

Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Etinilestradiol ve Siproteron Asetatın Endokrinolojik ve Metabolik Etkileri

N. Cenk SAYIN, Fatih GÜÇER, M. Ali YÜCE, Turgut YARDIM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Edirne, Türkiye

Abstract

Endocrine and Metabolic Effects of Ethinylestradiol and Cyproterone Acetate in Non-Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome

Objective: To evaluate the effects of a combined oral contraceptive containing an antiandrogen, cyproterone acetate on insulin and lipid levels in non-obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: Twenty-five consecutive women with a diagnosis of PCOS and with body mass index (BMI) <27 were enrolled prospectively in the study. All women in the study were treated with a monophasic oral contraceptive containing 0.035 mg ethinyl estradiol and 2 mg cyproterone acetate (EE/CA). Laboratory investigations were performed before and after the last cycle of treatment. Serum glucose and insulin responses were evaluated after a 2-hour oral glucose tolerance test with 75 g glucose. Insulin resistance was estimated by using the homeostatic model assessment (HOMAIR). Wilcoxon T-test was performed for comparison of means.

Results: The median (min-max) duration of EE/CA therapy was 6 (4-12) months. Serum total testosterone ($p=0.02$) and DHEAS levels ($p=0.01$) were significantly reduced after EE/CA therapy. Although plasma 1-hour glucose levels were elevated (6.14 ± 2.15 vs. 6.96 ± 2.1 mmol/l; $p=0.01$), serum fasting insulin levels (19.3 ± 16.15 vs. 9.67 ± 6.19 μ U/ml; $p=0.01$) and HOMAIR (4.17 ± 3.31 vs. 2.17 ± 1.43 ; $p=0.01$) score were significantly reduced after the therapy. Mean triglyceride levels were similar, but total cholesterol, low-, very low- and high-density lipoprotein levels were elevated compared to the initial values.

Conclusion: EE/CA improved insulin sensitivity in women with PCOS, possibly by lowering serum androgen levels. However, EE/CA treatment is also associated with a tendency toward increasing serum lipid concentrations and thus with dyslipidemia.

Key words: polycystic ovary syndrome, cyproterone acetate, testosterone, insulin sensitivity, dyslipidemia

Özet

Amaç: Antiandrojenik etkili siproteron asetat içeren bir kombine oral kontraseptifin obez olmayan polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda insülin ve lipid metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması.

Materyal ve Metot: PCOS tanısı konulmuş ve vücut kitle indeksleri (BMI) <27 olan 25 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara 0.035 mg etinilestradiol ve 2 mg siproteron asetat (EE/SA) içeren monofazik bir oral kontraseptif başlandı. Tedavi öncesi ve sonrası kan alınarak serum hormon ve lipid ölçümleri gerçekleştirildi. Ayrıca hastalara 75 gr glikoz ile 2 saatlik oral glikoz tolerans testi uygulanarak glikoz ve insülin yanıtlarına bakıldı. İnsülin direnci "homeostatic model assessment" (HOMAIR) skoru ile hesaplandı. Sonuçların incelenmesinde Wilcoxon T-testi kullanıldı.

Sonuçlar: Medyan (min-max) EE/SA tedavi süresi 6 (4-12) ay idi. EE/SA tedavisini takiben serum total testosteron ($p=0.02$) ve DHEAS düzeyi ($p=0.01$) başlangıç düzeylerine göre anlamlı olarak azaldı. Plazma glikoz 1. saat düzeyinde yükselme (6.14 ± 2.15 'e karşılık 6.96 ± 2.1 mmol/l, $p=0.01$); serum açlık insülin düzeyi (19.3 ± 16.15 'e karşılık 9.67 ± 6.19 μ U/ml; $p=0.01$) ve HOMAIR skorunda (4.17 ± 3.31 'e karşılık 2.17 ± 1.43 , $p=0.01$) ise anlamlı düşüş saptandı. Serum trigliserid konsantrasyonları değişmezken total kolesterol, düşük-, çok düşük- ve yüksek-dansiteli lipoprotein konsantrasyonları başlangıç değerlerine göre anlamlı artışlar gösterdi.

