

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH INSULIN SENSITIZERS AND ANTIANDROGENS

The traditional therapeutic approach to polycystic ovary syndrome (PCOS) is symptomatic. However, PCOS women often show several metabolic abnormalities, and there is growing evidence that these women may have increased cardiovascular risk and other major medical outcomes later in life. Insulin resistance with associated hyperinsulinemia and androgen excess seem to play a central role in the pathogenesis of PCOS. Consistently, attenuation of insulin resistance may affect the entire spectrum of endocrine, metabolic and reproductive abnormalities of PCOS in many subjects. Furthermore, antiandrogen drugs seem to be not only an effective tool in the symptomatic treatment of PCOS, but also a potential pathogenetic therapy, as suggested by the favourable changes of body composition and metabolic features reported using these drugs in PCOS women.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance. Hyperandrogenism. Insulin sensitizing agents. Antiandrogen drugs. Metformin. Thiazolidinediones. Flutamide.

Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico con sensibilizantes a la insulina y antiandrógenos

P. MOGHETTI

Department of Biomedical and Surgical Sciences. Section of Endocrinology and Metabolism. University of Verona. Verona. Italia.

El enfoque terapéutico tradicional del síndrome del ovario poliquístico (SOP) es de tipo sintomático. Sin embargo, las mujeres con SOP presentan a menudo diversas anomalías metabólicas, y cada vez hay más pruebas de que pueden presentar posteriormente un mayor riesgo cardiovascular y otros problemas médicos importantes. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia asociada y el exceso de andrógenos desempeñan, al parecer, un papel central en la patogenia del SOP. En muchas pacientes, la atenuación de la resistencia a la insulina puede influir en todo el espectro de anomalías endocrinas, metabólicas y reproductoras del SOP. Además, los fármacos antiandrogénicos no sólo constituyen, al parecer, un elemento eficaz en el tratamiento sintomático del SOP, sino también un posible tratamiento patogénico, como lo sugieren los cambios favorables que se producen en la composición corporal y en las características metabólicas de las mujeres con SOP que los utilizan.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico. Resistencia a la insulina. Hiperandrogenismo. Agentes sensibilizantes a la insulina. Fármacos antiandrogénicos. Metformina. Tiazolidinadionas. Flutamida.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un trastorno frecuente, de tipo heterogéneo, que afecta al menos al 5-6% de mujeres en edad procreativa¹⁻³. Se caracteriza principalmente por hiperandrogenismo, oligoanovulación crónica y estructura micropoliquística del ovario⁴. El aumento de las concentraciones séricas de hormona luteinizante (LH), la obesidad y la resistencia a la insulina, con la hiperinsulinemia y las anomalías metabólicas consiguientes, son otras características adicionales frecuentes del SOP, aunque ninguna de ellas es universal⁴. La patogenia del SOP todavía se desconoce en gran medida, aunque probablemente sea heterogénea y multifactorial.

Aunque no se conoce cuál es la causa primaria del SOP, al parecer las principales características de estas mujeres, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina, desempeñan un papel patogénico importante^{5,6}. Debe subrayarse la existencia de pruebas de un círculo vicioso entre estos factores, que actúa para perpetuar el SOP, sea cual sea su origen (fig. 1).

Correspondencia: Prof. P. Moghetti.
Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo.
Ospedale Maggiore. I-37126 Verona. Italia.
Correo electrónico: moghetti@iol.it

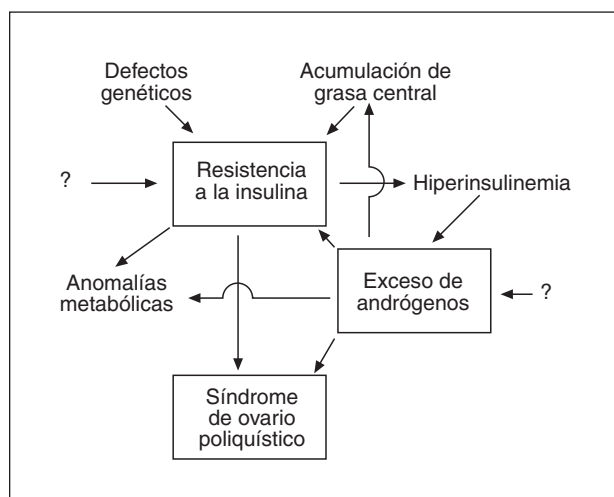


Fig. 1. Mecanismos patogénicos hipotéticos del síndrome del ovario poliquístico, objetivos potenciales de los tratamientos.

En el momento actual, la asistencia médica de estas mujeres es habitualmente sintomática, dirigida a controlar los problemas cosméticos, la disfunción menstrual y la infertilidad. Sin embargo, existen pruebas manifiestas de que el SOP abarca una amplia gama de consecuencias médicas importantes, en particular un posible aumento de los riesgos cardiovasculares en edades posteriores^{7,8}. Esta hipótesis viene apoyada por la presencia frecuente de resistencia a la insulina y de múltiples alteraciones metabólicas en las mujeres con SOP, sobre todo en las obesas^{5,9,10}.

En años recientes, la evidencia de que el SOP puede tener consecuencias médicas considerables ha sugerido la necesidad de desarrollar tratamientos no sólo para controlar los síntomas, sino también para tratar los posibles mecanismos causales. Desde este punto de vista, dado que los principales candidatos patogénicos son la resistencia a la insulina y el exceso de andrógenos, estas características también están recibiendo una atención creciente desde el punto de vista terapéutico. En el presente artículo se revisa la literatura médica sobre estos nuevos enfoques terapéuticos del SOP.

SENSIBILIZANTES INSULÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Diversos datos apoyan la hipótesis de que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia asociada desempeñan un papel patogénico en el SOP. La insulina actúa sobre la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, estimula la síntesis de andrógenos^{11,12} y reduce además la síntesis hepática de la globulina sérica fijadora de las hormonas sexuales, lo que incrementa la biodisponibilidad de la testosterona¹³. Todas estas acciones pueden aumentar los valores de andrógenos libres. Al parecer, la insulina también posee acción sobre la hipófisis, con aumento de la secreción de LH¹⁴. Así, diversos efectos de la insulina pueden contribuir al exceso de andrógenos en las mujeres con SOP. En concordancia con ello, en estudios donde el tratamiento redujo los valores de insulina, disminuyeron también los valores de andrógenos, con independencia del modo como se obtuvo la reducción

TABLA 1. Procedimientos experimentales con los que se logró reducir la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia en las mujeres con síndrome del ovario poliquístico

Dieta hipocalórica
Programas de ejercicio físico
Fármacos antiobesidad (sibutramina, orlistat)
Cirugía bariátrica
Inhibidores de la secreción de insulina (somatostatina, diazóxido)
Antagonistas de los opiáceos
Sensibilizadores a la insulina (metformina, tiazolidinadonas, D-quiro-inositol)
Inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbosa)

de la insulina (tabla 1). Esta observación prestó un gran apoyo a la hipótesis de que la hiperinsulinemia desempeña, *per se*, un papel patogénico fundamental en el hiperandrogenismo, y sugirió un nuevo enfoque terapéutico para este proceso.

En los primeros estudios a corto plazo en que se indagó esta hipótesis, la disminución de las concentraciones de insulina se obtuvo por acción directa en las células beta con diazóxido¹⁵ o somatostatina¹⁶. Estos fármacos disminuyeron los andrógenos séricos en pacientes con SOP. Recientemente, en un ensayo más prolongado con derivados de la somatostatina de acción retardada, se observó también una recuperación de los ciclos ovulatorios y una notable disminución de las puntuaciones de hirsutismo en estas mujeres¹⁷. Sin embargo, este enfoque no es fácilmente aplicable en la práctica clínica, debido a los efectos metabólicos adversos que se producen al inhibirse la secreción de insulina.

