیله شریفیان عطاری

کارشناس ارشد مامایی

سمیرا توسلی

کارشناس مامایی

تاریخ ارائه: ۸۳/۱۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۵

Comparison of clinical improvement between metformin and Diane in women with polycystic ovary syndrome

Abstract

Introduction and objective: Metformin, a biguanide antihyperglycemic drug, has been shown in improvement ovarian function and glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), but results concerning its effects on insulin sensitivity are controversial. Oral contraceptive pills are commonly used in the treatment of PCOS; but like metformin, their influence on insulin sensitivity is not well known. The aim of this study was to compare of clinical improvement between Metformin and Diane in women with polycystic ovary syndrome.

Materials & Methods: This research was a prospective randomized clinical trial study. We randomized 60 (20-49 years old) women with PCOS either to metformin (500 mg) X3 daily for 6 months or to ethinyl estradiol (35 microg) cyproterone acetate (2 mg) oral contraceptive pills (Diane) for 6 months. This study prolonged for 2 years.

Results: Results showed that metformin significantly decreased the waist to hip ratio, body mass index (BMI), serum glucose and insulin concentrations and improved menstrual cyclicality, hirsutism score and Insulin sensitivity.

Diane decreased hirsutism score and improvement in the menstrual pattern but slight effect in carbohydrate metabolism and increase serum glucose.

Conclusion: Metformin, probably by way of its effects on adipose tissue, leads to reduction of hyperinsulinemia and concomitant improvement; in the menstrual pattern and clinical manifestation hyperandrogenism and therefore, it offers a useful alternative treatment for anovulatory women with PCOS. Dian slight increased in fasting glucose, BMI and Waist To hip ratio but it is an effective treatment for women with hyperandrogenism and hirsutism.

Key Word: Metformin, Diane, Body mass Index, Waist-To-hipratio $\frac{\text{Waist}}{\text{hip}}$, Hirsutism Score.

آدرس مکاتبه:

*مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - دفتر گروه زنان و مامایی

تلفن: ۰۵۱۱ - ۸۵۴۳۰۳۱ - ۶ داخلی ۲۲۴۵

نمابر: ۰۵۱۱ - ۸۵۹۳۰۳۸ - تلفن همراه: ۰۹۱۵۱۱۵۹۷۹۷

پست الکترونیک: a-tavassoli@mums.ac.ir

مقدمه :

۱۰-۵ درصد از زنان در سنین باروری از سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ رنج می برند این سندرم شایع ترین اختلال عملکرد تخمدان می باشد (۱) که به صورت تظاهرات بالینی متفاوتی نظیر آمنوره^۲، قاعدگی های نامنظم و هیرسوتیسم^۳ خود را آشکار می نماید. نتایج جدی و مهم عدم تخمک گذاری در طولانی مدت، ناباروری و افزایش خطر ابتلا به سرطان آندومتر^۴ و یا شاید سرطان پستان باشد (۲). امروزه ارتباط میان افزایش مقاومت به انسولین^۵ و تخمدان پلی کیستیک به خوبی شناخته شده است (۳، ۴). متفورمین^۶ یک داروی کاهش دهنده قند خون می باشد که تولید کبدی گلوکز را کاهش می دهد (۵، ۶). اما نتایج مطالعات در مورد تأثیر متفورمین در ایجاد حساسیت به انسولین مورد بحث است (۷، ۸، ۹).

قرص های ضد بارداری به طور وسیعی برای درمان اختلالات قاعدگی و افزایش آندروژن در خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک به کار می رود. اما خطر عمده درمان با قرص های پیش گیری از بارداری در این بیماران، مختل شدن تست تحمل گلوکز می باشد که البته این تأثیر به مقدار زیادی به میزان استروژن، پروژسترون و نوع پروژسترون مصرفی بستگی دارد (۱۰، ۱۱). تأثیر قرص های پیش گیری از بارداری نیز همانند متفورمین در ایجاد حساسیت به انسولین ناشناخته است.

هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثرات آندوکرینی و متابولیکی قرص متفورمین با قرص دیان در یک کارآزمایی بالینی می باشد. امید است که نتایج مطالعه

راه گشای خوبی جهت بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک باشد.