Tartışma: EE/SA tedavisi insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkiler göstermiştir ve bu muhtemelen serum androjen düzeylerinin azalmasına bağlı ortaya çıkmıştır. Buna karşın, serum lipid konsantrasyonları belirgin olarak yükselmiş ve dislipidemiye eğilim artmıştır.

Anahtar sözcükler: polikistik over sendromu, siproteron asetat, testosteron, insülin duyarlılığı, dislipidemi

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. N. Cenk Sayın
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, 22030 Edirne, Türkiye
Tel: +90 (284) 235 76 41 / 4300
E-posta: ncsayin@yahoo.com



Giriş

Polikistik over sendromu (PCOS) kronik anovülasyon ve hiperandrojenemi ile karakterize, reproduktif çağıdaki kadınlarda %5-10 oranında rastlanan bir sendromdur (1, 2). PCOS'lu hastalarda hem over hem de adrenal kaynaklı hiperandrojenizm söz konusudur (3). Hiperinsülinemi ise obez ve obez olmayan PCOS'lu kadınlarda görülen sendromun genel bir özelliğidir (4, 5).

PCOS'un tedavisinde değişik tedavi seçenekleri önerilmiştir. Antiandrojenik etkili siproteron asetat içeren kombine oral kontraseptif (OKS) ilaçlar PCOS tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Düşük doz etinilestradiol ile siproteron asetat kombinasyonunun hiperandrojeneminin klinik belirtilerini düzelttiği ve PCOS'taki hormonal bozukluklar üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (6). Etinilestradiol/siproteron asetat kombinasyonu içeren OKS'ler LH ve androjen üretimini inhibe ederken; diğer taraftan EE serumda SHBG düzeyini artırarak serbest androjen miktarını azaltır (7). Siproteron asetat androjen etkisini hedef hücrede antagonize eden bir sentetik progestindir ve aynı zamanda antiöstrojenik ve zayıf glukokortikoid etki gösterir (3, 8). Dihidrotestosteronun (DHT) sitoplazmik reseptöre bağlanmasını ve böylece nükleer translokasyonunu inhibe eder. Ayrıca 5-alfa-redüktaz (5- α -R) üzerine direkt inhibisyon da yaparak DHT sentezini azaltır (9). Testosteronun karaciğerden metabolik klirensini artırır (10).

PCOS'ta vücut ağırlığından bağımsız olarak lipid metabolizmasında da bazı bozukluklar görülmesi beklenir (11-13). Etinilestradiol/siproteron asetat içeren OKS'lerin ise PCOS'ta görülen bu dislipidemiye daha da şiddetlendirdiği ileri sürülmüştür (7, 14-16).

PCOS'lularda plazma insülin ve serum testosteron düzeyleri arasındaki ilişki, hiperinsülineminin sendromun patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösterir (17, 18). Bu ilişki göz önüne alınarak antiandrojenik tedavinin karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine ne gibi etkiler sergileyeceğini bilmek önemlidir. Çalışmamızda antiandrojenik etkili siproteron asetat içeren bir kombine oral kontraseptifin obez olmayan PCOS'lu hastalarda insülin ve lipid metabolizması üzerine etkilerini araştırmayı hedefledik.

Materyal ve Metot

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ocak 2002-Temmuz 2002 tarihleri arasında başvuran ve PCOS tanısı konulan 25 hasta çalışmaya alındı. PCOS tanısı ultrasonografide polikistik yapıda overlerin izlenmesi, oligomenore ve hiperandrojenemi varlığı ile konuldu. Overlerde hiperekojenik stroma etrafında periferik olarak dizili on ve daha fazla ≤ 8 mm folikül izlenmesi durumunda polikistik over görünümünden bahsedildi (19). Diabetes mellitusu olan, son üç ay içinde insülin ve androjen sekresyonu veya metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar ötiroid ve normoprolaktinik kişilerdi. Çalışmaya katılan has-

taların tümünden çalışmaya katılımları konusunda sözlü onay alındı. Hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kitlesi indeksleri (BMI) [ağırlık (kg)/boy (m^2)] hesaplandı. Çalışmaya alınan hastalarda BMI <27 idi. Tüm hastalara spontan veya progestinle indüklenen menstrüel siklusun ilk 5 günü içinde 0.035 mg etinilestradiol ve 2 mg siproteron asetat içeren (Diane 35, Shering, Berlin, Germany) monofazik bir oral kontraseptif başlandı. Tedavi 21 günlük periyotlarla günde 1 tablet alınıp 7 gün ara verilerek devam ettirildi. Ultrasonografik değerlendirmeler transabdominal veya transvajinal olarak (3.5 ve 5MHz problarla) GE Logic $\alpha 200$ (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) cihazı ile yapıldı.