En diversos estudios se observó que disminuían los andrógenos séricos y las anomalías reproductoras después de una dieta baja en calorías en mujeres con SOP obesas^{18,19}. Estos efectos son atribuibles probablemente a la disminución de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia, a consecuencia de la pérdida de peso. Esta estrategia posee una gran importancia práctica en el tratamiento del SOP, teniendo en cuenta, además, que es aconsejable un estilo de vida más sano en muchas de estas mujeres⁹. Sin embargo, es bien sabido que, en los sujetos obesos, resulta muy difícil lograr una continuidad a largo plazo del régimen hipocalórico. Además, muchas mujeres con SOP no son obesas y no pueden tratarse mediante el adelgazamiento.

Estas observaciones indujeron a investigar con agentes sensibilizantes a la insulina, como la metformina o las tiazolidinadonas, autorizadas para el tratamiento de la diabetes de tipo 2, en las mujeres con SOP. Estos fármacos mejoran la sensibilidad a la insulina por diferentes mecanismos, sólo parcialmente identificados, con la consiguiente disminución de las concentraciones plasmáticas de insulina²⁰. Desde 1994, en diversos estudios se ha investigado la eficacia de este método en las mujeres con SOP, y se ha observado que disminuye el espectro global de anomalías endocrinas, metabólicas y reproductoras de las pacientes. Sin embargo, los datos obtenidos en estos estudios, la mayoría realizados con metformina, sugieren que la sensibilización a la insulina no influye por igual en todas las características clínicas del SOP. En la tabla 2 se resumen los resultados del tratamiento de estas diferentes características con metformina.

La disminución de los andrógenos séricos se ha observado a menudo con la metformina o las tiazolidinadonas²¹. Por otra parte, en estos estudios se han hallado incrementos ocasionales de la globulina transportadora de las hormonas sexuales (SHBG).

TABLA 2. Eficacia del tratamiento con metformina en las diferentes características clínicas del síndrome del ovario poliquístico (SOP)

Características del SOP	Eficacia
Resistencia a la insulina	+
Dislipemia	+
Obesidad	+/-
Hiperandrogenemia	+
Hirsutismo	+
Acné	?
Anomalías menstruales	++
Anovulación	++
Riesgo de abortos	+?
Riesgo cardiovascular	+?
Riesgo de carcinoma endometrial	+?

Como hecho de interés, en trabajos preliminares se informó sobre una mejoría inesperada de los trastornos reproductivos²². Nestler et al²³, en un estudio controlado a corto plazo, mostraron que las tasas de ovulación inducidas con clomifeno eran significativamente más elevadas en las mujeres con SOP obesas si recibían metformina previamente. En este estudio se observó, además, que dicho aumento se producía en el primer mes de tratamiento, antes de administrar clomifeno, lo que sugiere que podría haber una regresión temprana de las anomalías reproductoras con metformina sola. En ensayos posteriores controlados a largo plazo, se observó uniformemente la eficacia mantenida de este método sobre las anomalías reproductoras en las mujeres con SOP²⁴. En un reciente metaanálisis de la Biblioteca Cochrane, se concluyó que debe considerarse a la metformina como un agente de primera línea para el tratamiento de la anovulación en las mujeres con SOP, con independencia del beneficio esperado en los parámetros metabólicos²¹.

Azziz et al²⁵ comunicaron unos resultados similares en un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, donde se compararon los efectos de 3 dosis diferentes de troglitazona en una amplia muestra de mujeres obesas con SOP. En las pacientes que recibieron la dosis más elevada del fármaco activo, la tasa media de ovulación fue el doble que en el grupo placebo. Además, el 57% de las mujeres que recibieron la dosis más elevada ovuló en más del 50% de las ocasiones, en comparación con el 12% en el grupo de control.

La troglitazona se retiró de la venta posteriormente por toxicidad hepática idiosincrásica, ocasionalmente grave. Sin embargo, otros fármacos del grupo de la tiazolidinadiona (pioglitazona y rosiglitazona) se han autorizado recientemente para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Hasta el momento actual, se dispone de datos uniformes, aunque limitados, de la eficacia de estos fármacos en las mujeres con SOP. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las glitazonas son fármacos potencialmente teratogénicos y, por tanto, no pueden considerarse como una estrategia idónea en la práctica clínica para mejorar la anovulación.

Como hecho de interés, datos recientes han mostrado que la eficacia de la metformina sobre las anomalías reproductoras puede aumentar al paso del tiempo. En un estudio de Palomba et al²⁶, donde se compararon monoterapias con citrato de clomifeno y metformina durante 6 meses, en una muestra de mujeres con SOP no obesas, la tasa de ovulación fue mayor en el grupo del clomifeno durante el primer mes de tratamiento (el 83 frente al 42%), pero el resultado fue mejor con metformina al cabo de 6 meses (el 48 frente

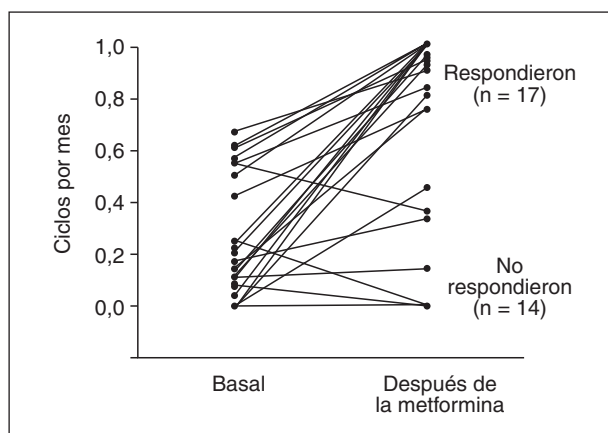


Fig. 2. Cambios en la frecuencia menstrual (ciclos por mes) en distintas mujeres con síndrome del ovario poliquístico que recibieron tratamiento con metformina. Adaptada de Moggetti et al²⁴.

al 85%, respectivamente). Hallazgos similares se han observado al examinar la tasa de embarazos, pues su número total fue significativamente mayor en el grupo de la metformina.

Debe tenerse en cuenta que hay pacientes que responden a la metformina y otras que no responden. Nosotros hemos valorado la eficacia de la metformina en un estudio de 6 meses, doble ciego y controlado con placebo, seguido de un estudio abierto de observación a largo plazo, en 32 mujeres con SOP anovuladoras, con un índice de masa corporal (IMC) aproximado de 30 kg/m², durante períodos de hasta 26 meses (media, 11 meses). En este estudio, observamos que el tratamiento con metformina mejoraba las anomalías menstruales en cerca del 55% de las pacientes, independientemente de los cambios en el peso corporal (fig. 2)²⁴. Como hecho importante, aproximadamente el 80% de los ciclos fueron ovulatorios en estas mujeres. En cambio, no se observaron cambios en el 45% restante de pacientes.