روش کار:

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی است که طی مدت دو سال (۸۳-۸۲) در ۶۰ زن ۴۹-۲۰ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. جامعه مورد مطالعه به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفته و مداخله درمانی به مدت ۶ دوره انجام شده است. روش نمونه گیری به شیوه تصادفی و مبتنی بر هدف می باشد نمونه گیری از بین خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به مراکز درمانی (درمانگاه زنان بیمارستان امام رضا (ع) و مطب های خصوصی) بر اساس انجام سونوگرافی مهبل پایه از رحم و ضمامم و تأیید سونوگرافی مبنی بر تخمدان پلی کیستیک و رضایت آگاهانه به صورت توضیح کافی در مورد اهداف پژوهش و انتظار پژوهش گران آنها انجام گردید. افراد به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند، گروه اول مصرف کنندگان قرص متفورمین روزانه ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت شش ماه بودند و گروه دوم قرص دیان حاوی ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۲ میلی گرم سیپروترون استات روزانه یک عدد به مدت شش دوره مصرف نمودند. افراد تحت معاینه و مشاوره قرار گرفتند و پس از داشتن شرایط ورود به مطالعه کلیه افراد از نظر خصوصیات بالینی شامل: شاخص توده بدن (BMI)، نسبت دور کمر به دور باسن، وضعیت خون ریزی قاعدگی و پرمویی بررسی شدند. بررسی آزمایشگاهی شامل: قند خون ناشتا، انسولین خون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول، دهیدرواپی آندروسترون سولفات^۲ و تستوسترون سرم قبل از درمان و سپس شش ماه بعد از درمان جهت تمام افراد مورد پژوهش انجام گردید. یک سونوگرافی مهبل پایه از رحم و ضمامم، جهت تعیین اندازه تخمدان، تعداد کیست های فولیکولی، قطر فولیکول و ضخامت استرومای قشری جهت همه افراد انجام گردید. بر طبق امتیازبندی جدول فریمن گالوی بر اساس تراکم مو و نواحی مربوطه، ۹ قسمت بدن که به آندروژن حساس است مشخص شد (تقسیم بندی از صفر تا ۴). طبیعی به نمره کمتر از ۸ و پرمویی به

¹ Polycystic ovarian syndrome (PCOS)

² Amenorrhea

³ Hirsutism

⁴ Endometrial cancer

⁵ Insulin

⁶ Metformin

⁷ Metabolism

⁸ Estrogen

⁹ Progestin

² Dehydro epiandrosterone sulfate (DHEAS)

از نظر آماری معنی دار است ($P=0/000$).

درمان با متفورمین و دیان موجب بهبود الگوی قاعدگی (فاصله دو دوره، مدت خون ریزی، لکه بینی) شده است که در مقایسه با قبل از درمان از نظر آماری معنی دار می باشد (نمودار ۱ و ۲).

در بررسی آزمایشگاهی میانگین قند خون ناشتا قبل از درمان در گروه متفورمین $81/63 \pm 3/6$ mg/dl و بعد از درمان، $78/46 \pm 3/8$ mg/dl می باشد که کاهش مشاهده شده در میانگین قند خون قبل و بعد از درمان با متفورمین از نظر آماری معنی دار می باشد ($P=0/002$). میانگین قند خون در گروه دیان قبل از درمان $85/63 \pm 3/8$ mg/dl و بعد از درمان $81/2 \pm 6$ mg/dl است که افزایش مشاهده شده در قند خون از نظر آماری معنی دار نمی باشد. میانگین قند خون بعد از درمان در دو گروه دارای تفاوت آماری معنی دار است ($P=0/006$). بعد از شش ماه درمان با متفورمین میزان قند خون در سطح معنی داری کاهش یافت.

بحث :

بررسی یافته ها نشان داد درمان با متفورمین سبب کاهش انسولین بالای خون و پرمویی در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می شود و نهایتاً دوره های قاعدگی بهبود می یابند.

نتایج تحقیق Dunaif A در سال ۱۹۸۹ و Burghen GA در سال ۱۹۸۰ و yildiz در سال ۲۰۰۳ نیز تأیید کننده این مسأله است که متفورمین مقاومت به انسولین را کاهش داده و باعث بهبود الگوی قاعدگی شده است. این محققین اشاره می کنند که سطح بالای انسولین خون (هیپرانسولینمی) اولین پاسخ به دنبال سطح بالای اندروژن خون (هیپراندروژنیسم) و سپس اختلال در باروری خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد (۱۶، ۱۲، ۴). براساس نتایج تحقیق میانگین قند خون بعد از درمان در دو گروه تفاوت آماری معنی داری داشت. بعد از شش ماه درمان با متفورمین میزان قند خون در سطح معنی داری کاهش یافت. در حالی که در گروه دیان افزایش داشت. البته این افزایش از نظر آماری معنی دار نمی باشد.