Hastalara etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi başlanmadan önce ve tedavinin sonunda periferik bir venden kan alınarak serum ve plazmadan hormon, glikoz ve lipid incelemeleri yapıldı. Tüm laboratuvar incelemeleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası takip eden menstrüel siklusun foliküler fazının ilk 5 günü içinde gerçekleştirildi. Tüm hastalara 3 günlük 300 gr/gün karbonhidrat diyeti ve 10-12 saatlik açlık sonrası 75 gr glikoz ile 2 saatlik oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Serum total testosteron, tiroid stimulan hormon, serbest T_3 ve T_4 , prolaktin, estradiol (E_2), luteinize edici hormon (LH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ve insülin düzeyleri "chemiluminescent immunometric" yöntemle incelendi. Plazma glikoz ölçümleri glikoz oksidaz metodu, serum total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ölçümleri ise enzimatik kolorimetrik testler ile gerçekleştirildi. Serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonu enzimatik bir ölçümle HDL'yi değerlendiren homojen bir metotla ölçüldü. Bu yöntemde birinci aşamada polianyonlar LDL, VLDL ve şilomikronları stabilize ve presipite eder, ikinci aşamada HDL enzimatik bir reaksiyonla değerlendirilir. İnsülin direnci "homeostatic model assessment" (HOMAIR) skoru ile serum açlık insülin (μ IU/ml) x plazma açlık glikoz (mmol/l) / 22.5 formülüne göre hesaplandı (20).

İstatistiksel analizde SPSS (Statistical Package for Social Science, release 10.0; SPSS, Chicago, IL) programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. PCOS'lu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormonal ve metabolik değişkenlerin analizinde, değişkenlerin tümü normal dağılım göstermediği için Wilcoxon T-testi kullanıldı. $p < 0.05$ ise sonuç istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Sonuçlar

Çalışmaya alındığı sırada hastaların ortalama yaşı 22.12 ± 4.48 yıl olarak hesaplandı. Olgularımızın medyan parite 0 (0-2), abortus 0 (0-1) ve küretaj sayısı 0 (0-1) idi. Etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi sonrası hastalarımızda testosteron, DHEAS, açlık insülin, glikoz 1. saat düzeyleri, HOMAIR skoru, total kolesterol, LDL, VLDL ve HDL konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine göre anlamlı farklılıklar saptandı.

Medyan (min-maks.) etinilestradiol/siproteron asetat tedavi süresi 6 (4-12) ay olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum hormon düzeyleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Total Testosteron (ng/ml)	1.7±0.44	1.51±0.55	0.02
Estradiol (pg/ml)	39.62±31.83	43.28±26.38	0.79
LH (mIU/ml)	6.06±2.68	5.43±3.8	0.74
Kortizol (µg/dl)	20.2±7.68	30.31±11.55	0.11
DHEAS (µg/dl)	273.68±121.86	208.32±119.74	0.01
SHBG (nmol/l)	921.16±791.47	4056.57±1523.36	0.06

Tablo 2. Serum lipid düzeyleri ve OGTT sırasındaki plazma glikoz ve serum insülin yanıtları