En nuestro estudio, el análisis de regresión logística con variables múltiples mostró que los valores séricos de androstendiona, con una *odds ratio* (OR) ajustada de 0,65 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,47-0,92), la frecuencia basal de las menstruaciones, con una OR de 1,60 (IC del 95%, 1,00-2,66), y el valor plasmático de insulina en ayunas, con OR de 1,15 (IC del 95%, 1,01-1,32), fueron factores basales independientes para predecir la eficacia de la metformina. En otros términos, en la muestra de mujeres con SOP de raza blanca y con sobrepeso, se observó que los bajos valores séricos de androstendiona, la menor intensidad de las anomalías menstruales y los valores plasmáticos de insulina más elevados predecían la eficacia del tratamiento. Tiene interés señalar que el 75% de las mujeres que respondieron al tratamiento presentaban sobrepeso u obesidad, frente al 18% tan sólo en las pacientes delgadas. Por otra parte, en otros estudios donde se utilizó metformina o glitazonas, en mujeres más obesas y más hiperinsulinémicas, se ha observado que las pacientes que no respondían al tratamiento presentaban unos valores de IMC e insulina más elevados que las pacientes que respondían^{25,27}. En conjunto, estos hallazgos sugieren que cuando la obesidad y la resistencia a la insulina son importantes, el tratamiento con sensibilizantes a la insulina tiene unas probabilidades limitadas de mejorar las características clínicas del SOP. Desde este punto de vista, podemos especular que

una intervención más temprana podría ser beneficiosa para estas mujeres.

Al parecer, el efecto favorable de la metformina en las anomalías reproductoras del SOP no está limitado a las mayores tasas de ovulación y de embarazos, ya sea de manera espontánea o inducida por el clomifeno. Algunos datos uniformes sugieren que estas mujeres también responden mejor a los procedimientos de fertilización *in vitro*. Además, otros datos señalan que el tratamiento con metformina, administrada durante el embarazo, puede reducir el riesgo de aborto en las mujeres con SOP^{28,29}. Sin embargo, esta interesante hipótesis precisa ulteriores investigaciones.

Sólo se dispone de datos limitados acerca de los efectos de los agentes sensibilizantes a la insulina sobre el crecimiento del pelo terminal. En algunos estudios se ha observado una disminución estadísticamente significativa del hirsutismo en las mujeres con SOP. Sin embargo, las mejorías halladas son de escasa cuantía y clínicamente insatisfactorias. Azziz et al²⁵, en el ensayo controlado antes mencionado con troglitazona, observaron que la puntuación del hirsutismo disminuía significativamente en las mujeres que recibían la dosis más elevada del fármaco, 600 mg/día. Sin embargo, al cabo de 10 meses de tratamiento, la disminución era sólo del 17% en relación con los valores previos. Se obtuvieron resultados similares en estudios a pequeña escala con metformina³⁰. Estos hallazgos son parecidos a los obtenidos en pacientes hirsutas con hiperplasia suprarrenal congénita, donde la supresión de los andrógenos suprarrenales con glucocorticoides tiene una eficacia limitada sobre el hirsutismo ya establecido³¹. En estas mujeres, el tratamiento con fármacos antiandrogénicos es necesario para disminuir sustancialmente el hirsutismo; a continuación, la supresión androgénica es suficiente para el mantenimiento clínico. Estas observaciones también son compatibles con el hallazgo de que la disminución de los valores séricos de andrógenos libres, lograda con anticonceptivos orales, apenas es eficaz en el tratamiento del hirsutismo, mientras que estos fármacos pueden ser útiles para mantener los resultados obtenidos con los antiandrogénicos.

Las anomalías metabólicas constituyen un hallazgo frecuente en las mujeres con SOP, especialmente en las obesas⁹. Desde este punto de vista, los sensibilizantes a la insulina son un elemento obvio para contrarrestar estas alteraciones. Sin embargo, las mejorías metabólicas observadas en estas mujeres después del tratamiento con metformina o glitazonas fueron de escasa cuantía²¹. En particular, la reducción media de los valores plasmáticos de insulina, en estudios controlados de tratamiento con metformina, fue sólo del 5%²¹. Además, en mujeres con SOP afectas del síndrome metabólico, la metformina sólo atenuó parcialmente estas alteraciones³². De modo similar, los valores de insulina sólo se redujeron parcialmente en estas pacientes, y las anomalías del perfil lipídico sólo disminuyeron ligeramente después del tratamiento con troglitazona^{25,33}. Por otra parte, en diversos estudios recientes se han observado efectos beneficiosos con metformina y glitazonas en las anomalías endoteliales y vasculares de las mujeres con SOP³⁴⁻³⁷, lo cual sugiere que estos fármacos pueden ser útiles para combatir el posible aumento del riesgo cardiovascular asociado a las anomalías metabólicas del SOP.

Algunos autores han atribuido los efectos de la metformina a la pérdida de peso, un hallazgo frecuente en las pacientes tratadas con este fármaco. En un estudio doble ciego, para comparar los efectos de una dieta hipocalórica frente a la dieta + metformina, Crave et al³⁸ no observaron efecto

adicional alguno del fármaco, en comparación con la dieta sola, en los andrógenos séricos en mujeres obesas hirsutas. Sin embargo, este estudio no se diseñó específicamente para incorporar a mujeres con SOP, y la mayoría eran pacientes con menstruaciones regulares, lo que dificulta extraer cualquier conclusión. En cambio, Pasquali et al³⁹ informaron de que la eficacia de una dieta hipocalórica sobre los andrógenos séricos y las anomalías reproductoras de mujeres con SOP, aumentaba significativamente al combinarla con metformina. Además, algunos estudios muestran que la metformina es también eficaz en mujeres con SOP no obesas^{26,40,41}, lo cual confirma indirectamente que los efectos de este fármaco no dependen exclusivamente de la posible pérdida de peso.

En los estudios publicados en mujeres adultas con SOP se han utilizado generalmente 1.500-1.700 mg/día de metformina. En el momento actual, se desconoce si unas dosis más elevadas podrían ser más eficaces en estas pacientes. Nestler informó sobre una experiencia aislada con mayor respuesta a la dosis de 2.000 mg/día en mujeres que no respondían a dosis más bajas⁴². Por otra parte, Harborne et al⁴³ no hallaron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento entre las mujeres que recibieron 1.500 o 2.550 mg/día. Debe recordarse que los efectos secundarios son más frecuentes al utilizar dosis altas.

A menudo se observan efectos secundarios leves y transitorios (dolor abdominal, diarrea y náuseas) en las mujeres tratadas con metformina. Estos trastornos raras veces obligan a suspender el tratamiento. Sin embargo, para minimizarlos, debe iniciarse la metformina a dosis bajas e ir aumentándolas gradualmente en el plazo de unas semanas.

ANTIANDRÓGENOS EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El exceso de andrógenos es responsable de muchas características fenotípicas del SOP, como el hirsutismo y el acné. A consecuencia de ello, los fármacos que inhiben la producción o la acción de los andrógenos se utilizan frecuentemente para el tratamiento sintomático de estas pacientes. Los anticonceptivos orales se emplean profusamente con este fin, aunque su eficacia es limitada en el hirsutismo ya establecido⁴⁴. El método terapéutico más eficaz para atenuar las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos es el empleo de fármacos antiandrogénicos, habitualmente en asociación con anticonceptivos orales no androgénicos⁴⁴.

Diversos fármacos pueden inhibir la unión de la testosterona a su receptor en las células diana de los andrógenos⁴⁵. La espironolactona y el acetato de ciproterona son los que se utilizan más a menudo en las mujeres con hirsutismo. Estos compuestos no son antiandrógenos puros, ya que interactúan con otros receptores de esteroides. En algunos países puede disponerse de anticonceptivos orales con acetato de ciproterona, que tiene propiedades antiandrogénicas y progestínicas. Por otra parte, la flutamida y la bicalutamida son antiandrógenos puros, pero se dispone de escasa experiencia de su uso en mujeres hiperandrogénicas, en particular con el segundo fármaco, que además es muy caro. La finasterida es otro fármaco que se utiliza en el tratamiento del hirsutismo. No es estrictamente un antiandrógeno, pues no bloquea el receptor de los andrógenos, sino que se trata de un inhibidor competitivo de 5- α reductasa, la enzima responsable de la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, más activa.