پژوهش Morin در سال ۲۰۰۰ نیز نشان داد مصرف ۱۰۰۰ میلی گرم متفورمین دوبار در روز به مدت ۳ ماه در خانم های چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک موجب کاهش انسولین سرم، بهبودی اکسیداسیون گلوکز و کاهش چشم گیر قند خون ناشتا می شود ولی در گروه دیان ۴ نفر دچار اختلال

نمره ۸ یا بیشتر اطلاق می شود. افراد مورد پژوهش ماهیانه یک بار از نظر مصرف منظم دارو، فشار خون، وزن و شاخص توده بدنی، قد، دور کمر، دور باسن، وضعیت پرمویی و الگوی قاعدگی مورد ارزیابی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از تست کای اسکوئر (X^2)، تست تی، من ویتنی و آزمون Wilcoxon signed Ranks انجام گرفت و در آزمون های آماری ضریب اطمینان ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته ها:

قبل از درمان دو گروه از نظر متغیرهایی مثل سن، تعداد فرزندان، میزان تحصیلات، شغل، سابقه دوره های نامنظم قاعدگی، قاعدگی دردناک، وضعیت پرمویی و شاخص توده بدن تفاوت آماری معنی داری نداشتند.

در بررسی پارامترهای بالینی: میانگین شاخص توده بدن (BMI) قبل از درمان در گروه متفورمین $27/09 \pm 2/02$ و بعد از درمان $28/07 \pm 2/24$ می باشد. میزان BMI قبل و بعد از درمان در گروه متفورمین تفاوت آماری معنی داری را نشان داده و کاهش داشته است ($P=0/000$) ولی در گروه دیان میزان BMI قبل و بعد از درمان تفاوت آماری معنی داری نشان نمی دهد. هم چنین میانگین BMI بعد از درمان در دو گروه دارای تفاوت آماری معنی دار می باشد ($P=0/0001$) (جدول ۱ و ۲).

نسبت دور کمر به دور باسن به طور چشم گیری در گروه متفورمین در مدت ۶ ماه کاهش داشته است ($P=0/01$)، در حالی که نسبت دور کمر به دور باسن قبل و بعد از درمان، در گروه دیان تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی دهد ($P=0/848$). هم چنین تفاوت نسبت دور کمر به دور باسن در دو گروه بعد از درمان از نظر آماری معنی دار می باشد ($P=0/01$) (جدول ۱ و ۲).

میانگین نمره هیرسوتیسم قبل از درمان در گروه متفورمین $11/5 \pm 1/78$ و بعد از درمان، $10/16 \pm 1/62$ می باشد که کاهش مشاهده شده در میانگین نمره هیرسوتیسم قبل و بعد از درمان با متفورمین از نظر آماری معنی دار می باشد ($P=0/000$). هم چنین میانگین نمره هیرسوتیسم قبل از درمان در گروه دیان $10/3 \pm 0/04$ و بعد از درمان، $8/36 \pm 0/98$ می باشد که

¹ Body Mass Index (BMI) = $\frac{\text{وزن (kg)}}{\text{قد (m)}^2}$

در مطالعه حاضر وضعیت دوره های قاعدگی (مدت خون ریزی، فاصله دو دوره و وجود لکه بینی) در دو گروه بعد از درمان بهبود یافت.

در مطالعه Moghetti در سال ۲۰۰۰ نیز، درمان با متفورمین در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک باعث کاهش آندروستندیون سرم، هیپرانسولینمی و هیپراآندروژنمی شده و دوره های قاعدگی و تخمک گذاری بهبود یافت در حالی که در گروه دارونما تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (۷). هم چنین نتایج تحقیق Morin در سال ۲۰۰۰ نشان داد مصرف متفورمین موجب بهبود وضعیت دوره های قاعدگی در ۶ نفر از افراد چاق مبتلا به تخمدان پلی کیستیک شده است به طوری که یک نفر ۴ ماه بعد از درمان، سه نفر دیگر به ترتیب بعد از ۷، ۹ و ۱۰ ماه مصرف متفورمین باردار شدند (۱۰).

