

# İnsulin Duyarlılaştırıcı İlaçlar Metformin ve Rosiglitazonun Polikistik Over Sendromunda Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effectiveness of Insulin Sensitizing Agents Metformin and Rosiglitazone in PCOS

Rıfat Emral, Uğur Ünlütürk, Gökhan Kabaçam, Ahmet Nuri Kamel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

**Amaç:** Polikistik over hastalığı, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalığıdır. İnsulin direnci bu hastalık tablosunun ana patolojilerden birisidir. İnsulin duyarlılaştırıcı ajanlar ise bu sendromun tedavisinde klinik ve biyokimyasal açıdan başarı elde edilmesi amacıyla kullanılmasına karşın, bu ajanların PKOS'de kullanımını destekleyen direkt veriler netlik kazanmamıştır. PKOS'da metformin ve rosiglitazon tedavilerinin biyokimyasal ve klinik parametreler üzerine etkilerinin değerlendirilmesi ve iki ilacın kıyaslanması.

**Metot:** Çalışmaya PKOS tanısı almış 24 kadın dahil edildi. Tüm katılımcıların bazal antropometrik (VKİ, bel çevresi) ölçümleri kaydedildikten sonra adet 2 ile 6. günleri arasında gece açlığını takiben açlık plazma glikozu, insülin, LH, FSH, DHEAS, total and serbest testostereon düzeyleri ölçüldü. İnsulin direnci göstergesi olarak HOMA-IR (Homeostasis model assessment score-insulin resistance) hesaplandı. Modifiye Ferriman Gallwey yöntemi ile hirsutizm skorlaması yapıldı. Sonrasında tüm katılımcılar metformin (1700mg/gün) veya rosiglitazon (4mg/gün) tedavilerine rastgele ayrıldılar. Yirmi dört haftalık tedavi süresi sonunda bazal değerlendirilmesi yapılan tüm ölçütler tekrar değerlendirildi. Bazal ve son nokta ölçümleri tüm grupta ve tedavi gruplarında ayrı ayrı karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Bazal ölçümler içinde insülin ve serbest testostereon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. İnsulin duyarlılaştırıcı ilaçlar ile tedavi sonrasında tüm grup değerlendirildiğinde, serbest testostereon düzeyleri, hirsutizm skorları ve mastrüel siklus sıklığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde düzelmeye gözlenirken (sırasıyla, P=.004, P=.049 ve P=.001), açlık insülin düzeylerinde ve HOMA-IR ölçümlerinde düzelmeye ise istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi grupları ayrı ayrı analiz edildiğinde, metformin grubu hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düzelmeye gözlenirken diğer ölçütlerde benzer sonuçlar elde edildi.

**Sonuç:** Bu bulgular, metformin ve rosiglitazon tedavilerinin PKOS'nin klinik ve biyokimyasal bulgularında iyileşme sağladığını göstermektedir. Bu iki ilaç etkinliği açısından biri diğerine üstün olmadığı söylenebilir. Ancak daha çok denek içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** *Polikistik over sendromu (PKOS), insülin direnci, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, metformin, rosiglitazon*

**Aim** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder of child bearing-age women, and insulin resistance is one of the main characteristics of this syndrome. Although insulin sensitizing drugs are used to treat the clinical and biochemical features of PCOS, there is no certain data to offer using these agents in this syndrome. The aim of this study was to evaluate and compare the effectiveness of metformin versus rosiglitazone in the clinical and biochemical regression of PCOS.

**Methods:** We enrolled 24 women with PCOS. Anthropometric measurements including body mass index (BMI) and waist circumference (waist) were obtained. All subjects underwent a hormonal assessment between 2nd and 6th day of menstrual cycle in which fasting plasma glucose (APG), insulin, LH, FSH, DHEAS, total and free testosterone levels measured after an overnight fasting. Homeostasis model assessment score (HOMA-IR) was calculated as a measure for insulin resistance. Hirsutism scores were assessed by using modified Ferriman Gallwey method. All participants randomized either on metformin (1700 mg/day) or rosiglitazone (4mg/day) treatment. After 24 weeks of application all pretreatment parameters assessed were reevaluated. Baseline and end-point measures were compared in the whole study cohort and also in the treatment groups separately.