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Açlık glikoz (mmol/l)	5.02±0.63	4.97±0.46	0.77
Glikoz 1. saat (mmol/l)	6.14±2.15	6.96±2.1	0.01
Glikoz 2. saat (mmol/l)	5.7±1.47	6.1±1.25	0.23
Açlık insülin (µIU/ml)	19.3±16.15	9.67±6.19	0.01
İnsülin 1. saat (µIU/ml)	44.23±32.46	52.62±37	0.39
İnsülin 2. saat (µIU/ml)	53.54±46.2	43.03±33.45	0.27
HOMAIR	4.17±3.31	2.17±1.43	0.01
Total kolesterol (mg/dl)	165.72±42.37	206.08±36.11	0.001
LDL (mg/dl)	90.91±27.41	122±26.17	0.003
VLDL (mg/dl)	14.65±8.94	15.51±6.2	0.01
Trigliserid (mg/dl)	94.72±58.29	116.82±72.9	0.2
HDL (mg/dl)	51±11	60.33±13	0.002

sistolik (116.52±11.62 mmHg'ya karşılık 116.25±11.45 mmHg; p=0.45) ve diyastolik kan basıncı (75.21±10.16 mmHg'ya karşılık 75.25±7.51 mmHg; p= 0.91) değerlerinde fark saptanmadı. Yine BMI tedavi öncesi ve sonrası (22.97±3.71'e karşılık 23.14±4.33) benzer değerlerde bulundu (p=0.38).

Etinilestradiol/siproteron asetat tedavisini takiben serum total testosteron (p=0.02) ve DHEAS düzeyi (p=0.01) başlangıç düzeylerine göre anlamlı olarak azaldı. SHBG konsantrasyonları tedavi bitiminde hafifçe artış eğilimine girse de bu artış istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0.06) (Tablo 1).

Plazma glikoz 1. saat düzeylerinde istatistiksel anlamlı yükselme görülürken (6.14±2.15 mmol/l vs. 6.96±2.1 mmol/l; p= 0.01), serum açlık insülin düzeyi (19.3±16.15 µIU/ml'ye karşılık 9.67±6.19 µIU/ml; p= 0.01) ve HOMAIR skorunda (4.17±3.31'e karşılık 2.17±1.43, p= 0.01) anlamlı düşüş bulundu (Tablo 2). OGTT sırasında alınan diğer insülin ve glikoz düzeylerinde ise değişiklik izlenmedi.

Ortalama±SS serum trigliserid düzeyleri tedaviyi izleyen dönem sonunda tedavi öncesine göre benzer değerler sergiledi, fakat total kolesterol, LDL, VLDL ve HDL konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine göre anlamlı artışlar saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda PCOS'lu kadınlarda etinilestradiol/siproteron asetat içeren kombine OKS tedavisi sonrası serum total tes-

tosteron, DHEAS, açlık insülin düzeyleri ve HOMAIR skoru azalırken, plazma glikoz 1. saat, serum total kolesterol, LDL, VLDL ve HDL konsantrasyonlarında başlangıç değerlerine göre anlamlı yükselmeler saptandı.

Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde (8, 9, 16, 21-23), antiandrojenik tedavi sonrası total testosteron ve DHEAS düzeylerinde anlamlı bir azalma bulduk. Bu çalışmalarda aynı zamanda SHBG düzeylerinde de tedavi sonrası artış izlenmiştir. OKS içindeki etinilestradiolün SHBG düzeyini yükseltmesi beklenen bir etkidir (24). Bizim çalışmamızda ise SHBG düzeylerinde yükselme olmakla birlikte bu, istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmadı. Tedavi sonrası total testosteron ve DHEAS'taki düşüş hem direkt antiandrojenik etkiye hem de SHBG düzeyindeki artışa bağlanabilir (9). OKS'ler ayrıca adrenal androjen üretimini de azaltırlar. Özellikle siproteron asetat, gösterdiği orta derece glukokortikoid etkiyle adrenokortikotrop hormon düzeyini azaltır ve adrenal kortekse direkt etkiyle de DHEAS düzeylerini belirgin olarak düşürebilir (21).