مطالعه Phipps در سال ۲۰۰۰ و Morin در سال ۲۰۰۳ نیز نشان داد مصرف متفورمین به میزان ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که دچار اولیگومنوره و هیرسوتیسم می باشند موجب بهبود وضعیت دوره های قاعدگی و برقراری تخمک گذاری شده است (۱۷، ۱۵).

نتیجه گیری:

در این مطالعه متفورمین منجر به کاهش انسولین بالای خون، پرمویی، بهبود الگوی قاعدگی و کاهش چشم گیر شاخص توده بدن (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک شده است. بنابراین این دارو به عنوان درمان انتخابی جهت این افراد پیشنهاد می شود.

قرص دیان موجب افزایش مختصری در قند خون ناشتا، شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به دور باسن شده ولی دارویی مؤثر جهت درمان افزایش آندروژن و پرمویی خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد.

تقدیر و تشکر:

به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تأمین هزینه طرح و سرکار خانم دکتر منور افضل آقایی مشاور محترم آمار که در این مطالعه ما را همراهی نمودند نهایت قدرانی را داریم.

در تست تحمل گلوکز شدند و ۳ نفر با تست تحمل گلوکز طبیعی بعد از ۶ ماه دچار عدم تحمل گلوکز شدند (۱۰). در گروه متفورمین غلظت انسولین ناشتا بعد از شش ماه کاهش یافت ($p = 0/001$) ولی در گروه دیان افزایش نشان داد که البته این افزایش معنی دار نبود ($p = 0/15$).

نتایج تحقیق ما نشان داد در گروه متفورمین شاخص توده بدن (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن کاهش چشم گیری داشته است در حالی که در گروه دیان تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. در مطالعه Freemark و Bursey در سال ۲۰۰۱ نشان داده شد مصرف متفورمین به میزان ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز به مدت ۶ ماه در خانم های چاق ($BMI > 30 \text{ kg}/(m^2)$) مبتلا به تخمدان پلی کیستیک موجب کاهش ۰/۱۲ انحراف معیار در BMI آنها شده است ($-1/3$ درصد از میزان پایه) (۱۳). هم چنین مطالعه Pasquali در سال ۲۰۰۰ نیز با مطالعه ما هم خوانی داشت و مصرف متفورمین به میزان ۸۵۰ میلی گرم دوبار در روز در خانم های چاق با $BMI > 28$ و نسبت دور کمر به باسن بیشتر از ۸۰ به طور قابل توجهی موجب کاهش وزن این افراد نسبت به گروه دارو نما شده است (۱۴).

در مطالعه ما نمره هیرسوتیسم در دو گروه نسبت به قبل از درمان کاهش معنی داری داشته است ولی این کاهش در گروه دیان چشم گیرتر است. تحقیق Diamanti در سال ۱۹۹۸ تحت عنوان اثرات درمانی متفورمین بر مقاومت به انسولین و هیپراآندروژنیسم در خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نشان داد متفورمین به میزان ۱۷۰۰ میلی گرم روزانه موجب بهبود مقاومت به انسولین و هیپراآندروژنیسم تخمدان در خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک می شود (۸).

مطالعه Morin در سال ۲۰۰۰ نیز نشان داد قرص دیان داروی بسیار موثری برای درمان خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک با هیپراآندروژنیسم و هیرسوتیسم می باشد در حالی که نمره هیرسوتیسم در گروه متفورمین قبل و بعد از درمان تفاوت آماری معنی داری نداشت (۱۰).