En el momento actual se desconoce cuáles son los antiandrógenos más eficaces en el tratamiento del hirsutismo. A este respecto, en algunos estudios se ha observado que la flutamida podría ser más eficaz que otros fármacos. Sin embargo, en otros estudios se han hallado resultados similares con flutamida, espironolactona y finasterida⁴⁶.

Los efectos secundarios más frecuentes del acetato de ciproterona, usualmente leves, consisten en alteraciones metabólicas, aumento de peso, edemas, pérdida de la libido, modificaciones del estado de ánimo y cefaleas. Por otra parte, la polimenorrea, el aumento de la diuresis, el dolor mamario a la presión y las molestias abdominales son efectos secundarios frecuentes de la espironolactona, en particular con las dosis elevadas y sobre todo en la primera fase del tratamiento. Estos efectos suelen ser también leves. La flutamida se tolera generalmente bien. Sin embargo, la toxicidad hepática es un efecto adverso potencialmente grave, aunque poco común, con este fármaco, también después de varios meses de tratamiento⁴⁷. La finasterida se tolera muy bien. Sólo se ha descrito ocasionalmente una reducción de la libido en mujeres tratadas con este fármaco. Debe recordarse que el uso de todos los antiandrógenos obliga a evitar el embarazo, dado el riesgo potencial de feminización de los fetos varones.

El potencial interés del uso de fármacos antiandrógenos en el SOP no está limitado al tratamiento del hirsutismo y el acné. Muchas observaciones sugieren que los andrógenos pueden desempeñar un papel patogénico en el SOP. A este respecto, el exceso de andrógenos en la mujer, sea cual sea su causa, puede producir una anovulación crónica y la estructura micropoliquística típica de los ovarios^{48,49}. Además, los datos en modelos animales han mostrado que la exposición prenatal a los andrógenos puede producir unos cambios en la secreción de LH y en la estructura ovárica, cambios que son semejantes a los que se observan en las mujeres con SOP⁵⁰. Estudios recientes sugieren que los andrógenos pueden ser responsables de una pérdida del control apoptótico en el crecimiento del folículo ovárico⁵¹. Este fenómeno podría explicar el crecimiento de múltiples folículos de pequeño tamaño en los ovarios de las mujeres con SOP. Además, estas hormonas pueden bloquear la progresión madurativa del folículo ovárico hasta el estadio ovulatorio, al causar unas ligeras anomalías en la secreción de gonadotropinas. Según esta hipótesis, la administración del antiandrógeno flutamida podría corregir la sensibilidad anormal del generador de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) frente a los efectos inhibidores de los estrógenos y la progesterona, característica que presentan las mujeres con SOP⁵².

El exceso de andrógenos podría desempeñar también un papel en la patogenia de la resistencia a la insulina, que se considera a su vez como un mecanismo patogénico principal en el SOP. De hecho, la administración de andrógenos podría alterar la acción de la insulina, tanto en el ser humano como en el animal^{53,54}. Además, nosotros hemos observado que, en las mujeres hiperandrogénicas delgadas, se corregía parcialmente la resistencia a la insulina al administrar fármacos que disminuyen el nivel o la acción de los andrógenos⁵⁵, aunque existen todavía controversias en torno a este tema. Finalmente, los andrógenos desempeñan probablemente un papel en la patogenia de la típica acumulación central de grasa en estas mujeres⁵⁶. En otros procesos, este hallazgo se ha asociado con un trastorno de la sensibilidad a la insulina, y algunos datos sugieren que la acumulación de grasa en el tronco podría desempeñar también un papel fundamental en la patogenia de la resistencia a la insulina en las mujeres con SOP. De acuerdo con ello, la pérdida de grasa central inducida por una dieta hipocalórica

se asoció con la recuperación de la sensibilidad a la insulina en estas mujeres⁵⁷. Como hecho de interés, en algunos estudios se ha descrito una disminución de la grasa del tronco también en las mujeres con SOP que reciben flutamida^{58,59}.

Diamanti-Kandarakis et al⁶⁰, y posteriormente otros autores^{59,61}, también han observado unos cambios favorables del perfil lipídico en estas mujeres al recibir fármacos antiandrógenos, lo que corrobora el papel de los andrógenos en las anomalías metabólicas de las mujeres con SOP. En conjunto, estos datos sugieren que, cualquiera que sea el mecanismo, el exceso de andrógenos puede desempeñar un papel patogénico en el SOP. Si ello es así, los fármacos antiandrógenos podrían constituir un método potencialmente eficaz en el tratamiento del SOP. A este respecto, en algunos estudios no controlados y a pequeña escala se ha observado también que se recuperaba la ovulación después de administrar flutamida a mujeres con SOP^{62,63}. Sin embargo, en otros estudios no se han confirmado estos resultados⁶¹. Así, es necesario realizar nuevas investigaciones para establecer si los antiandrógenos pueden corregir las anomalías reproductoras en las mujeres con SOP. Sin embargo, debe recordarse que el tratamiento con antiandrógenos obliga a evitar el embarazo, y ello limita la posibilidad de utilizar este método en la práctica clínica para corregir la anovulación.

CONCLUSIONES

La patogenia del SOP sigue siendo en gran parte desconocida, lo que dificulta establecer un tratamiento apropiado. Sin embargo, el aumento de los valores plasmáticos de insulina y el exceso de andrógenos desempeñan al parecer un papel central en los mecanismos subyacentes del síndrome. Además, estas alteraciones pueden agravarse recíprocamente, lo que genera círculos viciosos con empeoramiento progresivo de las características clínicas. Si ello es así, sólo el tratamiento de estas alteraciones puede evitar que el proceso se haga potencialmente irreversible.

Dado que la disminución de la resistencia a la insulina puede influir en todo el espectro de anomalías endocrinas, metabólicas y reproductoras en una gran parte de estas mujeres, debe considerarse que la mejoría de la sensibilidad a la insulina es un punto crucial en el enfoque terapéutico del SOP. A este respecto, una dieta hipocalórica debe ser la primera elección en las pacientes obesas. Los agentes sensibilizantes a la insulina pueden ser otro elemento terapéutico en muchas de estas mujeres, cuya cooperación con la dieta es con frecuencia escasa.

Los fármacos antiandrógenos, que generalmente se administran junto a bajas dosis de anticonceptivos orales, podrían ser la alternativa a considerar en estas pacientes, sobre todo en las que no presentan resistencia a la insulina o no responden a los sensibilizantes a la insulina. Sin embargo, el uso de antiandrógenos con fines no sintomáticos en estas pacientes debe considerarse aún como de tipo experimental.