OKS'lerin, içeriğindeki östrojen miktarına ve progestin tipi ve miktarına bağlı olarak, sağlıklı kadınlarda glikoz toleransını bozdukları ve insülin düzeylerini yükselttikleri ileri sürülmüştür (25). Siproteron asetat içeren preparatlarla ilgili literatürde değişik sonuçlar bildirilmiştir. Dahlgren ve arkadaşları (14) etinilestradiol/siproteron asetat kombinasyonu ile 6 ay tedavi edilmiş PCOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığında azalma saptamışlardır. Benzer biçimde çalışmamızda da açlık insülin düzeyleri ve HOMAIR skoru etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi ile azalmıştır. Diğer yandan, in-

sülin düzeyleri ve insülin direnci üzerine herhangi bir etki izlenmeyen (21-23, 26, 27) veya karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar saptanan çalışmalar da vardır (15, 28). Etinilestradiol/siproteron asetat tedavisinin glikoz düzeylerine etkileri de literatürdeki çalışmalarda farklı olup, açlık glikoz düzeylerinin değişmediği (14), arttığı ve glikoz toleransında belirgin bozulma olduğu (23) veya açlık glikoz düzeyinde anlamlı düşüş olduğunu bildiren araştırmacılar vardır (27). Çalışmamızda açlık glikoz değerlerinde değişme olmamış, fakat glikoz 1. saat düzeylerinde tedavi sonrası artış izlenmiştir. Bu artış periferik dokular tarafından glikoz uptake'inde bir azalma sonucu gelişmiş olabilir (14). Nitekim insülin 1. saat düzeylerinde de anlamlı olmamakla birlikte yükselme görülmesi bunu desteklemektedir.

Hiperandrojenemi insülin direnci ile korelasyon gösterir. Hiperandrojenizmin insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açtığına dair görüşler vardır (18). Testosteron hepatik insülin klirensini azaltır, kasta ise insüline daha az duyarlı olan hızlı kasılan (fast-twitch) lifleri artırarak kas lif yapısını değiştirir. Dolayısıyla androjenleri azaltan tedaviler insülin duyarlılığını iyileştirecektir (22). Bunun aksine, hiperinsülineminin overde P450c enzim kompleksini uyararak androjen sentezini artırdığı da gösterilmiştir (29). İnsülin/Insülin like growth factor-1 (IGF-1) sistemi LH ile birlikte overde teka-stromal androjen üretimini stimüle ederler (30). Etinilestradiol/siproteron asetat kombinasyonu içeren OKS'ler "Insülin like growth factor-1 binding protein" (IGFBP-1) düzeyini de artırarak dolaşımdaki aktif IGF-1 düzeyini ve böylece 5 α -R uyarımını azaltır (31). Androjen ve IGF-1'de azalma 5 α -R aktivitesini ve böylece DHT konsantrasyonlarını azaltır. Etinilestradiol/siproteron asetat, total testosteron ve DHEAS düzeylerini azalttığı için serum androjenlerindeki bu azalma sayesinde insülin direncinde birlikte bir azalma olabilir. Hiperinsülineminin ayrıca dolaşımdaki SHBG konsantrasyonlarını azaltıcı etkisi vardır (32). Çalışmamızda etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi sonucu serum insülin düzeyleri azalmış olmasına rağmen SHBG düzeyindeki artış yine de anlamlı düzeye ulaşmamıştır.

PCOS'ta total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri artar ve HDL düzeyi azalır (12, 13). Etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi ile serum total kolesterol, LDL, trigliserid ve HDL düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (7, 9, 16). Buna karşın, total kolesterolün değişmediğini (14) veya trigliserid, HDL, ve LDL düzeylerinde belirgin farklılık olmadığını da ileri sürenler vardır (27). Sonuçlarımız etinilestradiol/siproteron asetat içeren oral kontraseptif ilaçların PCOS'ta görülen dislipidemiye düzeltmediğini hatta daha da şiddetlendirdiğini ileri süren yayınlarla aynı yödedir. Oral kontraseptif preparatın yüksek östrojenik aktivitesi muhtemelen lipid metabolizmasındaki olumsuz değişikliklerden sorumludur ve lipidlerde gözlemlenen bu artış siproteron asetatın östrojenin etkilerine karşı koymada zayıf kaldığını göstermektedir (33). Östrojenler lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe ederek HDL ve trigliseridlerin hepatik sentezini uyarır. Tersine progesterinler bu enzimin aktivitesini artırarak HDL'yi azaltır (25). HDL'deki artış ise tedavideki östrojenin dominant etkisine bağlanabilir.