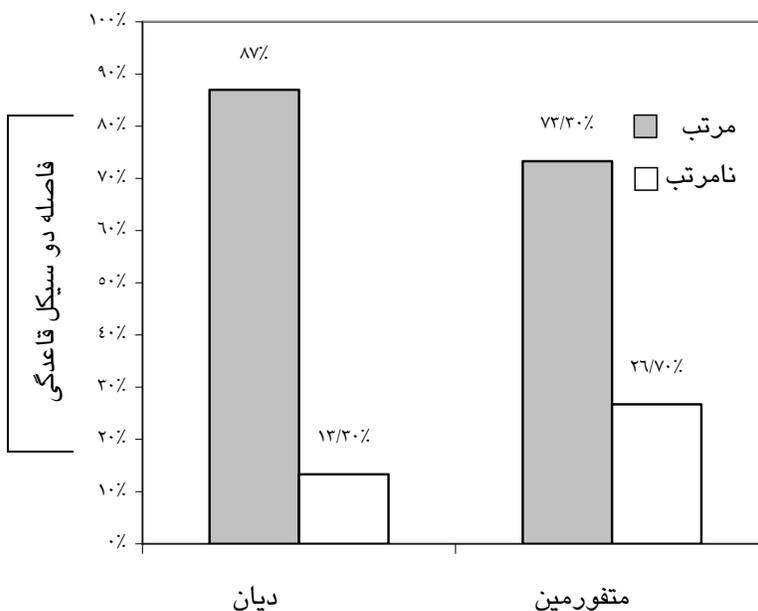
نتایج مطالعات Burghen در سال ۱۹۸۰ و Velazquez در سال ۱۹۹۴ با مطالعه ما هم خوانی دارد: درمان با متفورمین در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که هیپرانسولینمی و هیپراآندروژنمی داشتند موجب بهبود وضعیت هیرسوتیسم در آنها شد (۹، ۱۲).

جدول ۱: مقایسه شاخص های آماری خصوصیات بالینی قبل و بعد از درمان در گروه متفورمین مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام رضا(ع) و مطب های خصوصی در طی سال های ۸۳-۱۳۸۲

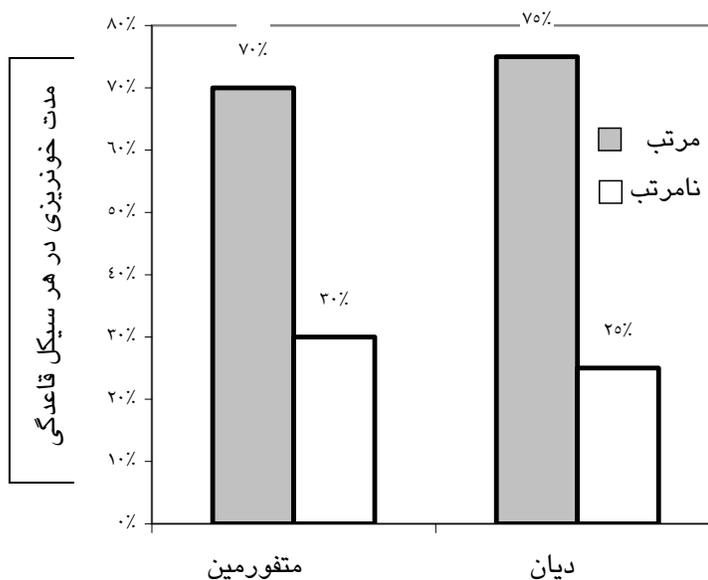
P	زمان		خصوصیات بالینی
	بعد	قبل	
	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	BMI
۰/۰۰۰	۲۷/۰۹±۰/۰۲	۲۸/۰۷±۲/۲۴	
۰/۰۱	۰/۳۴۳۱±۰/۲۰۴	۰/۷۶۳۳±۰/۰۱۸	دورکمر/ دورباسن
۰/۰۰۰	۱۰/۱۶±۱/۶۲	۱۱/۵±۱/۷۸	نمره پرمویی

جدول ۲: مقایسه شاخص های آماری خصوصیات بالینی قبل و بعد از درمان در گروه دیان مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام رضا(ع) و مطب های خصوصی در طی سال های ۸۳-۱۳۸۲

P	زمان		خصوصیات بالینی
	بعد	قبل	
	میانگین و انحراف معیار	میانگین و انحراف معیار	BMI
۰/۱۸۳	۲۸/۹±۱/۷۶	۲۸/۶۷±۱/۸۸	
۰/۸۴۸	۰/۷۸۶۱±۰/۰۳	۰/۷۸۰۹±۰/۰۲۸	دورکمر/ دورباسن
۰/۰۰۰	۸/۳۶±۰/۹۸	۱۰/۳±۱/۰۴	نمره پرمویی



نمودار ۱: وضعیت دوره قاعدگی (فاصله دو دوره) بعد از درمان، در خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام رضا(ع) و مطب های خصوصی طی سال های ۸۳-۱۳۸۲



نمودار ۲: مدت خون ریزی در هر دوره قاعدگی بعد از درمان، در خانم های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام رضا(ع) و مطب های خصوصی طی سال های ۸۳-۱۳۸۲

مقدمه و هدف : متفورمین یک داروی کاهش دهنده قند خون می باشد که تأثیر آن در بهبودی عملکرد تخمدان و سوخت و ساز گلوکز در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به اثبات رسیده است. اما نتایج مطالعات در مورد تأثیر متفورمین در ایجاد حساسیت به انسولین مورد بحث است.