Dadas las pruebas de que existe un círculo vicioso entre la hiperinsulinemia y el exceso de andrógenos en el SOP, círculo que al parecer tiene gran relevancia en la patogenia del síndrome, debemos considerar también los tratamientos combinados con sensibilizantes a la insulina y antiandrógenos, para romper este círculo desfavorable. Los resultados de estudios preliminares donde se han valorado los efectos de estos tratamientos combinados son interesantes^{58,59}. Sin embargo, esta hipótesis precisa también ulteriores investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-11.
3. Asuncion M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Ávila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;5:2434-8.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25; Hum Reprod. 2004;19:41-7.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
6. Moggetti P, Castello R. New routes in the polycystic ovary syndrome labyrinth: a way out? *J Endocrinol Invest.* 1998;21:648-55.
7. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132:989-93.
8. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-12.
9. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:270-80.
10. Zanolini ME, Tosi F, Zoppini G, et al. Clustering of cardiovascular risk factors associated with the insulin resistance syndrome: assessment by principal component analysis in young hyperandrogenic women. *Diabetes Care.* 2006;29:372-8.
11. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kristner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:904-10.
12. Moggetti P, Castello R, Negri C, et al. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:881-6.
13. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-9.
14. Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SCC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981;108:1441-9.
15. Nestler JE, Barlasini CO, Matt DW, et al. 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.
16. Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Nesic JS. Inhibitory effect of sandostatin on luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990;336:900-3.
17. Gambineri A, Patton L, De lasio R, et al. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3854-62.
18. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:173-9.
19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105-11.
20. Murphy E, Nolan JJ. Insulin sensitizer drugs. *Exp Opin Invest Drugs.* 2000;9:1347-61.
21. Lord J, Flight I, Norman R. Insulin sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003053.
22. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43:647-54.
23. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-80.
24. Moggetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:139-46.
25. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-32.
26. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4068-74.
27. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:569-74.
28. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:45-52.
29. Jakubowicz DJ, Iurno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-9.
30. Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-21.
31. Spritzer P, Bilaud L, Thalabard JC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:642-6.
32. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003;52:908-15.
33. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshtian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5137-44.
34. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4666-73.
35. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, et al. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:576-80.
36. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4649-54.
37. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6072-6.
38. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnard N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2057-62.
39. Pasquali R, Gambineri D, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2767-74.
40. Jakubowicz DJ, Nestler JE. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4075-9.
41. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iurno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82:893-902.
42. Nestler JE. Metformin and the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1430.
43. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4593-8.
44. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2559-63.
45. Moggetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. En: Giudice LC, Legro RS, Azziz R, editors. Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. Eastbourne: Elsevier; 2006. p. 221-34.
46. Moggetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89-94.
47. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993;118:860-4.
48. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Donelson AJ, Coleman SA. A testosterone-secreting, gonadotropin-responsive pure thecoma and polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:845-53.
49. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:418-23.
50. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, Kenmitz JW, Goy RW. The prenatally androgenized female rhesus monkey as a model for PCOS. En: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 369-82.
51. Homburg R, Amsterdam A. Polycystic ovary syndrome. Loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? *J Endocrinol Invest.* 1998;21:552-7.
52. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovary syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-re-

- leasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4047-52.
53. Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H, et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:265-71.
54. Holmang A, Svedberg J, Jennische E, Bjorntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. *Am J Physiol.* 1990;259:E555-60.
55. Moggetti F, Tosi R, Castello R, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by anti-androgen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:952-60.
56. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006;85:1319-40.
57. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2586-93.
58. Ibáñez L, Valls C, Cabre S, De Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4716-20.
59. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of metformin and flutamide administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004;60:241-9.
60. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2699-705.
61. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3251-5.
62. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:99-102.
63. Falasca P, Poggi M, Stigliano A, Monti S, Sciarra F, Toscano V. Flutamide effects on hirsutism, acne, menstrual cyclicity and ovulation restoration. Proc. 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Denver; 2001, abst. P2-462.

Resistencia a la insulina y síndrome del ovario poliquístico (SOP)

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO CON SENSIBILIZANTES A LA INSULINA Y ANTIANDRÓGENOS

El enfoque tradicional del síndrome del ovario poliquístico (SOP) es de tipo sintomático. Sin embargo, las mujeres con SOP presentan a menudo diversas anomalías metabólicas, y cada vez hay más pruebas de que pueden presentar posteriormente un mayor riesgo cardiovascular y otros problemas médicos importantes. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia asociada y el exceso de andrógenos desempeñan, al parecer, un papel central en la patogenia del SOP. En muchas pacientes, la atenuación de la resistencia a la insulina puede influir en todo el espectro de anomalías endocrinas, metabólicas y reproductoras del SOP. Además, los fármacos antiandrogénicos no sólo constituyen, al parecer, un elemento eficaz en el tratamiento sintomático del SOP, sino también un posible tratamiento patogénico, como lo sugieren los cambios favorables que se producen en la composición corporal y en las características metabólicas de las mujeres con SOP que los utilizan.

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico. Resistencia a la insulina. Hiperandrogenismo. Agentes sensibilizantes a la insulina. Fármacos antiandrogénicos. Metformina. Tiazolidinadionas. Flutamida.

Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin sensitizers and antiandrogens

P. MOGHETTI

*Department of Biomedical and Surgical Sciences.
Section of Endocrinology and Metabolism.
University of Verona. Verona. Italy.*

The traditional therapeutic approach to polycystic ovary syndrome (PCOS) is symptomatic. However, PCOS women often show several metabolic abnormalities, and there is growing evidence that these women may have increased cardiovascular risk and other major medical outcomes later in life. Insulin resistance with associated hyperinsulinemia and androgen excess seem to play a central role in the pathogenesis of PCOS. Consistently, attenuation of insulin resistance may affect the entire spectrum of endocrine, metabolic and reproductive abnormalities of PCOS in many subjects. Furthermore, antiandrogen drugs seem to be not only an effective tool in the symptomatic treatment of PCOS, but also a potential pathogenetic therapy, as suggested by the favourable changes of body composition and metabolic features reported using these drugs in PCOS women.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance. Hyperandrogenism. Insulin sensitizing agents. Antiandrogen drugs. Metformin. Thiazolidinediones. Flutamide.

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common and heterogeneous disorder, affecting at least 5-6% women of childbearing potential¹⁻³. It is characterized primarily by hyperandrogenism, chronic oligo-anovulation and micropolycystic structure of the ovary⁴. Increased serum LH, obesity and insulin resistance, with consequent hyperinsulinemia and associated metabolic abnormalities, are additional common features of PCOS, though none of these characteristics is universal⁴. The pathogenesis of PCOS is still largely unknown and probably heterogeneous and multifactorial.

Although the primary cause of PCOS is still unknown, two main characteristics of these women, hyperandrogenism and insulin resistance, seem to play a major pathogenetic role⁵⁻⁶. Remarkably, there is evidence that a vicious circle between these factors occurs, that maintains PCOS whatever its origin is (fig. 1).

At present medical care of these subjects is customarily symptomatic, aimed to control cosmetic concerns, menstrual dysfunction, and infertility. Nevertheless, there is strong evidence that PCOS also involves a wide range of major medical outcomes, in particular a potential increase in the risk of cardiovascular events later in life^{7,8}. This hypothesis is sup-

Correspondence: Prof. P. Moghetti.
Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo. Ospedale Maggiore. I-37126 Verona, Italy.
E-mail: moghetti@iol.it

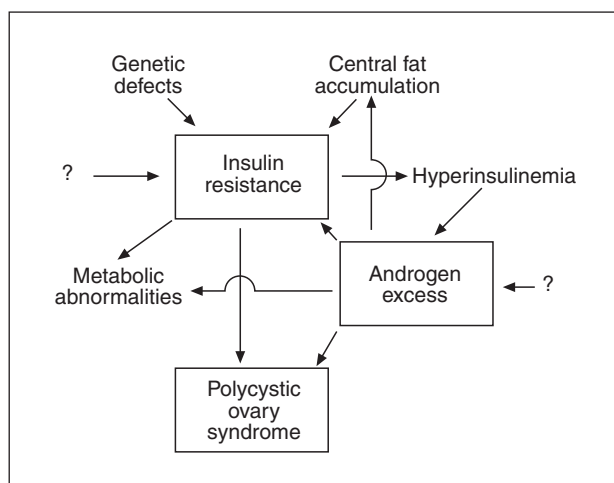


Fig. 1. Hypothesized pathogenetic mechanisms of polycystic ovary syndrome, potential targets of treatments.

ported by the frequent presence, in PCOS women, of insulin resistance and multiple metabolic alterations, particularly in obese subjects^{5,9,10}.