**Results:** There was a statistically significant correlation between basal insulin and free testosterone levels. When whole study cohorts are assessed after treatment with the insulin sensitizing drugs, free testosterone levels, hirsutism scores, and frequencies of menstrual cycles improved with significantly (p=.004, p=.049, and p=.001, respectively), while the improvement in fasting insulin levels and HOMA-IR measures did not reach statistical significance. When treatment groups were separately analyzed, similar results were achieved apart from the insignificant decrease in hirsutism scores within the metformin group.

**Conclusion:** These findings suggest that both metformin and rosiglitazone improve clinical and biochemical parameters of PCOS. It might be suggested that the effectiveness of these two drugs are not different from one another.

**Key Words:** *Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance, insulin-sensitizing drugs, metformin, rosiglitazone*

Başvuru tarihi: 04.10.2008 • Kabul tarihi: 18.12.2008

İletişim

Doç. Dr. Rıfat Emral  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı  
Tel : (312) 508 21 00  
E-posta adresi : rifatemral@yahoo.com

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların yaklaşık %7'sini etkileyen bir endokrin hastalıktır <sup>1</sup>. En son bildirilen Rotterdam uzlaşmasına göre PKOS tanısı için (i) oligo veya anovulasyon, (ii) hiperandrojeneminin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, (iii) ultrasonografide polikistik over görünümü kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile birlikte pitüiter, adrenal ve overlerin benzer belirti ve bulgularına sahip diğer hastalıklarının dışlanması gerekmektedir (2,3). PKOS patogenezinde androjen sentezinin regülasyonunda bozukluk anahtar rol oynamaktadır (4). Diğer taraftan bir çok vakada insülin direncinin etyopatogeneizde rol oynadığı belirtilmektedir (4-6).

İnsülin direnci ve PKOS arasındaki ilişki çok iyi bilindiği için insülin duyarlılaştırıcı ajanlar, özellikle metformin ve roziglitazon tedavi amaçlı yoğun olarak kullanılmaktadır (7, 8). Ancak bu ajanların PKOS tedavisinde yararlı etkilerinin altında yatan mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber insülin duyarlılığını iyileştirerek etki gösterdikleri düşünülmektedir (8). Literatürdeki bu açık nedeniyle, PKOS hastalarının tedavisinde metformin veya roziglitazon kullanımının klinik ve biyokimyasal etkilerini değerlendirmek ve bu etkileri her iki ilaç grubu arasında karşılaştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2004-2008 yılları arasında kliniğimizde Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulmuş, yaşları 16 ile 40 yaş arasında değişen 24 hasta alındı. Bilinen tip 2 diyabeti olan, kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği bulunan, insülin direnci veya glikoz metabo-

lizmasını etkileyebilecek ilaç alan, son 3 ay içinde menstrüel düzensizlik nedeniyle oral kontraseptif kullanmış olan hastalar çalışma harici tutulmuştur. Tüm hastalarda ilk değerlendirme sırasında oligomenore/amenore sebebi olabilecek, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, prolaktinoma, hipotiroidi uygun testlerle dışlandı. Hastaların tümünde fizik muayeneyle hirsutizm skoru modifiye Ferriman Gallwey skalaması kullanılarak hesaplandı. Boy ve kiloları ölçülerek beden kitle indeksleri hesaplandı. Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapılarak bel çevresi/kalça çevresi oranı tespit edildi. Hastaların adet düzenleri sorgulanıp, son 6 ayda kaç kez adet gördükleri kaydedildi. Ayrıca hastalardan bazal olarak menstrüel sikluslarının 3-6. günleri arasında, adet görmeyen hastalardan ise herhangi bir günde LH, FSH, östradiol, progesteron, serbest ve total testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri için serum alındı. Metabolik değerlendirmeler için 10-12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 8:00 ile 9:00 arasında kan örneği alındı. Açlık insülin ve plazma glukoz değerleri kullanılarak homeostasis model assesment scor-insülin resistance (HOMA-IR) hesaplandı. Bunun için açlık plazma glukozu (mg/dl) x açlık insülin (mIU/ml) / 405 formülü kullanıldı. Bazal değerlendirmelerden sonra hastalar 1700 mg/gün metformin ya da 4 mg/gün roziglitazon alacak şekilde randomize edildiler. Bu tedaviler altında 6 ay süreyle hastalar takip edildi. Metformin tedavi grubundan bir hasta izleminin 4. ayında gebe kalması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların 6. ay kontrollerinde aynı parametreler kullanılarak yeniden değerlendirilmeleri yapıldı. Tüm gruptan elde edilen veriler tedavi öncesi ile karşılaştırıldı. Ayrıca çalışmayı ta-