Sonuç olarak, ortalama 6 aylık etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi insülin duyarlılığı üzerine olumlu etkiler göstermiştir. Bu etkiler muhtemelen serum androjen düzeylerinin azalmasına bağlı ortaya çıkmıştır. Etinilestradiol/siproteron asetat tedavisi ile SHBG düzeyleri hafifçe artarken serum lipid konsantrasyonları belirgin olarak yükselmiş ve dislipidemiye eğilim artmıştır. Etinilestradiol/siproteron asetat kombinasyonu içeren OKS'lerin karbonhidrat ve insülin metabolizması üzerine net etkileri belirlenmediği ve mevcut dislipidemiye şiddetlendirdiği bilinmekle birlikte çalışmamızda obez olmayan PCOS'lu hastalarda serum androjen ve insülin düzeyleri ve insülin direnci üzerine olumlu etkiler gözlemledik. Bu nedenle seçilmiş PCOS'lu hastaların tedavisinde etinilestradiol/siproteron asetat içeren OKS'ler tercih edilebilir.

PCOS Current Concepts Treatment&Ovulation Induction International Symposium, September 4-7, 2003, Antalya, Türkiye'de Poster olarak sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 3: 853-61.
2. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject. *Gynecol Endocrinol* 1998;12:277-92.
3. Rittmaster RS. Antiandrogen treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:409-21.
4. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-9.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
6. Prelevic GM, Wurzbürger MI, Balint-Peric L, Puzigaca Z. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1989;3:269-80.
7. Creatas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Lipid profile. Ann N Y Acad Sci* 2000;900:245-52.
8. Prelevic GM, Puzigaca Z, Balint-Peric LA. Effects of an oral contraceptive containing cyproterone acetate (Diane-35) on the symptoms, hormone profile, and ovarian volume of hirsute women with polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:255-62.
9. Falsetti L, Galbignani E. Long-term treatment with the combination ethinylestradiol and cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *Contraception* 1990;42:611-9.
10. Marcondes JA, Wajchenberg BL, Abujamra AG, Luthold WW, Samojlik E, Kirchner MA. Monthly cyproterone acetate in the treatment of hirsute women: clinical and laboratory effects. *Fertil Steril* 1990;53:40-4.
11. Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular disease and androgen excess. *Am J Med* 1995;98:S 27-32.
12. Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang IX. Metabolic approaches to the subclassification of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:329-35.
13. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyanathan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:277-84.
14. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2706-11.
15. Prelevic GM, Wurzbürger ML, Trpkovic D, Balint-Peric L. Effects of a low-dose estrogen-antiandrogen combination (Diane-35) on lipid and carbohydrate metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:157-68.



16. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002;77:919-27.
17. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism and hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
18. Shoupe D, Lobo RA. The influence of androgens on insulin resistance. *Fertil Steril* 1984;41:385-8.
19. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
20. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
21. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:36-42.
22. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN, Sheridan B, Traub AI, Atkinson AB, Bell PM. Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyloestradiol/cyproterone acetate. *Q J Med* 2001;94:31-7.
23. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic over syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3161-8.
24. Murphy AA, Cropp CS, Smith BS, Burkman RT, Zaccar HA. Effect of low dose oral contraceptive on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin in non-hirsute women. *Fertil Steril* 1990;53:35-9.
25. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, Anyaoku V, Devenport M, Wynn V. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990;323:1375-81.
26. Pasquali R, Fabbri R, Venturoli S, Paradisi R, Antenucci D, Melchionda N. Effects of weight loss and antiandrogenic therapy on sex-hormone blood levels and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:139-44.
27. 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.
28. Seed M, Godsland V, Wynn V, Jacobs HS. The effects of cyproterone acetate and ethinyl oestradiol on carbohydrate metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;21:689-99.
29. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decrease in ovarian cytochrome P450c 17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-23.
30. Hernandez ER, Resnick CE, Svoboda ME, Van Wyk JJ, Payne DW, Adashi EY. Somatomedin-C/insulin-like growth factor as an enhancer of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells. *Endocrinology* 1988;122:1603-9.
31. Suikkari AM, Tiitinen A, Stenman UH. Oral contraceptives increase IGFBP-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1991;55:895-9.
32. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1095-7.
33. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:56-60.