

*Originalni članci/
Original articles*

TERAPIJSKI EFEKTI METFORMINA U POLICISTIČNOM OVARIJALNOM SINDROMU

THERAPEUTIC EFFECTS OF METFORMIN IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Jadranka Pešević-Pajčin¹, Žani Banjanin²,
Snježana Šipka³, Ljiljana Petrović⁴

Correspondence to:

Mr dr **Jadranka Pešević-Pajčin**
ul. Vladimira Rolovića 6b
78 000 Banja Luka
e-mail: jadranka.pajcin@gmail.com
telefon: +387 65/ 974-050

¹ JZU Dom zdravlja dr Mladen Stojanović, Laktaši, Bosna i Hercegovina

² JZU Dom zdravlja dr Mladen Stojanović, Laktaši, Bosna i Hercegovina

³ Student II ciklusa studija, Medicinski fakultet Banja Luka, Univerzitet
u Banjoj Luci, Bosna i Hercegovina

⁴ Fizijatrija dr Miroslav Zotović, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Ključne reči

Metformin, policistični ovarijalni
sindrom, hormoni

Key words

Metformin, polycystic ovary syndrome,
hormones

Sažetak

Uvod. Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešći reproduktivno-metabolički poremećaj kod žena fertile dobi. To je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu, čija se incidencija primjećuje čak kod 8-18% populacije.

Cilj. Analizirati terapijsku ulogu metformina u liječenju policističnog ovarijalnog sindroma (PCOS). **Materijal i metode.** Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 30 pacijentica, koje su se javile u konsultativno-specijalističku ambulantu Javno zdravstvene ustanove Dom zdravlja Laktaši, zbog neredovnih menstruacija. Starosna dob pacijentica je bila od 22 do 32 godine. 7 pacijentica je isključeno iz istraživanja jer su imale uredne nalaze. U istraživanje je uključeno 23 pacijentice sa postavljenom dijagnozom policističnog ovarijalnog sindroma (PCOS) po kriterijumu Rotterdam. Pacijentice su podijeljene u dvije grupe na osnovu indeksa tjelesne mase (BMI), na manji ili jednak 25 ili veći od 25. 23 pacijentice su tretirane metforminom, 1500 mg, tokom 8 sedmica. Svim pacijenticama su uzeti: anamnestički podaci (menstrualni poremećaj, neplodnost, porodična anamneza); klinički parametri (starosna dob, težina, visina, obim struka, indeks tjelesne mase); fizikalni pregled (bimanuelni ginekološki pregled i ultrazvučni pregled vaginalnom sondom); laboratorijski parametri hormona prije i nakon terapije metforminom. Referentne vrijednosti hormona: HOMA IR (inzulinska rezistencija) 12-25 mUI/ml; FSH (folikulostimulirajući hormon) u folikularnoj fazi 3,5-12,5 mIU/ml; LH (luteinizirajući hormon) 2,4-12,6 mIU/ml; progesteron 0,2-1,5 ng/ml; estradiol 12,5-166,0 pg/ml; TSH (tireidostimulirajući hormon) 0,270-4,200 mIU/ml; prolaktin 102,0-496,0 mIU/ml; testosteron 0,06-0,82 ng/ml; DHEAS (dehidroepiandrosteron sulfat) 2,0-10,0 μmol/l; SHBG (sex hormon binding globulin) 20,0-60,0 mIU/l. **Rezultati.** Pacijentice su podijeljene u dvije grupe na osnovu indeksa tjelesne mase (BMI) manji ili jednak 25 i veći od 25. Svih 23 (100%) pacijentica su imale neredovne menstruacije. Nakon uključivanja metformina došlo je do spontanog uspostavljanja menstrualnog ciklusa. 1 (0,04%) pacijentica koja je liječena od steriliteta, a imala je policistični ovarijalni sindrom (PCOS) je zatrudnjela.