In recent years, evidence that PCOS may have a major medical impact has suggested that treatments should be developed not only to control symptoms, but also to treat potential causative mechanisms. From this point of view, as the main candidate pathogenetic mechanisms of PCOS are insulin resistance and androgen excess, these features have been receiving growing attention also from a therapeutic point of view. This article will review the literature concerning these novel therapeutic approaches to PCOS.

INSULIN SENSITIZERS IN THE TREATMENT OF PCOS.

Several data support the hypothesis that insulin resistance and associated hyperinsulinemia play a pathogenetic role in PCOS. Insulin affects ovarian and adrenal steroidogenesis, stimulating androgen synthesis^{11,12}, and also reduces serum sex hormone-binding globulin synthesis in the liver, increasing bioavailable testosterone¹³. All these actions may increase free androgen levels. Insulin seems to have effects at the pituitary level as well, increasing LH secretion¹⁴. Several effects of insulin may thus contribute to androgen excess in PCOS women. Consistently, in studies where insulin levels were reduced by treatment, serum androgens were lowered as well, irrespective of how reduction of insulin was obtained (table 1). This observation strongly supported the hypothesis that hyperinsulinemia per se plays a fundamental pathogenetic role in hyperandrogenism and suggested a new therapeutic approach to this condition.

In the first short-term in vivo studies which explored this hypothesis, reduction of insulin levels was obtained by acting directly at the beta cell level with diazoxide¹⁵ or somatostatin¹⁶. These drugs resulted in reductions of serum androgens in PCOS subjects. Recently, a more prolonged trial using long-acting somatostatin derivatives showed also a restoration of ovulatory cycles and a striking reduction of hirsutism scores in these subjects¹⁷. However, this approach is not easily applicable in clinical practice, due to the adverse metabolic effects of inhibition of insulin secretion.

TABLE 1. Experimental procedures that showed concurrent reductions of hyperinsulinemia and hyperandrogenemia in PCOS women

Low calories diet
Physical exercise programs
Antiobesity drugs (sibutramine, orlistat)
Bariatric surgery
Insulin secretion inhibitors (somatostatin, diazoxide)
Opioid antagonists
Insulin sensitizers (metformin, thiazolidinediones, D-chiro-inositol)
Alpha-glycosidase inhibitors (acarbose)

Several studies showed reduced serum androgens and attenuated reproductive abnormalities after low calorie diet in obese PCOS women^{18,19}. These effects are likely attributable to weight loss-induced attenuation of insulin resistance and reduction of hyperinsulinemia. This strategy is of great practical relevance in the treatment of PCOS, also considering that a healthier life-style is advisable in many of these women⁹. However, it is well known that in obese subjects it is very difficult to obtain long-term adherence to a low calorie diet program. Moreover, many PCOS women are not obese and cannot be treated by weight loss.

These observations suggested to test insulin sensitizing agents, such as metformin or thiazolidinediones — approved for treatment of type 2 diabetes — in PCOS women. These drugs improve insulin sensitivity by different and only partly identified mechanisms, determining a consequent reduction in plasma insulin levels²⁰. Since 1994, a number of studies have investigated the efficacy of this procedure in PCOS women, showing an attenuation of the whole spectrum of endocrine, metabolic and reproductive abnormalities of these subjects. However, data obtained in these studies — mostly carried out using metformin — suggest that insulin sensitization does not affect to a similar extent all clinical features of PCOS. Table 2 summarizes the results of metformin treatment on these different features.

Reduction of serum androgens was frequently reported after either metformin or thiazolidinediones²¹. On the other hand, SHBG increases were occasionally reported in these studies.

Interestingly, unexpected improvements of reproductive features were soon reported in preliminary papers²². Nestler et al, in a short-term controlled study, showed that clomiphene-induced ovulatory rates were significantly higher in obese PCOS women if they were previously given metformin therapy²³. In this study, a significant increase in ovulation rates was also found during the first month of treatment, before clomiphene addition, suggesting early reversal of reproductive abnormalities with metformin alone. Subsequent long-term, controlled trials consistently reported sustained efficacy of this approach on the reproductive abnormalities of PCOS subjects²⁴. A recent meta-analysis by Cochrane concluded that metformin should be considered a first line agent for treatment of anovulation in women with PCOS, independent of the expected benefit on metabolic parameters²¹.

Similar results were reported by Azziz et al²⁵ in a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing the effects of 3 different doses of troglitazone in a large sample of obese PCOS women. Mean rate of ovulation in patients receiving the highest dose of the active drug was double that of the placebo group. Furthermore, 57% of subjects given the highest dose of troglitazone ovulated over 50% of the time, as compared to 12% in the control group.

TABLE 2. Efficacy of metformin therapy on the different clinical features of PCOS

PCOS features	Efficacy
Insulin resistance	+
Dyslipidemia	+
Obesity	+/-
Hyperandrogenemia	+
Hirsutism	+
Acne	(?)
Menstrual abnormalities	++
Anovulation	++
Abortion risk	+(?)
Cardiovascular risk	+(?)
Endometrial carcinoma risk	+(?)

Troglitazone was subsequently withdrawn from the market, due to occasionally severe idiosyncratic liver toxicity. However, other drugs in the thiazolidinedione class —pioglitazone and rosiglitazone— were recently approved for treatment of type 2 diabetes. Until now there are limited but consistent data on the efficacy of these drugs in PCOS women. Nevertheless, it should be taken into account that glitazones are potentially teratogenic drugs and therefore they cannot be considered a reliable strategy in clinical practice to improve anovulation.

Interestingly, recent data showed that efficacy of metformin on reproductive abnormalities may increase over time. In a study by Palomba et al²⁶, which compared clomiphene citrate and metformin monotherapies over 6 months in a sample of nonobese PCOS women, the ovulation rate was higher in the clomiphene group during the first month of treatment (83 vs 42%), but the result was better with metformin after 6 months (48 vs 86%, respectively). Similar findings were reported when the pregnancy rate was examined, and the total number of pregnancies was significantly higher in the metformin group.

It should be kept in mind that there are responders and non-responders to metformin. We assessed metformin efficacy in a 6-month, double-blind, placebo-controlled study, followed by a long term, open label observation of 32 anovulatory PCOS women, mean BMI about 30 kg/m², for as long as 26 months (mean 11 months). In this study, we observed that metformin treatment improved menstrual features in about 55% of patients, independently of changes in body weight (fig. 2)²⁴. Importantly, about 80% of cycles became ovulatory in these women. On the other hand, no change was observed in the remaining 45% of subjects.

