

## The role of oral antidiabetic agents in improving insulin resistance and body mass index in overweight polycystic ovary patients: a randomized controlled RCT study.

Dr. Maisoon Aziz dayoob\*

Dr. Ahmed abed alrahman\*\*

Mais Munif Hayek\*\*\*

(Received 3 / 3 / 2024. Accepted 24 / 4 / 2024)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Polycystic ovary syndrome is a common hormonal disorder that affects women of reproductive age. It is characterized by irregular menstruation, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, and subfertility, in addition to long-term consequences such as cardiovascular diseases such as atherosclerosis and hyperlipidemia, which justifies the importance of diagnosing and treating this syndrome to improve the quality of life and alleviate the symptoms of androgen excess.

**Objective:** This article is to determine the optimal treatment to improve insulin resistance and symptoms of androgen hyperactivity in female patients with polycystic ovary syndrome

**Methods:** The study included female patients with polycystic ovary syndrome in a randomized, unblinded RCT in the Department of Obstetrics and Gynecology at Tishreen University Hospital in Latakia who met the inclusion criteria. The patients were divided into two groups, the first taking pioglitazone and the second taking metformin. A clinical, laboratory and abdominal ultrasound examination was performed for all participating women in the first visit and after 6 months as well.

**Results:** Weight and body mass index decreased in both groups. In group B, weight decreased by up to 10% compared to 5% for pioglitazone, with statistically significant differences  $P = 0.00$ , and body mass index in group B decreased by 8% compared to 6%, with statistically significant differences  $P = 0.00$ .  $0.02$

Fasting blood sugar concentration decreased in both groups without significant statistical differences

Fasting insulin concentration decreased in both groups, but with a clear advantage for group A, with a statistically significant difference,  $P = 0.00$ .

The concentration of insulin resistance decreased in both groups, with a preference for group A, with a statistically significant difference,  $P = 0.19$

**Conclusion:** Pioglitazone treatment has an advantage over metformin in improving insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome, and in return, metformin is superior in reducing weight and BMI.

**Keywords:** polycystic ovary, insulin resistance, hyperandrogenism, metformin, pioglitazone



Copyright :Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\* Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

\*\*Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

\*\*\*PhD student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria

## دور خافضات السكر الفموية في تحسين مقاومة الأنسولين و مشعر كتلة الجسم عند مرضى المبيض متعدد الكيسات زائدات الوزن دراسة مضبوطة معشاة RCT

د. ميسون عزيز ديوب\*

د. أحمد عبد الرحمن\*\*

ميس منيف حايك\*\*\*

(تاريخ الإبداع 3 / 3 / 2024. قبل للنشر في 24 / 4 / 2024)

### □ ملخص □

**خلفية :** تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات اضطراباً هرمونياً شائعاً يصيب النساء في سن الإنجاب . يتميز بعدم انتظام الطمث وفرط الأندروجين ومقاومة الأنسولين والبدانة ونقص الخصوبة بالإضافة إلى النتائج طويلة المدى كأمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين وفرط شحوم الدم مما يبرر أهمية تشخيص وعلاج هذه المتلازمة لتحسين نوعية الحياة وتخفيف أعراض فرط الأندروجين.

**هدف:** هذه المقالة هو تحديد العلاج الأمثل لتحسين مقاومة الأنسولين وأعراض فرط الأندروجين لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات

**الطرق :** شملت الدراسة مريضات المبيض متعدد الكيسات بطريقة عشوائية غير معماة RCT في قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية يحقق معايير الاشتمال. وقسمت المريضات إلى مجموعتين الأولى تتناول البيوغليتازون وتتناول الثانية الميتفورمين. تم إجراء فحص سريري ومخبري وايكو بطني لجميع السيدات المشاركات في الزيارة الأولى وبعد 6 أشهر أيضاً

**النتائج:** انخفض الوزن ومعدل كتلة الجسم في المجموعتين ففي المجموعة B انخفض الوزن بنسبة وصلت حتى 10 % مقابل 5 % للبيوغليتازون مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.00$  و انخفض معدل كتلة الجسم في المجموعة B بنسبة 8% مقابل 6 % مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.02$

انخفض تركيز سكر الدم الصيامي في المجموعتين دون وجود فروق احصائية مهمة  
انخفض تركيز الأنسولين الصيامي في كلا المجموعتين ولكن مع أفضلية واضحة للمجموعة A مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.00$

انخفض تركيز المقاومة على الأنسولين في كلا المجموعتين مع أفضلية للمجموعة A مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.19$   
**الاستنتاج :** للعلاج بالبيوغليتازون أفضلية على الميتفورمين في تحسين المقاومة على الأنسولين لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات وبالمقابل يتفوق الميتفورمين في خفض الوزن ومعدل الكتلة BMI .