Nalazi hormona prije tretmana metforminom kod pacijentica sa indeksom tjelesne mase manjim od 25 je bio: HOMA IR (inzulinska rezistencija) 29 nakon terapije metforminom 19 mIU/ml; testosteron 0,90 nakon terapije 0,40 ng/ml; LH (luteinizirajući hormon) 20 nakon terapije 14 mIU/ml. Kod 13 pacijentica sa indeksom tjelesne mase većim od 28, nalazi hormona su bili: HOMA IR (inzulinska rezistencija) 43 nakon terapije 32 mIU/ml; LH (luteinizirajući hormon) 23,2 nakon terapije 14,2 mIU/ml; testosteron 0,95 nakon terapije 0,75 ng/ml. **Zaključak.** Metformin je lijek izbora u tretmanu pacijentica sa policističnim ovarijalnim sindromom koje imaju inzulinsku rezistenciju/hiperinzulinemiju i hiperandrogenemiju/ hiperandrogenizam.

UVOD

Sindrom policističnih jajnika je najčešći reproduktivno-metabolički poremećaj kod žena fertile dobi. Udružen je sa hroničnom anovulacijom ili oligomenorejom, kliničkim ili biohemijskim znacima hiperandrogenizma, policističnim izgledom jajnika (ultrazvučni nalaz 12 ili više folikula promjera od 2-9 mm i volumena većeg od 10 ml).

Takođe, vrlo često ga prati debljina, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija i dijabetes mellitus tipa II. Značajnu socijalnu dimenziju ovom sindromu daje njegova učestalost - to je najčešća endokrinopatija kod žena u reproduktivnom periodu, čija se incidencija primjećuje čak kod 8-18% populacije (1).

Bolesti i stanja koje treba diferencijalno-dijagnostički isključiti su: hipotireoza (skrining test je vrijednost TSH), kongenitalna adrenalna hiperplazija sa kasnim početkom (dijagnoza se postavlja na osnovu vrijednosti ACTH (adrenokortikotropni hormon), 17-OH progesteron (17-hidroksiprogesteron), DHEAS (dehidroepiandrosteron sulfat) i ukoliko je potrebno kratkotrajnog ACTH (adrenokortikotropnog-testa), Sy Cushing i tumor koji luči androgene i drugi.

Ovo je sindrom varijabilne udruženosti menstrualnih nepravilnosti, hirsutizma i gojaznosti: oko 66% ima neredovne menstruacije po tipu anovulacije (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja), oko 66% ima hirsutizam ili ekvivalente hirsutizma (akne, seboreja, ženska alopecija, rjeđe klitoromegalija, atrofija grudi, muški habitus i boju glasa) i oko 50% je gojazno. Samo 33% njih ima punu kliničku sliku (2).

Približno 75% žena sa anovulacijom bilo kojeg uzroka ima policistične ovarije, a 20-25% žena sa normalnom ovulacijom ima ultrazvučni nalaz tipičan za policistične ovarije. Cistična degeneracija jajnika prvi put je opisana još sredinom XIX vijeka, a opisani simptomi su joj bili menoragija, metroragija. Godine 1935. Stein i Leventhal su opisali kompleks simptoma sa anovulacijom, oligomenorejom, hirsutizmom i obostrano cistično povećanim jajnicima (3).

Patofiziološki poremećaj u policističnom ovarijalnom sindromu je inzulinska rezistencija-hiperinzulinemija, hiperandrogenemija-hiperandrogenizam i promjena dinamike sekrecije gonadotropina. Inzulinska rezistencija je stanje u kojem normalne količine inzulina imaju oslabljen biološki odgovor na ciljnim ćelijama, što ima za posljedicu nastanak kompenzatorne hiperinzulinemije. Klinički znaci za inzulinsku rezistenciju su povišen inzulini na tašte iznad 12 μ IU/ml, snižen SHBG (sex hormon binding globulin), povišena inzulinska rezistencija (HOMA-IR), smanjena inzulinska osjetljivost (HOMA-B%). Sam izraz inzulinska rezistencija upućuje na nesposobnost uobičajenog biološkog učinka inzulina na regulaciju i iskorištavanje glukoze. Kod većine mladih žena metabolizam šećera održava se normalnim tako što se razvija hiperinzulinemija koja kompenzuje poremećenu funkciju receptora.