In our study, multiple logistic regression showed that serum androstenedione, adjusted odds ratio (OR) 0.65 (95% confidence interval 0.47-0.92), basal frequency of menses, OR 1.60 (1.00-2.66), and fasting plasma insulin, OR 1.15 (1.01-1.32), were independent baseline predictors of metformin efficacy. In other words —in our sample of overweight, Caucasian PCOS subjects— lower serum androstenedione, less severe menstrual abnormalities and higher plasma insulin predicted treatment efficacy. Interestingly, responders were 75% in overweight/obese patients vs 18% only in lean patients. On the other hand, other studies —using either metformin or glitazones in more obese and more hyperinsulinemic women— showed that non-responders had higher BMI and insulin levels than responders^{25,27}. As a whole, these findings suggest that when obesity and insulin resistance are severe, therapy with insulin sensitizers has limited chances to improve the clinical features of

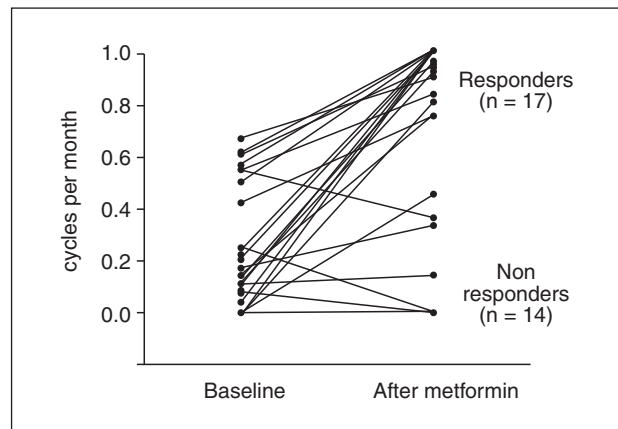


Fig. 2. Changes in frequency of menstruation (cycles per month) in individual polycystic ovary syndrome women given metformin therapy. Adapted from Moggetti et al²⁴.

PCOS. From this point of view, we can speculate that an early intervention might be important in these women.

The favourable effect of metformin on the reproductive abnormalities of PCOS seems not limited to the increased rates of spontaneous and clomiphene-induced ovulation and pregnancy. Limited but consistent data suggest an improved response, in these women, to in vitro-fertilization procedures as well. Moreover, some data suggest that metformin therapy, given throughout the pregnancy, may reduce the risk of abortion in PCOS women^{28,29}. However, this intriguing hypothesis needs further research.

Only limited information is available regarding the effects of insulin sensitizing agents on hair growth. Some studies reported statistically significant attenuation of hirsutism in PCOS subjects. However, the observed improvements were small and not clinically satisfactory. Azziz et al²⁵, in the above mentioned controlled trial carried out with troglitazone, reported that hirsutism score was significantly reduced in women receiving the highest dose of the drug, 600 mg/day. However, the reduction after 10 months of therapy was only 17% of the pre-treatment value. Similar results were obtained in small-size studies with metformin³⁰. These findings resemble those in hirsute subjects with congenital adrenal hyperplasia, in whom adrenal androgen suppression by glucocorticoid therapy has limited efficacy on established hair excess³¹. In these women, treatment with antiandrogen drugs is required to substantially attenuate their hirsutism; thereafter, androgen suppression is sufficient for clinical maintenance. These observations are also consistent with the finding that reduction of serum free androgens by oral contraceptives is scarcely effective in the treatment of hirsutism, whereas these drugs may be useful for maintaining results obtained with antiandrogens.

Metabolic abnormalities are a frequent finding in PCOS women, especially in obese subjects⁹. From this point of view, insulin sensitizers are an obvious tool to counteract these alterations. However, the metabolic improvements observed in these women after therapy with metformin or glitazones were small²¹. In particular, the mean reduction of plasma insulin levels reported in controlled studies carried out with metformin was only 5%²¹. Moreover, in PCOS women with the metabolic syndrome, metformin only partially attenuated these alterations³². Similarly, insulin levels were only partially reduced and abnormalities of lipid profile were slightly attenuated in these subjects after troglitazone

therapy^{25,33}. On the other hand a number of recent studies showed beneficial effects of metformin and glitazones on endothelial and vascular abnormalities of PCOS women³⁴⁻³⁷, suggesting that these drugs may be useful in counteracting the possible increase of cardiovascular risk associated with the metabolic abnormalities found in PCOS.

Some authors attributed the effects of metformin to weight loss, a frequent finding in subjects given this drug. In a double-blind study comparing the effects of a low calorie diet vs diet plus metformin, Crave et al³⁸ did not report any additional benefit of metformin, as compared to diet alone, on serum androgens of obese hirsute women. However, this study was not specifically designed to recruit PCOS women and mostly included patients with regular menses, weakening any conclusion. Conversely, Pasquali et al reported that the efficacy of a low calorie diet on serum androgens and reproductive abnormalities of PCOS subjects was significantly increased by combination with metformin³⁹. Moreover, some studies showed that metformin is also effective in nonobese PCOS women^{26,40,41}, indirectly confirming that effects of this drug were not solely dependent on the possible weight loss.

Published studies carried out in adult PCOS subjects generally used a metformin dose of 1500-1700 mg/daily. At present it is still unknown whether higher metformin doses may be more efficacious in these subjects. Nestler reported an anecdotal experience of improved response to 2000 mg/daily in women who did not respond to lower doses⁴². On the other hand, Harborne et al did not show significant differences in treatment efficacy between women treated with 1500 vs 2550 mg/daily⁴³. It should be kept in mind that side effects become more frequent and severe when high doses are used.

Mild and transient side-effects (abdominal pain, diarrhea and nausea) are often reported in women given metformin. These complaints rarely require discontinuation of treatment. However, to minimize these side effects, metformin should be initially given in low doses and gradually increased over a few weeks.

ANTIANDROGENS IN THE TREATMENT OF PCOS

Androgen excess is responsible for many phenotypic features of PCOS, such as hirsutism and acne. As a consequence, drugs inhibiting production or action of androgens are commonly used in the symptomatic treatment of these women. Oral contraceptives are widely used for this purpose, though they have limited efficacy in established hirsutism⁴⁴. The most reliable therapeutic tool for attenuating the clinical manifestations of androgen excess is use of antiandrogen drugs, usually in association with non-androgenic oral contraceptives⁴⁴.

Several drugs can inhibit binding of testosterone to its receptor in the androgen target cells⁴⁵. Spironolactone and cyproterone acetate are those most commonly used in hirsute women. These compounds are not pure antiandrogens, as they interact with other steroid receptors. In some countries, oral contraceptives containing cyproterone acetate, which possesses both antiandrogen and progestinic properties, are available. On the other hand flutamide and bicalutamide are pure antiandrogens but experience in hyperandrogenic women is more limited, in particular with the latter drug - which is also very expensive. Finasteride is another drug used in the treatment of hirsutism. It is strictly not an antiandrogen drug, as it is not an androgen receptor blocker. It is a competitive inhibitor of 5- α reductase, the enzyme responsible for conversion of testosterone to the more potent dihydrotestosterone.

At present it is still unclear which antiandrogen drugs are more effective in the therapy of hirsutism. In this regard, some studies reported that flutamide could be more effective than other drugs. However, other studies reported similar results with flutamide, spironolactone and finasteride⁴⁶.

The most common side effects of cyproterone acetate, which are usually mild, include metabolic alterations, weight gain, oedema, loss of libido, mood changes, and headache. On the other hand, polymenorrhea, increased diuresis, breast tenderness and abdominal discomfort are frequently reported side-effects of spironolactone, in particular when high doses of the drug are used and especially in the first period of treatment. Also these side effects are usually mild. Flutamide is generally well tolerated. However, liver toxicity is an uncommon, but potentially severe risk with this drug, also after several months of treatment⁴⁷. Finasteride is very well tolerated. Only reduced libido was occasionally reported by women given the drug. It should be borne in mind that use of all antiandrogens requires to avoid pregnancy, given the potential risk of feminization of male fetuses.