mamlayan metformin grubundaki 10 hasta ve roziglitazon grubundaki 13 hasta birbirleriyle tüm klinik ve laboratuvar sonuçlar açısından kıyaslandı.

## İstatistiksel analiz

Tüm parametreler ortanca ve minimum-maksimum değerler olarak verildi. Grup içinde bazal değerler ile tedavi sonrası elde edilen verileri karşılaştırmak için *Wilcoxon* testi, her iki tedavi grubunu kıyaslamak içinse *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Androjen düzeyleri ile insülin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesi amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm 0.05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 13.0 programı (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak elde edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan tüm vakaların bazal ve izlem sonrası 24. haftadaki antropometrik, hormonal ve metabolik durumları Tablo-1'de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında serbest testosteron düzeylerinde ve hirsutizm skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, yine menstrüel siklus sayısında anlamlı düzelme tespit edildiği görüldü. İnsülin düzeyleri ve buna paralel HOMA-IR skorlarının tedavi sonrası azaldığı ancak bu azalmaların istatistiksel olarak sınırdan anlamlı oldukları tespit edildi (insülin için  $p=0,053$ ; HOMA-IR için  $p=0,064$ ). Ayrıca bazal serbest testosteron ve insülin düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu saptandı ( $r=0.51$ ;  $p=0.031$ ).

Her iki tedavi grubundaki hastaların bazal ve tedavi sonrası 24. hafta antropometrik, hormonal ve metabolik ölçütleri karşılaştırmalı olarak Tablo 2'de verilmiştir. Her iki grupta da serbest testosteron

düzeylerindeki düşüş ve menstrüel siklus sayısındaki artış anlamlı iken, hirsutizm skorundaki azalmanın yalnız roziglitazon grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaştığı tespit edildi (Şekil-1). İki grup arasında tedavi sonrası elde edilen ölçütlerin bazal ölçütlere kıyasla yüzdesel değişimleri kıyaslandığında ise gruplar arasında herhangi bir ölçüt

açısından fark olmadığı gözlemlendi (veriler gösterilmemiştir).

### Tartışma

PKOS multisistem reproduktif-metabolik bozukluklarla giden doğurgan çağdaki kadınlarda sık görülen bir sendromdur. Ancak hastalığın patojenezi tam anlamıyla

henüz aydınlatılamamıştır. Öne sürülen modelde hastalığın patojenezinde androjen sentezindeki aşırılık merkezi rol oynamaktadır. Bu regülasyondaki bozukluğu hiperandrojenizm ile ilgili genetik değişimler ve çevresel faktörlerin (yaşam tarzı ve beslenme özellikleri gibi) tetiklediği düşünülmektedir (4). PKOS'da hiperandrojen-

**Tablo 1:** Hastaların bazal ve tedavi sonrası 24. hafta antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri (veriler ortanca ve minimum-maksimum değerleri şeklinde)