**الكلمات المفتاحية:** المبيض متعدد الكيسات، مقاومة الأنسولين ، فرط الأندروجين ، الميتفورمين ، بيوغليتازون

حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04



\* أستاذ مساعد، قسم الأمراض النسائية والتوليد، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية  
\*\*أستاذ، قسم الأمراض النسائية والتوليد، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية  
\*\*\*طالبة دكتوراه، قسم الأمراض النسائية والتوليد، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية

## مقدمة :

تعتبر **متلازمة المبيض متعدد الكيسات** الاعتلال الغدي الصماوي الأشيع عند النساء في سن النشاط التناسلي ويتظاهر بعدم انتظام الطموث ( ندره طموث ) مع علامات فرط أندروجين وضعف الخصوبة والعديد من الكيسات الصغيرة في المبيض .

يتم **تشخيص المبيض متعدد الكيسات** اذا توفر لدى المريضة معيارين من معايير روتردام وهي : دورات لا إباضية - فرط أندروجين - مظهر تعدد جريبات على الإيكو. (1)

يتظاهر **فرط الأندروجين** بالعديد من المظاهر السريرية كالشعرانية والعد والصلع والشواك الأسود بالإضافة الاضطرابات الاستقلابية التي ترافق هذه المتلازمة كمقاومة الأنسولين وارتفاع سكر الدم الصيامي وزيادة BMI . (1) تهدف الخيارات العلاجية الحالية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات إلى تنظيم الدورة الشهرية وتخفيض الوزن وتخفيف أعراض فرط الأندروجين وتدبير الاضطرابات الاستقلابية بالإضافة إلى زيادة الخصوبة.

**الميتفورمين** : دواء خافض لسكر الدم من مجموعة البيغوانيدات ويعد الخط الأول لعلاج داء السكري نمط ٢ ويستخدم في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات حيث يعمل على تقليل تصنيع الغلوكوز في الكبد وتقليل امتصاصه من الأمعاء ويزيد حساسية الأنسولين مما يؤدي لخفض سكر الدم وله فوائد في انقاص الوزن. (2، 3، 4)

**بيوغليتازون** : دواء خافض لسكر الدم يزيد حساسية الأنسولين في الجسم عن طريق تنشيط PPAR $\gamma$  وقد يكون مفيداً في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات بالإضافة إلى ما قد أظهرت الدراسات الحديثة كونه العامل الأول لمنع تطور مرض السكري والأمراض الوعائية الدماغية وأمراض القلب كاختلالات لداء السكري نمط ٢. (5)

**مقاومة الأنسولين** : هي حالة معقدة حيث تستجيب الخلايا المعتمدة على الأنسولين كالخلايا العضلية الهيكلية والخلايا الشحمية بشكل غير مناسب لمستويات الأنسولين الطبيعية مما يزيد الحاجة إلى الأنسولين للحفاظ على الوظيفة الطبيعية، تعد السمنة من العوامل التي تقاوم مقاومة الأنسولين مما يؤدي لفرط أنسولين الدم وحدث مرض السكري بالإضافة إلى ارتباطها بخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وبالتالي فمن الأفضل تحسين مؤشر مقاومة الأنسولين HOMA - IR في وقت مبكر لتحقيق الضبط الأمثل للأعراض السريرية . (6، 7، 8).

## عينة المرضى وطرق الدراسة :

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة RCT غير معماة.

أجريت الدراسة في قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بين

2022/12/1 و 2023/12/1

تم أخذ الموافقة الخطية المستنيرة للمشاركة في البحث

## معايير الاشتمال :

النساء بين ١٨ \_ 40 عام على أن يكون قد مر ٨ سنوات من بدء أول دورة طمثية.