Velik procenat ovih žena (50-80%) su gojazne što prouzrokuje dodatno pogoršanje inzulinske rezistencije, koja je direktno proporcionalna dodatnoj količini masnog tkiva (4). Kod izvjesnog procenta žena sa inzulinskom rezistencijom, sa starenjem dolazi do iscrpljivanja β ćelija i lučenje inzulina se smanjuje. U ovakvoj situaciji inzulinska rezistencija

više ne može da se kompenzuje i razvija se poremećaj tolerancije glukoze i konačno dijabetes mellitus tipa II. LH (luteinizirajući hormon) djeluje na teku internu i nastaje androstendion (androstendion, testosteron, dehidrotestosteron). FSH (folikulostimulirajući hormon) djeluje na granulosa ćelije i oni pretvaraju androgene u estrogene. Testosteron se pretvara u estradiol, a androstendion u estron. Povišen inzulini i IGF-1 dovode do smanjene produkcije SHBG (sex hormon binding globulin). Kao posljedica toga dolazi do hiperandrogenemije. Simptomi hiperandrogenemije i hiperandrogenizma su seboreja, masna koža i kosa, hirsutizam, alopecija, oligomenoreja, amenoreja, anovulacija, intolerancija glukoze.

Dobro je poznato da je policistični ovarijalni sindrom familijarno vezan, tako da sestra, žene sa policističnim ovarijalnim sindromom, u takvoj porodici ima 50% rizik od policističnog ovarijalnog sindroma, u poređenju sa prevalencijom u opštoj populaciji od 5 do 10% (5).

Dijagnostičke kriterijume za sindrom policističnih jajnika dao je 1990. godine Nacionalni institut za zdravlje SAD-a (NIH), na međunarodnoj konferenciji o sindromu policističnih jajnika: 1. hiperandrogenemija 2. hronična anovulacija, odnosno oligoovulacija 3. isključeni sekundarni uzroci, kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH), Cushingov sindrom, hiperprolaktinemija, neoplazme koje izlučuju androgene.

Ipak, rijetki su radovi o policističnom ovarijalnom sindromu koji se zasnivaju samo na kriterijumu Nacionalnog instituta za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država. Još nije nađen stalan, siguran klinički znak koji odvaja policistični ovarijalni sindrom od drugih oblika hiperandrogenizma. Zbog mješane kliničke slike i različitih stanja koja se u literaturi pojavljuju pod nazivom policistični ovarijalni sindrom, postoje klasifikacije subgrupa ovog sindroma: 1. tradicionalni policistični ovarijalni sindrom- anovulacija, hiperandrogenemija, bez inzulinske rezistencije 2. endokrini sindrom X – anovulacija, hiperandrogenemija, inzulinska rezistencija ili šećerna bolest nezavisna o inzulinu 3. netradicionalni policistični ovarijalni sindrom – anovulacija, normalna vrijednost androgena, debljina, inzulinska rezistencija ili šećerna bolest nezavisna o inzulinu 4. netradicionalni policistični ovarijalni sindrom – ovulacija, hiperandrogenemija, blaga inzulinska rezistencija 5. idiopatski hirsutizam – ovulacija, hiperandrogenemija, bez inzulinske rezistencije (6).

Za dijagnozu policističnog ovarijalnog sindroma, prema Rotterdamskom konsenzusu iz 2003. potrebno je 2 od 3 kriterijuma: 1. anovulacija (amenoreja, oligomenoreja, disfunkcionalna krvarenja, infertilitet) 2. klinički i/ ili biohemijski znaci hiperandrogenemije (hirsutizam, akne, alopecija i/ili povećanje slobodnog testosterona ili LH odnosno LH/FSH odnosa) i ultrazvučna verifikacija policističnog jajnika (7). Prethodno je potrebno isključiti sve druge uzroke hiperandrogenemije - KAH, hiperprolaktinemiju, Kušingov sindrom, akromegaliju, hipotireozu, inzulinsku rezistenciju, virilizirajući tumor i druge (8).

MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 30 pacijentica koje su se javile u konsultativno-specijalističku ambulantu JZU Dom zdravlja Laktaši, zbog neredovnih men-

struacija. Starosna dob pacijentica je bila od 22 do 32 godine. Sedam pacijentica je isključeno iz istraživanja jer su imale uredne nalaze. U istraživanje su uključene 23 pacijentice sa postavljenom dijagnozom policističnog ovarijalnog sindroma (PCOS), po kriterijumima Rotterdam. Pacijentice su podijeljene na osnovu indeksa tjelesne mase (BMI ≤ 25 i BMI ≥ 25). 23 pacijentice su tretirane metforminom, 1500 mg tokom 8 sedmica.

Metode evaluacije: klinička evaluacija i laboratorijski testovi hormona. 1. Anamneza (menstrualni poremećaji, neplodnost, porodična anamneza) 2. Klinički parametri (starosna dob, tjelesna težina, tjelesna visina, obim struka, indeks tjelesne mase (izračunali smo tako što se tjelesna masa izražena u kilogramima podijeli kvadriranom tjelesnom visinom izraženom u kvadratnim metrima tjelesne mase (kg) i tjelesne visine na kvadrat (m²)) 3. Fizikalni pregled (bimanelni ginekološki pregled i ultrazvučni pregled transvaginalnom sondom) 4. Laboratorijski parametri hormona (uzimani od 2. do 5. dana spontanog menstrualnog ciklusa) i nakon tretmana metforminom. Referentne vrijednosti hormona: HOMA IR (inzulinska rezistencija): 2,6-25,0 mIU/ml; FSH (folikulostimulirajući hormon): 3,5-12,5 mIU/ml; LH (luteinizirajući hormon): 2,4-12,6 mIU/ml; progesteron: 0,2-1,5 ng/ml; estradiol: 12,5-166,0 pg/ml; testosteron: 0,06-0,82 ng/ml; prolaktin: 102,0-496,0 mIU/ml; TSH (tireidostimulirajući hormon): 0,270-4,200 mIU/ml; DHEAS (dehidroepiandrostenion sulfat): 2,0-10,0 μmol/l; SHBG (sex hormon binding globulin): 20,0-60,0 mIU/l.

REZULTATI

Sedam (0,30%) pacijentica je isključeno iz istraživanja zbog urednih nalaza. U istraživanje je uključeno 23 pacijentice sa postavljenom dijagnozom policističnog ovarijalnog sindroma (PCOS), po kriterijumu Rotterdam.

Pacijentice su podijeljene u dvije grupe na osnovu indeksa tjelesne mase (BMI): na pacijentice sa indeksom tjelesne mase manjim ili jednakim od 25 (BMI ≤ 25), ukupno je bilo 10 pacijentica, i na pacijentice sa indeksom tjelesne mase višim ili jednakim od 25 (BMI ≥ 25), ukupan broj pacijentica je bio 13. Svih 23 (100%) pacijentica je imalo neredovne menstruacije, 3 (0,13) pacijentice su liječene od steriliteta, uzrok je bio policistični ovarijalni sindrom, a 5 (0,21%) pacijentica je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu. Kod 23 pacijentice nakon uključivanja metformina je uspostavljen spontani menstrualni ciklus. Jedna (0,1%) pacijentica je zatrudnjela nakon uključivanja metformina. Nakon urađenih laboratorijskih nalaza hormona dobili smo sljedeće rezultate: 10 (0,43%) pacijentica prije terapije metforminom, sa indeksom tjelesne mase manjim od 25 i prosječnim godinama starosti 22, su imale nalaze hormona: HOMA IR (inzulinska rezistencija) na tašte 29,0 ± 5,0 mIU/ml; FSH (folikulostimulirajući hormon) 4,3 ± 3,2 mIU/ml; LH (luteinizirajući hormon) 20,0 ± 4,0 mIU/ml; progesteron 1,3 ± 0,5 ng/ml; estradiol 55,0 ± 20,0 pg/ml; prolaktin 402,0 mIU/ml; TSH (tireidostimulirajući hormon) 3,940 mIU/ml; testosteron 0,90 ± 0,3 ng/ml; DHEAS (dehidroepiandrostenion sulfat) 15,0 μmol/l; SHBG (sex hormon binding globulin) 32,0 ± 19,0 nmol/l.