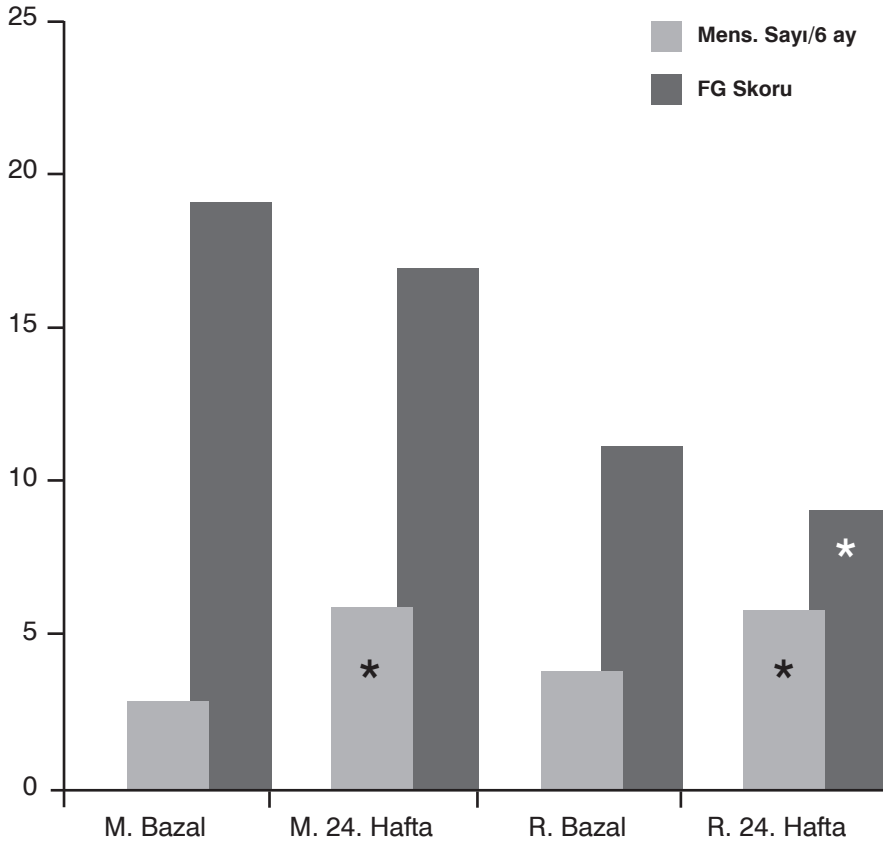
Değişkenler	Bazal özellikleri (n=24)	Tedavi sonrası 24.hafta (n=23)	P değeri
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	22.5 (18-32.8)	21.7 (18.8-29.5)	AD
Bel(cm)	78.5 (61-102)	72 (63-96)	AD
Kalça (cm)	98 (85-117)	99 (88-114)	AD
BKO	0.85 (0.70-0.95)	0.73 (0.68-0.94)	AD
FG skoru	14 (8-27)	13 (5-20)	.049
T. Testosteron	73.5(36-199)	66.87 (17-203)	AD
S.Testosteron	2.5 (1-6.0)	2.2 (0.9-4.0)	.004
DHEA-S	314 (68-549)	219 (86-560)	AD
LH	4.8 (1.34-34.00)	5.7 (0.1-36)	AD
FSH	6.2 (1.6-12.4)	5.04 (0.85-9.6)	AD
LFH/FSH	1.34 (0.38-5.97)	1.11 (0.12-7.1)	AD
APG	85 (67-102)	85 (70-103)	AD
İnsulin	9.9 (1.5-29.5)	5.1 (2.2-35.4)	AD
HOMA-IR	2.08 (0.32-6.56)	1.07 (0.47-7.43)	AD
MSS	3 (1.5-6)	6 (3-6)	.001

VKİ: vücut kitle indeksi, BKO: bel-kalça oranı, FG: Ferriman Gallwey, T:total, S:serbest, APG: açlık plazma glukozu, MSS: son altı aydaki menstrüel siklus sayısı. AD: Anlamlı değil.