عدم وجود حمل أو ارضاع خلال فترة الدراسة

مؤشر كتلة الجسم أكبر من 25

## معايير الاستبعاد :

نفي الأسباب الأخرى لفرط الأندروجين

وجود أمراض مزمنة مستبطنة سابقاً

النساء الموضوعات على أدوية تؤثر على الدورة الطمثية أو الهرمونات الجنسية لمدة 6 أشهر قبل إجراء الدراسة  
العمر أصغر من 18 وأكبر من 40

#### خطة البحث:

قبول السيدة في قسم النسائية وأخذ الموافقة المستنيرة للمشاركة في البحث بعد شرح كامل الإجراءات التي ستتخذ للمريضة

تم توثيق المعلومات المتعلقة بالمراجعات وتقسيمهن بشكل عشوائي بعد القيام بتحليل قيمة أنسولين الدم الصيامي وحساب مقاومة الأنسولين وتحديد المريضات اللواتي لديهن مقاومة معتبرة للأنسولين وفي النهاية تم الحصول على مجموعتين متجانستين مع نسبة تخصيص 1:1

المجموعة الأولى : تتألف من 33 مريضة واللواتي تناولن بيناغليتازون

المجموعة الثانية : تتألف من 32 مريضة واللواتي تناولن الميتفورمين

تم إخضاع المريضات لمعايير روتردام وإجراء ايكو بطني

معايرة سكر الدم الصيامي وقيمة أنسولين الدم الصيامي وتحديد مقاومة الأنسولين

قياس الطول والوزن والـ BMI

تم الطلب من جميع المريضات المشمولات بالدراسة العودة لزيارة مراقبة بعد 6 أشهر من الزيارة الأولى لإعادة الفحص السريري والمخبري

إجراء دراسة إحصائية مقارنة للنتائج ما بين المجموعتين لتحديد العلاج الأمثل لتحسين مقاومة الأنسولين و كتلة الجسم لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات.

### النتائج والمناقشة

#### النتائج :

تم تسجيل البيانات الديموغرافية حيث جميعهن من العرق الأبيض المتوسطي ويصنفن من الدرجة حسب الخطورة التخديرية ASA I & II وجميعهن غير مصابات بالتهاب الكبد B أو C ولا CMV وعولجن من أي حالة انتانية قبل البدء

ومع بدء التجربة كانت المجموعتين متجانستين ولا توجد فروق احصائية من النواحي التالية: العمر والوزن والطول ومؤشر الكتلة BMI

ويظهر ذلك مع قيم P \_ value أكبر من القيمة 0.05 وهذا مهم لضمان عدم التحيز أو تداخل المتغيرات في التأثير على نتائج التجربة قدر الإمكان

تم إعادة الفحص السريري والمخبري والايكو بعد 6 أشهر من الزيارة الأولى أيضاً

لم يكن هناك فروق بين المجموعتين من النواحي المخبرية المدروسة : سكر الدم الصيامي وتركيز الأنسولين الصيامي ومقاومة الأنسولين أي إن المجموعتين تصلحان للمقارنة بشكل جيد بينهما للبحث عن الفرق بين التأثير الدوائي على مجموعتي المرضى ولا داعي لإضافة مجموعة شاهد

انخفض الوزن ومعدل كتلة الجسم في كلا المجموعتين ففي المجموعة B انخفض الوزن بنسبة وصلت حتى 10 % مقابل 5 % للبيوغليتازون مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.00$  و انخفض معدل كتلة الجسم في المجموعة B بنسبة 8% مقابل 6 % مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.02$  كان للميتفورمين أفضلية على البيوغليتازون في تخفيض الوزن و BMI

جدول 1 : مقارنة تغير الوزن ومعدل كتلة الجسم بين الزيارة الأولى والثانية للمريضات

	الدواء	N	Mean	Std. Deviation	P
الوزن في الزيارة الأولى	البيوغليتازون	33	74.6106	9.02616	.624
	الميتفورمين	32	75.6294	7.54791	
الوزن بعد 6 أشهر	البيوغليتازون	33	71.1285	8.78593	.045
	الميتفورمين	32	65.9762	11.33458	
معدل كتلة الجسم في الزيارة الأولى	البيوغليتازون	33	27.0379	1.78855	.956
	الميتفورمين	32	27.0603	1.48489	
معدل كتلة الجسم بعد 6 أشهر	البيوغليتازون	33	25.3355	1.58764	.001
	الميتفورمين	32	22.9278	3.54235	

انخفض تركيز سكر الدم الصيامي في المجموعتين دون وجود فروق احصائية مهمة حيث كان للميتفورمين والبيوغليتازون نفس الفعالية في خفض سكر الدم الصيامي انخفض تركيز الأنسولين الصيامي في كلا المجموعتين ولكن مع أفضلية واضحة للمجموعة A مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.00$

انخفض تركيز المقاومة على الأنسولين في كلا المجموعتين مع أفضلية للمجموعة A مع فروق احصائية مهمة  $P = 0.19$