Nakon tretmana metforminom u dozi od 1500 mg 2x na dan, tokom 8 sedmica dobili smo sljedeće rezultate hor-

mona: HOMA IR 19,0 ± 2,0 mIU/ml; FSH 4,8 ± 4,2 mIU/ml; LH 14 ± 3 mIU; progesteron 1,2 ± 0,7 ng/ml; estradiol 43,0 ± 25 pg/ml; testosteron 0,40 ± 0,20 ng/ml; DHEAS 10,0 ± 1,0 μmol/l; SHBG 40,0 nmol/l [Tabela 1].

Tabela 1. Rezultati hormona kod pacijentica sa indeksom tjelesne mase (BMI) ≤ 25 kg/m², prije i poslije terapije metforminom

BMI ≤ 25 kg/m ²		
PARAMETRI	PRIJE TERAPIJE	POSLIJE TERAPIJE
Broj (N)	10	10
Godine	22	22
BMI kg/m ²	24	24
HOMA IR mIU/ml	29 (±5)	19 (±2)
FSH mIU/ml	4,3 (±3,2)	4,8 (±4,2)
LH mIU/ml	20 (±4)	14 (±3)
Progesteron ng/ml	1,3 (±0,5)	1,2 (±0,7)
Estradiol pg/ml	55 (±20)	43 (±25)
Prolaktin mIU/ml	402	Nije rađen
TSH mIU/ml	3,94	Nije rađen
Testosteron ng/ml	0,90 (±0,3)	0,40 (±0,20)
DHEAS μmol/l	15	10
SHBG nmol/l	32 (±19)	40

Kod 13 pacijentica sa indeksom tjelesne mase većim od 25, laboratorijski nalaz hormona prije tretmana metforminom je bio: HOMA IR (inzulinska rezistencija) 43,0 ± 4,0 mIU/ml; FSH (folikulostimulirajući hormon) 10,2 ± 2,0 mIU/ml; LH (luteinizirajući hormon) 23,2 ± 4,0 mIU/ml; progesteron 1,0 ± 0,7 ng/ml; estradiol 72,0 ± 10,0 pg/ml; prolaktin 323 mIU/ml; TSH (tireidostimulirajući hormon) 2,94 mIU/ml; testosteron 0,95 ± 0,50 ng/ml; DHEAS (dehidroepiandrostenion sulfat) 25,0 ± 2,0 μmol/l; SHBG (sex hormon binding globulin) 22 ± 8,1 nmol/l. Nakon terapije metforminom nalazi hormona su : HOMA IR 32,0 nIU/ml; FSH 11,2 ± 2,0 mIU/ml; LH 14,2 ± 3,0 mIU/ml; progesteron 1,3 ± 0,7 ng/ml; estradiol 56,0 ± 15,0 pg/ml; testosteron 0,75 ± 0,30 ng/ml; DHEAS 12,0 ± 2,0 μmol/l; SHBG 25,0 ± 3,2 nmo/l [Tabela 2].

Tabela 2. Rezultati hormona kod pacijentica sa indeksom tjelesne mase (BMI) ≥ 25 kg/m², prije i poslije terapije metforminom

BMI ≥ 25 kg/m ²		
PARAMETRI	PRIJE TERAPIJE	POSLIJE TERAPIJE
Broj (N)	13	13
Godine	25	25
BMI kg/m ²	28 (±3,0)	28 (±3,0)
HOMA IR mIU/ml	43 (±4,0)	32 (±4,0)
FSH mIU/ml	10,2 (±2,0)	11,2 (±2,0)
LH mIU/ml	23,2 (±4,0)	14,2 (±3,0)
Progesteron ng/ml	1,0 (±0,7)	1,3 (±0,6)
Estradiol pg/ml	72 (±10,0)	56 (±15,0)
Prolaktin mIU/ml	323	Nije rađen
TSH mIU/ml	2,94	Nije rađen
Testosteron ng/ml	0,95 (±0,5)	0,75 (±0,3)
DHEAS μmol/l	25 (±2,0)	40
SHBG nmol/l	22 (±8,1)	25 (±4,2)