**Tablo 2:** Tedavi gruplarının bazal ve tedavi sonrası 24. hafta antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri (veriler ortanca ve minimum-maksimum değerleri şeklinde)

Değişkenler	Metformin Grubu n=10		Roziglitazon Grubu n=13	
	Bazal	24.hafta	Bazal	24.hafta
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	23.6 (18-29.5)	21 (18.8-29.5)	22 (18.3-32.8)	22 (20.4-25.5)
Bel(cm)	88 (67-101)	68 (63-90)	71 (61-102)	72.5 (65-96)
Kalça (cm)	98 (90-115)	91 (88-100)	98 (85-117)	99.3(92-114)
BKO	0.88 (0.74-0.95)	0.77 (0.69-0.90)	0.74 (0.69-0.95)	0.73 (0.68-0.94)
FG skoru	21 (13-27)	19 (14-20)	<b>13 (8-20)</b>	<b>11 (5-18)*</b>
T. Testosteron	70.5 (44-114)	58.3 (17-106)	83.4 (36-199)	72.7 (46-203)
S.Testosteron	<b>2.5 (1.3-6.0)</b>	<b>2.1 (1.3-3.3)*</b>	<b>2.7 (1.0-6.0)</b>	<b>2.3 (0.9-4.0)*</b>
DHEA-S	312 (80-549)	336 (86-560)	325 (68-436)	273 (176-642)
LH	9.1 (1.34-27)	5.7 (2.2-32.6)	4 (2.88-34)	5.7 (0.1-36)
FSH	6.2 (3.5-8.0)	6.2 (3.3-9.6)	6.3 (1.6-12.4)	5 (0.85-8.8)
LFH/FSH	1.8 (0.38-3.67)	1.1 (0.36-4.35)	1.02 (0.52-5.97)	1.16 (0.12-7.1)
APG	79 (70-100)	82.5 (70-88)	86 (67-102)	85 (70-103)
İnsulin	5.9 (2.8-29)	9.2 (5-16)	11.5 (1.5-22.9)	5.1 (2.2-35)
HOMA-IR	1 (0.52-6.56)	1.9 (0.82-3.1)	2.25 (0.32-5.6)	1 (0.47-7.43)
MSS	<b>3 (1.5-6)</b>	<b>6 (3-6)*</b>	<b>4 (2-6)</b>	<b>6 (6-6)*</b>

VKİ: vücut kitle indeksi, BKO: bel-kalça oranı, FG: Ferriman Galvey, T:total, S:serbest, APG: açlık plazma glukozu, MSS: son altı aydaki menstrüel siklus sayısı. \* p<0.05



**Şekil 1:** Metformin ve roziglitazon tedavi gruplarında bazal ve tedavi sonrası (24. hafta) klinik bulgulardaki değişim

M: Metformin, R: Rosiglitazon, FG: Modifiye Ffriman Gallwey Skoru. Mens: Menstrüel Siklus

\* p<0.05

mik ortam folliküllerin dominant follikül oluşturacak kadar büyümesini engellemekte ve sonuç olarak anovulasyon gelişmesine yol açmaktadır. Diğer taraftan kalıtılan insulin direnci sonucu gelişen hiperinsulinemik ortam da androjen sentezini artırmakta (9) ve SHBG düzeylerini azaltmaktadır (10). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalardan alınan teka hücrelerinin insuline, kontrol grubuna göre daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (11). PKOS'lu hastalarda insulin direncinin gerçek prevelansı tam olarak bilinmemesine rağmen yaklaşık %50-65 oranında olduğu bildirilmektedir (12). Bu nedenle de PKOS'da insulin duyarlılaştırıcı ajanlar yoğun kullanım alanı bulmaya başlamıştır (12). Hâlihazırda yeterli kanıtlar olmamasına karşın

metformin ve roziglitazon insulin duyarlılaştırıcı ajan olarak PKOS'lu hastalarda kullanılmaktadır. Ayrıca, bu ilaçların birbirlerine üstünlüklerini gösteren kanıt yok denecek kadar azdır.