كان للبيوغليتازون أفضلية على الميتفورمين في تخفيض أنسولين الدم وبالتالي المقاومة على الأنسولين

جدول 2 : مقوينة تغير القيم المخبرية بين الزيارة الأولى والثانية

	الدواء	N	Mean	Std. Deviation	P
قيمة السكر في الزيارة الأولى	البيوغليتازون	33	85.4242	4.82934	.581
	الميتفورمين	32	84.8219	3.85325	
قيمة الأنسولين في الزيارة الأولى	البيوغليتازون	33	17.8367	1.91837	.829
	الميتفورمين	32	17.7381	1.73534	
مقاومة الأنسولين في الزيارة الأولى	البيوغليتازون	33	3.7482	.30487	.584
	الميتفورمين	32	3.7063	.30924	

قيمة السكر بعد 6 أشهر	البيوغليتازون	33	77.4242	3.82721	0.112
	الميتفورمين	32	78.8844	3.45086	
قيمة الأنسولين بعد 6 أشهر	البيوغليتازون	33	11.2594	1.58305	0.000
	الميتفورمين	32	13.5759	1.52040	
مقاومة الأنسولين بعد 6 أشهر	البيوغليتازون	33	2.1457	.27097	0.000
	الميتفورمين	32	2.6394	.27469	

### المناقشة:

في دراسة أجريت في الهند عام ٢٠١٢ (9) عن مقارنة تأثير علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات بالميتفورمين والبيوغليتازون حيث شملت الدراسة الفئة العمرية بين 18-35 سنة في مستشفى غاندي في الهند وأبلغت الدراسة أن كلا الدوائين يعيدان الدورة الشهرية إلى طبيعتها ويحققان معدل أفضل للإباضة ويحسنان الأعراض السريرية لفرط الأندروجين بالإضافة إلى أن البيوغليتازون كان أكثر فعالية في تحسين مقاومة الأنسولين من الميتفورمين. (9) تأثير علاج بيوغليتازون أو الميتفورمين على مؤشر كتلة الجسم لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض كشفت نتائج التحليل التلوي أن بيوغليتازون كان أقل فعالية بكثير من الميتفورمين في تقليل مؤشر كتلة الجسم بين مرضى متلازمة تكيس المبايض (10، 11، 12، 13، 14)

تأثير علاج البيوغليتازون أو الميتفورمين على الجلوكوز الصيامي لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض (10، 11، 12) كشفت نتائج التحليل التلوي عن تأثير مماثل للبيوغليتازون والميتفورمين على مستويات الجلوكوز الصيامي لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض

قارنت ست دراسات آثار البيوغليتازون والميتفورمين على مستوى الأنسولين أثناء الصيام.

تم علاج 141 مريضاً بالبيوغليتازون و 137 مريضاً بالميتفورمين. أظهر التحليل التلوي أن البيوغليتازون كان أكثر فعالية من الميتفورمين في خفض مستوى الأنسولين أثناء الصيام لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض. كان الفرق في المتوسط المعياري (95)  $-0.37$  (SMD)  $[-0.61, CI]$ ،  $-0.13$ . كان اختبار عدم التجانس بين الدراسات غير مهم ( $I^2 = 0.0\%$ ,  $P = 0.621$ ). (10، 11، 12، 13، 14، 15)

كان هناك انخفاض ملحوظ في مستوى الأنسولين في مجموعة البيوغليتازون مقارنة بمجموعة الميتفورمين.

قارنت خمس دراسات آثار البيوغليتازون والميتفورمين على مؤشر HOMA-IR.

تم علاج 127 مريضاً بالبيوغليتازون و 122 مريضاً بالميتفورمين. وأظهر التحليل التلوي أن البيوغليتازون كان أكثر فعالية من الميتفورمين في تقليل مؤشر HOMA-IR لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض.

كان الفرق في المتوسط المعياري (95)  $-0.32$  (SMD)  $[-0.57, CI]$ ،  $-0.06$ .

كان اختبار عدم التجانس بين الدراسات غير مهم ( $I^2 = 30.0\%$ ,  $P = 0.221$ ).

يوضح نتائج التحليل التلوي تأثير البيوغليتازون والميتفورمين على مؤشر HOMA-IR.

كان هناك انخفاض ملحوظ في مؤشر HOMA-IR في مجموعة البيوغليتازون مقارنة بمجموعة الميتفورمين. أظهرت هذه الدراسات أن البيوغليتازون أكثر فعالية من الميتفورمين في تقليل مقاومة الأنسولين لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض. (10، 11، 13، 15).