DISKUSIJA

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) značajno povećava rizik za neplodnost, dislipidemiju, šećernu bolest tipa II, apneju u spavanju, hipertenziju, kardiovaskularne bolesti, neuredna krvarenja iz materice, hiperplaziju i rak endometrija. Žene preko 50 godina starosti, koje su imale policistični ovarijalni sindrom imaju veću prevalenciju za hipertenziju, čak 5,5%, u odnosu na žene koje nisu imale policistični ovarijalni sindrom, kod njih je prevalencija bila 2% (9).

Jedan od temeljnih hormonskih i metaboličkih poremećaja kod pacijenata sa tim sindromom je abnormalnost u djelovanju inzulina. Mršave žene sa policističnim jajnicima pokazuju neosjetljivost za aktivnost inzulina, pa se iz tog razloga razvija hiperinzulinemija. Obe abnormalnosti su pojačane kod adipoznih žena sa sindromom policističnih jajnika. Inzulinska rezistencija postoji kod 90% žena sa tim sindromom koje su gojazne (indeks tjelesne mase veći od 28 kg/m²) i kod 40% žena sa tim sindromom koje su mršave (indeks tjelesne mase manji od 28 kg/m²).

I u našem istraživanju svih 23 pacijentice su imale hiperinzulinemiju. Povišen inzulini je u pozitivnoj korelaciji sa povišenjem androgena (testosteron) iz jajnika. Adipozne žene sa sindromom policističnih jajnika i neosjetljivošću na inzulini, imaju značajno višu vrijednost testosterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona. One imaju viši indeks slobodnih androgena (free androgen index, FAI) i zbog toga izraženiji hirzutizam. Nasuprot tome, pacijentice sa takvim jajnicima i sa povišenim inzulinom imaju niži LH (luteinizirajući hormon) i SHBG (sex hormon binding globulin). Kod adipoznih žena sa sindromom policističnih jajnika (i inzulini otpornih) androgeni distribuiraju masno tkivo prema abdominalnoj regiji (androidna pretilost). Zato je kod njih odnos obim struk-bedra (W-H odnos) uvijek iznad 0,80. I u našem istraživanju smo našli povišene vrijednosti testosterona, DHEAS (dehidroepiandrosterona), slobodnog

testosterona i smanjen nivo SHBG (sex hormon binding globulina). Istraživanje koje je provedeno kod 21 pacijentice je dalo slične rezultate kao kod nas. Sve pacijentice su imale povišen lipidni profil, testosteron, androstendion, dehidroepiandrosteron i snižen SHBG. U pomenutom istraživanju, koje je provedeno kod 21 pacijentice sa policističnim ovarijalnim sindromom 2004. godine, koje su tretirane metforminom, spontana menstruacija je nastupila kod 81 % žena (10).

Debljina je značajno češća kod žena sa sindromom policističnih jajnika. Ta je incidencija 50-70%. Masno tkivo nije samo interno spremište masti (depo) koje održava energetska ravnotežu i termoregulaciju, ono je tkivo koje proizvodi brojne hormone. Čini se kako je mjesto na kojem se nakuplja masno tkivo još važnije od njegove količine. Abdominalna distribucija masti (W-H), odnos veći od 85, u korelaciji je sa oligomenorejom, hiperandrogenizmom, neplodnošću i drugim znakovima, koji su najčešći simptomi sindroma policističnih jajnika. Više od 50% adipoznih žena sa sindromom policističnih jajnika ima androidnu distribuciju masti. Čak 80-90% adipoznih žena sa tim sindromom otporno je na inzulini (11).

Kod 75% žena sa policističnim ovarijalnim sindromom postoji anovulatorna neplodnost. U našem istraživanju, od 3 pacijentice liječene od steriliteta, jedna pacijentica je zatrudnjela nakon terapije metforminom (12,13).