Bu çalışma PKOS tanısı alan hastalarda insulin duyarlılaştırıcı ajanlar metformin ve roziglitazonun etkilerini prospektif olarak incelemeyi amaçlamıştır. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde insulin duyarlılaştırıcı ajanlar ile tedavi sonunda menstrüel siklus sayısında, serbest testosteron düzeylerinde ve hirsutizm skorlarında belirgin düzelme saptandı. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde benzer sonuçlar roziglitazon grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanırken, metformin grubunda menstrüel

siklus sayısı ve serbest testosteron düzeylerinde anlamlı düzelme bulundu ancak hirsutizm skorundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda metformin ve roziglitazon kullanımı insulin duyarlılığının dolaylı göstergeleri olan açlık plazma insulini ve HOMA-IR değerlerinde birbirlerine paralel sınırdan anlamlı, bir azalma sağlanmıştır. Ayrıca bazal serbest testosteron ve insulin düzeyleri arasında aynı yönde anlamlı bir korelasyonun gösterilmiş olması bizim hasta grubumuzda da insulin direnci ve buna bağlı gelişen hiperinsulineminin hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının gelişiminde rolü olduğunu düşündürmektedir. Metformin ve roziglitazonun etkisi sonucu insulin duyarlılığındaki düzelmeye eşlik eden serbest testosteron düzeylerinde azalma, hiperinsulinemik durumun iyileşmesine bağlı olarak androjen üretiminin azalması ve SHBG sentezinin tekrar artması ile açıklanabilir. Ayrıca insulin duyarlılığındaki iyileşme sonucu hiperandrojenemik durumda düzelme, hiperandrojenemik ortamda follikül gelişimi üzerindeki negatif etkisini azaltarak, (ovulatuvar) menstrüel siklusların artışına neden olabilir. Bu da çalışmamızda 24 haftalık metformin veya roziglitazon tedavileri ile elde ettiğimiz menstrüel siklus sayısında anlamlı artışı açıklayabilir. İnsulin direncinin dolaylı göstergeleri olan açlık insulini ve HOMA-IR değerlerinin tedavi dönemi sonunda azalmalarının sınırdan anlamlı olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlılığı ile açıklanabilir. Literatürde metformin ile yapılmış çalışmalarda genel olarak bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde serbest androjen düzeylerinde azalma gözlenmiştir (13-15). Ayrıca metformin ile yapılan çalışmalarda menstrüel siklus sayısında düzelme sonuçları çalış-

mamızı destekler niteliktedir (13, 16-19). Diğer taraftan PKOS'da metformin kullanımını değerlendiren bir meta analiz sonuçlarına göre, metforminin ovulasyon, hirsutizm, açlık insülin, açlık plazma glukozu, total ve serbest testosteron ve DHEA-S düzeylerinde anlamlı bir değişime yol açmadığı sonucuna varılmıştır (8).

PKOS'de insülin duyarlılaştırıcı ajan ile yapılmış en büyük plasebo kontrollü çalışma bir PPAR-gamma agonisti olan troglitazon (hepatotoksik etkisi nedeniyle üretimi durdurulmuştur) ile yapılmış ve 44 haftalık takip sonucunda ovulasyon, menstrüel siklus, hirsutizm, hiperandrojenizm ve insülin direncinde iyileşme tespit edilmiştir (20). Diğer PPAR-gamma agonistleri ile olan çalışmalar oldukça kısıtlı ve sonuçları tartışmalıdır. Roziglitazon ve metformini karşılaştıran prospektif bir çalışmada her iki ilaç grubunda da plasebo ile karşılaştırıldığında testosteron düzeylerinde azalma olduğu ancak insülin duyarlılığında metformin grubunda düzelme olmasına karşın roziglitazon grubunda bunun gözlenmediği belirtilmiştir (21). Ancak bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi denek sayıları oldukça azdır ve takip süresi kısadır. Pioglitazon ile yapılmış 12 haftalık prospektif bir çalışmada

ise insülin direnci, ovulasyon ve serbest testosteron sonuçlarında düzelme sağlanmıştır (22).