كانت النتائج متسقة عبر الدراسات المشمولة.

تماشياً مع دراستنا Shigiyama وآخرون، أظهرت انخفاض في مقاومة الأنسولين (والتي تم تقييمها من خلال النموذج المتوازن لمقاومة الأنسولين (HOMA-IR) بشكل ملحوظ في كل من مجموعتي الميتفورمين و البيوغليتازون لدى المرضى الذين يعانون من المرحلة المبكرة من داء السكري من النوع 2 (T2DM)، وهو ما يمثل أكثر من 90% من مرضى السكري. في حين أن التحسن في حساسية الأنسولين كان قابلاً للمقارنة بين المجموعتين. (16)

إنَّ المرضى الذين يعانون من T2DM والذين يتلقون علاج بالأنسولين القاعدي المستقر، تم تحسين HOMA-IR لديهم من خلال علاج إضافي بالمشاركة مع البيوغليتازون والميتفورمين بخلاف الميتفورمين وحده. (17) كما كانت هناك أيضاً دراسات تثبت أن العلاج المركب ببيوغليتازون-ميتفورمين يرتبط بانخفاض كبير في مستويات HOMA-IR بالمقارنة مع العلاج الأحادي بالميتفورمين في المرضى الذين يعانون من T2DM. (18، 19) على نقيض ذلك، لم يتغير HOMA-IR بشكل ثابت مع علاج ببيوغليتازون أو الميتفورمين في مجموعة من النساء ذوات الوزن الزائد المصابات بالسكري الحلي. (20)

يعتبر البيوغليتازون محسس قوي للأنسولين حيث يعمل بشكل مباشر على تحسين حساسية الأنسولين من خلال تنشيط إشارات الأنسولين على خلايا العضلات. (21)

## الاستنتاجات والتوصيات

توضح نتائج الدراسة الحالية أن البيوغليتازون له أفضلية على الميتفورمين في تخفيض أنسولين الدم وبالتالي المقاومة على الأنسولين لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات بالمقابل للميتفورمين أفضلية في تخفيض الوزن و BMI.

## Reference

- 1 Smet ME, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. Australas J Ultrasound Med. 2018;21(2):59-60.
- 2 Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2012(5):Cd003053.
- 3 Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13(6):527-37.
- 4 Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003;79(1):1-13.
- 5 Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. Am J Med. 2003;115 Suppl 8A:42s-8s.
- 6 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985;28(7):412-9.
- 7 Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment

- of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(1):57-63.
- .8 Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5457-64.
- .9 Sangeeta S. Metformin and pioglitazone in polycystic ovarian syndrome: a comparative study. *J Obstet Gynaecol India*. 2012;62(5):551-6.
- .10 Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1360-5.
- .11 Ortega-González C, Cardoza L, Coutiño B, Hidalgo R, Arteaga-Troncoso G, Parra A. Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol*. 2005;184(1):233-9.
- .12 Naka KK, Kalantaridou SN, Kravariti M, Bechlioulis A, Kazakos N, Calis KA, et al. Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2011;95(1):203-9.
- .13 Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Coady AM, Atkin SL. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):233-7.
- .14 Shahebrahimi K, Jalilian N, Bazgir N, Rezaei M. Comparison clinical and metabolic effects of metformin and pioglitazone in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(6):805-9.
- .15 Du Q, Wang YJ, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):723-30.
- .16 Shigiyama F, Kumashiro N, Miyagi M, Ikehara K, Kanda E, Uchino H, et al. Effectiveness of dapagliflozin on vascular endothelial function and glycemic control in patients with early-stage type 2 diabetes mellitus: DEFENCE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):84.
- .17 Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, Kleine I, Fuchs W. Double-blind, randomized, multicentre, and active comparator controlled investigation of the effect of pioglitazone, metformin, and the combination of both on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes receiving stable basal insulin therapy: the PIOCMB study. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:65.
- .18 Perez A, Zhao Z, Jacks R, Spanheimer R. Efficacy and safety of pioglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with pioglitazone and metformin monotherapy in treating patients with T2DM. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2915-23.
- .19 Kaku K. Efficacy and safety of therapy with metformin plus pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(5):1111-9.
- .20 Elkind-Hirsch KE, Seidemann E, Harris R. A randomized trial of dapagliflozin and metformin, alone and combined, in overweight women after gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;232(3):100139.
- .21 DeFronzo RA, Inzucchi S, Abdul-Ghani M, Nissen SE. Pioglitazone: The forgotten, cost-effective cardioprotective drug for type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2019;16(2):133-43.