قرص های پیش گیری از بارداری عموماً در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک به کار می روند اما همانند متفورمین تأثیر آن ها در ایجاد حساسیت به انسولین ناشناخته است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه بهبود بالینی در مصرف متفورمین و دیان در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد.

روش کار : نوع مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی می باشد. نمونه پژوهش ۶۰ نفر خانم ۲۰-۴۹ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشند که به طور تصادفی در دو گروه، گروه اول روزانه ۵۰۰ میلی گرم قرص متفورمین سه بار در روز به مدت شش ماه و گروه دوم روزانه یک عدد قرص دیان شامل ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول و ۲ میلی گرم سیپروترون استات به مدت شش دوره قرار گرفتند. این مطالعه از فروردین ماه ۱۳۸۲ به مدت دو سال به طول انجامید .

نتایج : این مطالعه نشان داد که متفورمین به طور چشم گیری نسبت دور کمر به دور باسن، شاخص توده بدن (Body Mass Index(BMI))، گلوکز سرم و غلظت انسولین سرم را کاهش داده و موجب بهبودی دوره های قاعدگی، نمره پرموئی و حساسیت به انسولین می شود. دیان نیز موجب کاهش نمره هیرسوتیسم و بهبود دوره های قاعدگی شده اما تأثیر اندکی روی متابولیسم قند (کربوهیدراتها) دارد و موجب افزایش آنها می شود.

نتیجه گیری : متفورمین احتمالاً از طریق تأثیر بر بافت چربی منجر به کاهش انسولین خون، کاهش شاخص توده بدن، بهبود الگوی قاعدگی و تظاهرات بالینی افزایش آندروژن می شود، بنابراین به عنوان درمان انتخابی جهت خانم هایی که قاعدگی های بدون تخمک گذاری با تخمدان های پلی کیستیک دارند پیشنهاد می شود. قرص دیان موجب افزایش مختصری در قند خون ناشتا، شاخص توده بدن، نسبت دور کمر به باسن شده ولی داروی مؤثری در درمان خانم های مبتلا به هیرسوتیسم می باشند.

کلمات کلیدی : متفورمین، دیان، شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به دور باسن، نمره پرمویی.

Reference:

1. Fleminy R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Satter. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with Metformin in a randomized double blind placebo controlled trail. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87: 569.
2. Sperof L, Fetiz M. *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility.* 7thed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005: 493-513.
3. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989, 57: 356-359.
4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrijansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovarian disease. *Diabetes.* 1989, 38: 1165-1174.
5. Stumovoll M, Nurghan N, Perriello G, Gerich JE. Metabolic effects of Metformin in non- insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med.* 1995, 333: 550-554.
6. Cusi K, Consoli A, Defronzo RA. Metabolic effects of Metformin on glucose and Lactate metabolism in non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol metab.* 1996, 81: 4059-4067.
7. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrin and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6 month trail, Followed by open, Long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 83: 139-146.
8. Diamanti- Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of Metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1998, 138 : 260-274.
9. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994, 43: 647-654.
10. Morin P, Laure C, Ilkka V, Riitta M, Amio R, Hannu K and 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 Sep; 85(9): 3161-8.
11. The Eshre Capri workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum. Repord.* 2001 July; 16(7): 1527-1535.
12. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyper insulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980, 50: 113-116.
13. Freemark M, Bursey D. The effects of Metformin on body mass index and glucose tolerance in obese of type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2001 Apr; 107(4): E 55.
14. Pasquali R, Melchionda N, Venturolis. Effects 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.* 2000 Aug; 85(8): 2767-74.
15. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000 Mar; 28(1): 165-82.
16. Yildiz B, Yarali H, Oguz H, Bajraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with Polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88: 2031.
17. Morin P, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus Ethinyl Estradiol Cyproterone acetate in the treatment of non obese women with Polycystic ovary syndrome: A randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 83: 148.
18. Dunaif A, Thomas A. Current Concepts in the Polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med.* 2001, 52: 401-19.