Çalışmamızda hirsutizm skorlarında insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla tedavi sonrasında roziglitazon grubunda anlamlı olmak üzere her iki grupta da azalma saptanmıştır. Bu iyileşme yine tedavi sonrası testosteronun biyoaktif formu olan serbest fraksiyonunda azalma ve menstrüel siklusların düzene girmesi ile LH'nin teka hücreleri üzerinde androjen sentezini indükleyici etkisinin azalmasıyla açıklanabilir. Yine çalışmamızın deneklerinin tedavi öncesi insülin ve serbest testosteron düzeyleri arasındaki güçlü aynı yöndeki ilişki de bu hipotezi desteklemektedir. Bu çalışmada bakılmamış olmakla beraber insülin duyarlılığının artması ile birlikte kıl büyümesini uyardığı bilinen insülin-benzeri büyüme hormon-1 (IGF-1) düzeylerindeki olası azalma da hirsutizm skorlarındaki azalmaya katkıda bulunmuş olabilir (14, 23). Hirsutizm skorlarında gözlenen düzelenin metformin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmaması ilacın bu açıdan etkisinin olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Bu sonuç metformin kullanan vakaların sayısının az olmasına veya hirsutizmi değerlendirmek için izlem süresinin yetersiz olmasına da bağlı

olabilir. Metforminle hirsutizm skorlarında elde edilen düzelme literatürde de tartışmalı olup (24) genel olarak bizim bulgularımızı destekler niteliktedir (13, 14, 25).

İnsülin duyarlılaştırıcı ajanların PKOS'da kullanımıyla ilgili birbirleriyle mukayese edildikleri çalışmalar oldukça azdır. Bu açıdan yaptığımız çalışmanın sonuçları her ne kadar vaka sayısı kesin yargıya varmada kısıtlayıcı bir unsur oluşturmuş olsa da hem metformin hem de roziglitazon kullanımıyla PKOS'lu vakalarda menstrüel siklusun düzene girdiğini, hirsutizm skorlarının düştüğünü ve bu iki klinik iyileşmeye serbest testosteron düzeylerindeki azalmanın eşlik ettiğini göstermektedir. İki ilaç mevcut parametreler baz alındığında birbirlerine üstün bulunmamışlardır. Bu ilaçların etki mekanizmaları ve anlamlı olmasa da vakaların başlangıç göre insülin düzeyleri ile HOMA-IR skorlarındaki azalma göz önüne alınacak olursa, klinik ve laboratuvar iyileşmede hastaların insülin dirençlerinin azalmasının rolü olduğu ileri sürülebilir. Ancak iki ajanın etkilerini değerlendirmek ve birbirleri ile kıyaslamak için daha büyük sayıda randomize plasebo kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu da ortadadır.

#### KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 2004;89:2745-2749.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Jan 2004;81:19-25.
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* Jan 2004;19:41-47.
4. Unluturk U, Harmanci A, Kocafe C, et al. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-gamma. *PPAR Res.* 2007;2007:49109.
5. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* Sep 1989;38:1165-1174.
6. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Jun 1999;28:341-359.
7. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* Nov-Dec 2007;13:527-537.
8. Pillai A, Bang H, Green C. Metformin and glitazones: do they really help PCOS patients? *J Fam Pract.* Jun 2007;56:444-453.
9. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* Jul 2006;12:324-332.
10. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et



- al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 1991;72:83-89.
11. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* Jun 1998;83:2001-2005.
  12. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* Sep 2007;18:273-279.
  13. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* Aug 29 1996;335:617-623.
  14. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* Mar 2007;30:471-478.
  15. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 2000;85:139-146.
  16. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, et al. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Apr 1998;69:691-696.
  17. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsi-anateli T, et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* Mar 1998;138(3):269-274.
  18. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, et al. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* Apr 1999;48:511-519.
  19. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* Sep 1997;90:392-395.
  20. 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.* Apr 2001;86:1626-1632.
  21. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iu-orno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* Oct 2004;82:893-902.
  22. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, et al. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2004;89:3835-3840.
  23. Berker B, Emral R, Demirel C, et al. Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol.* Sep 2004;19:125-133.
  24. 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.* Sep 2000;85:3161-3168.
  25. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2002;87:569-574.