ZAKLJUČAK

Metformin je lijek izbora u tretmanu pacijentica sa policističnim ovarijalnim sindromom, koje imaju hiperinzulinemiju/ inzulinsku rezistenciju i hiperandrogenemiju/ hiperandrogenizam.

Abstract

Introduction. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reproductive-metabolic disorder in women of childbearing age. It is the most common endocrinopathy in women of reproductive period and its incidence observed even at 8-18% of the population.

Objective of the Paper. Objective of the study was to determine the therapeutic role of metformin in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Methods of Work. This prospective study included 30 patients who came to the consultative specialistic public health clinic in Laktaši. The cause was the irregular menstrual cycle. The age of patients was from 22 to 32 years. Seven patients was excluded from the study because they had normal findings. The study included 23 patients with diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) by Rotterdam criteria. We grouped the patients according to BMI i.e. to less than, equal to 25 and BMI above 25. All patients were take a medical history (menstrual disorders, infertility, family history); clinical parameters (age, weight, height, waist circumference, BMI); physical examination, a bimanual pelvic and ultrasound vaginal examination; laboratory parameters hormone taken from days 2-5 of a spontaneous menstrual cycle. HOMA IR (insulin resistance) of normal values 2,6-25 mIU/ml; FSH follicular phase 3,5-12,5mIU/ml; LH 2,4-12,6 mIU/ml; progesteron 0,2-1,5 ng/ml; estradiol 12,5-166,0 pg/ml, prolactin 102-406 mIU/ml; TSH 0,270-4,200 mIU/ml; testosteron 0,06-0,82 ng/ml; DHEAS 2,0-10,0 µmol/l; SHBG 20-60 mIU/l.

Results. Patients were divided into two groups with BMI i.e. less than, equal to 25 or BMI above 25. All 23 patients had irregulars menstrual periods. After the start of the metformin therapy they reinstated spontaneous menstrual cycle. One of the three patients, who were treated for infertility, stay pregnant. The hormones findings prior to the treatment of metformin in patients with the patients with the BMI less than 25 was HOMA IR 29 and after the treatment was 19 mIU/ml; testosteron was 0,90 and after the treatment 0,40 ng/ml; LH 20 and after the therapy 14 mIU/ml. In 13 patients with body mass index above 25 the hormone levels were: HOMA IR 43 and after the treatment with metformin was 32 mIU/ml; LH 23,2 and after the therapy 14,2 mIU/ml; testosteron was 0,95 and after the therapy 0,75 ng/ml.

Conclusion. Metformin is the drug of choice in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome who have hyperinsulinemia and hyperandrogenemia.

LITERATURA

1. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010. 30; 8:41.
2. Zawadzki JK, Dunaif A. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds). Cambridge, MA, USA: Blackwell Scientific Publications, 1992:377-384.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynec.* 1935; 29:181-91.
4. Raun P, Haugen AG, Glintborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. *Minerva endocrinologica* 2013; 38(1): 59-76.
5. Jiah Yu L, Guo X, Gao W, Jiang Z. Associations of admonection gene, polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta analysis *Endocrine* 2012; 42(2): 299-306.
6. Mota AB. Report of the international symposium polycystic ovary syndrome first Latino-American consensus. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5) 544-57.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored. PCOS Concensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19.
8. Azzis R, Carmina E, Dewailly D and Androgen excess society. Position statement criteria for defining polycystic ovary syndrome as a prodominantly hyperandrogenic syndrome an androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237-45.
9. Joham AE, Boyle JA, Zounqas S, Teede HJ. Hypertension in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome and association with obesity. *Am J Hypertens*, 2014.
10. Santana LF, de Sa MF, Ferriani RA, de Moura MD, Foss MC, dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004. 19(2): 88-96.
11. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4655-63.
12. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women en with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Databasa Sys Rev.* 2012; (5).
13. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009; 15(1): 57-68.

■ Rad je primljen 15.01.2015. Revidiran 11.02.2015.
Prihvaćen 12.02.2015.