The potential interest of using antiandrogen drugs in PCOS is not limited to treatment of hirsutism and acne. Many observations suggest that androgens may play a pathogenetic role in PCOS. In this regard, androgen excess in women, whatever its origin, may cause both chronic anovulation and the typical micropolycystic structure of the ovaries^{48,49}. Moreover, data in animal models showed that prenatal exposure to androgens may cause changes in LH secretion and ovarian structure resembling those of PCOS women⁵⁰. Recent studies suggest that androgens may be responsible for a loss of the apoptotic control of ovarian follicle growth⁵¹. This phenomenon might explain the growth of multiple small follicles within the ovaries of PCOS women. In addition, these hormones might cause a block of the progression of ovarian follicle maturation to the ovulatory stage by determining subtle abnormalities in gonadotropin secretion. According to this hypothesis, administration of the antiandrogen flutamide may reverse the abnormal sensitivity of the GnRH pulse generator to inhibitory effects of estrogens and progesterone characteristic of PCOS women⁵².

Androgen excess could also participate in the pathogenesis of insulin resistance, which in turn is considered a major pathogenetic mechanism of PCOS. In fact, administration of androgens may impair insulin action both in humans and animal models^{53,54}. In addition, we found that in lean hyperandrogenic subjects insulin resistance was partially reversed by drugs lowering androgen levels or action⁵⁵, although there is still controversy on this issue. Finally, androgens have a likely role in the pathogenesis of the typical central fat accumulation of these women⁵⁶. In other conditions, this finding was associated with impaired insulin sensitivity, and some data suggest that trunkal fat accumulation might play a pivotal role in the pathogenesis of insulin resistance in PCOS subjects as well. Consistently, low calorie diet-induced loss of central fat was associated with restored insulin sensitivity in these women⁵⁷. Interestingly, some studies reported a reduction of trunkal fat also in PCOS women given flutamide^{58,59}.

Diamanti-Kandarakis et al⁶⁰, and subsequently other authors^{59,61}, also reported favourable changes of the lipid profile in these subjects given therapy with antiandrogen drugs, further supporting a role of androgens in the metabolic abnormalities of PCOS women. As a whole, these data suggest that, whatever the mechanism, androgen excess may play a pathogenetic role in PCOS. If this is true, antiandrogen drugs could be a potentially effective approach to PCOS treatment. In this regard, some small-size, uncontro-

lled studies also reported resumption of ovulation after flutamide administration in PCOS women^{62,63}. However, other studies did not confirm these results⁶¹. Thus, further research is required to establish whether antiandrogens may reverse the reproductive abnormalities of PCOS subjects. Nevertheless, it should be kept in mind that treatment with antiandrogen drugs implies the need to avoid pregnancy and this limits the possibility of using this approach in clinical practice to reverse anovulation.

CONCLUSIONS

The pathogenesis of PCOS remains largely unknown, making it difficult to establish appropriate therapies. Nevertheless, increased plasma insulin levels and androgen excess seem to play a central role in the mechanisms underlying the syndrome. Moreover, these alterations can aggravate each other, generating vicious circles that may progressively worsen clinical features. If this is the case, only treatment of these alterations can prevent the condition from becoming potentially irreversible.

As attenuation of insulin resistance may affect the entire spectrum of endocrine, metabolic and reproductive abnormalities in a large part of these women, improvement of insulin sensitivity should be considered a crucial point in the therapeutic approach to PCOS. In this regard, low calorie diet should be the first choice treatment for obese subjects. Insulin sensitizing agents may prove a further tool in many of these women, whose compliance with diet is often poor.

Antiandrogen drugs, generally given in association with low-dose formulations of oral contraceptives, could be the alternative choice to consider in these women, in particular in non-insulin resistant subjects or in those not responder to insulin sensitizers. However, use of antiandrogen drugs for non-symptomatic purposes in these women should be still considered experimental.

As there is evidence of a vicious circle between hyperinsulinemia and androgen excess in PCOS, which seems to be of major relevance in the pathogenesis of the syndrome, we should also consider combining treatments with insulin sensitizers and antiandrogens to break this unfavourable cycle. Results of preliminary studies which assessed the effects of combined therapies are intriguing^{58,59}. However, this hypothesis as well needs further research.

REFERENCES

- Knöchelhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4006-11.
- Asuncion M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;5:2434-8.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25; Hum Reprod. 2004;19:41-7.
- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
- Moggetti P, Castello R. New routes in the polycystic ovary syndrome labyrinth: a way out? *J Endocrinol Invest.* 1998;21:648-55.
- Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;132:989-93.
- Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 2003;24:302-12.
- Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:270-80.
- Zanolin ME, Tosi F, Zoppini G, et al. Clustering of cardiovascular risk factors associated with the insulin resistance syndrome: assessment by principal component analysis in young hyperandrogenic women. *Diabetes Care.* 2006;29:372-8.
- Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kristner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62:904-10.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, et al. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to ACTH in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:881-6.
- Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83-9.
- Adashi EY, Hsueh AJW, Yen SCC. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology.* 1981;108:1441-9.
- Nestler JE, Barlacini CO, Matt DW, et al. 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.
- Prelevic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric L, Nescic JS. Inhibitory effect of sandostatatin on luteinizing hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1990;336:900-3.
- Gambineri A, Patton L, De lasio R, et al. Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3854-62.
- Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68:173-9.
- Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1992;36:105-11.
- Murphy E, Nolan JJ. Insulin sensitizer drugs. *Exp Opin Invest Drugs.* 2000;9:1347-61.
- Lord J, Flight I, Norman R. Insulin sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003053.
- Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43:647-54.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-80.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:139-46.
- Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-32.
- Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4068-74.
- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:569-74.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:45-52.
- Jakubowicz DJ, Iurlo MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-9.
- Kelly CJ, Gordon D. The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:217-21.
- Spritzer P, Bilaud L, Thalabard JC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:642-6.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003;52:908-15.
- Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5137-44.
- Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, et al. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4666-73.

35. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, et al. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:576-80.
36. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4649-54.
37. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6072-6.
38. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2057-62.
39. Pasquali R, Gambineri D, Biscotti D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2767-74.
40. Jakubowicz DJ, Nestler JE. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4075-9.
41. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2004;82:893-902.
42. Nestler JE. Metformin and the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1430.
43. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4593-8.
44. Rittmaster RS. Medical treatment of androgen-dependent hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2559-63.
45. Moggetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. In: Giudice LC, Legro RS, Azziz R, editors. *Best practice and research: clinical endocrinology and metabolism. Polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism.* Eastbourne: Elsevier; 2006. p. 221-34.
46. Moggetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:89-94.
47. Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, Horton ML. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med.* 1993;118:860-4.
48. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Donelson AJ, Coleman SA. A testosterone-secreting, gonadotropin-responsive pure thecoma and polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41:845-53.
49. Dewailly D, Vantghem-Haudiquet MC, Sainsard C, et al. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:418-23.
50. Abbott DH, Dumesic DA, Eisner JR, Kenmitz JW, Goy RW. The prenatally androgenized female rhesus monkey as a model for PCOS. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 369-82.
51. Homburg R, Amsterdam A. Polycystic ovary syndrome. Loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? *J Endocrinol Invest.* 1998;21:552-7.
52. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovary syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4047-52.
53. Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H, et al. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:265-71.
54. Holmang A, Svedberg J, Jennische E, Bjorntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. *Am J Physiol.* 1990;259:E555-60.
55. Moggetti P, Tosi R, Castello R, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by anti-androgen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:952-60.
56. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril.* 2006;85:1319-40.
57. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2586-93.
58. Ibáñez L, Valls C, Cabre S, De Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4716-20.
59. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of metformin and flutamide administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 2004;60:241-9.
60. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2699-705.
61. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3251-5.
62. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:99-102.
63. Falasca P, Poggi M, Stigliano A, Monti S, Sciarra F, Toscano V. Flutamide effects on hirsutism, acne, menstrual cyclicity and ovulation restoration. *Proc. 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Denver; 2001, abst. P2-462.*