

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TOR VERGATA



Facoltà di Ingegneria

Corso di Laurea Magistrale in Ing. Medica

Corso di Health Technology Assessment

Analisi e valutazione della sperimentazione clinica: *Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*

A.A 2021/2022

Professore:

R.A. Gulino

Studentessa:

Elisa Simonelli (0286527)

Sindrome ovaio policistico e terapie

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una sindrome clinica caratterizzata da lieve obesità, cicli irregolari, amenorrea e segni di iperandrogenismo (p.e. acne). La maggior parte delle pazienti ha più cisti nelle ovaie, del normale. La sindrome è presente dal 5 al 10% delle donne negli Stati Uniti ed è la causa più frequente di infertilità. Questa sindrome comporta un'ovulazione o disfunzione ovulatoria e un eccesso di androgeni di eziologia incerta. Tuttavia, alcune evidenze suggeriscono che le pazienti hanno un'anomalia funzionale del citocromo P450c17 che colpisce la 17-idrossilasi, come risultato si ha un'aumentata produzione di androgeni.

I sintomi della PCOS iniziano tipicamente alla pubertà e peggiorano con il tempo. Sono frequenti sintomi come: l'adrenarca precoce (caratterizzato da un eccesso di solfato deidroepiandrosterone), dalla crescita precoce dei peli ascellari, dal cattivo odore del corpo e da acne microcomedonica.

Altri sintomi possono comprendere aumento di peso, affaticamento, scarsa energia, problemi correlati al sonno, sbalzi d'umore, depressione, ansia e mal di testa. In alcune donne la fertilità è compromessa. Nel caso in cui le donne con la sindrome dell'ovaio policistico rimangano incinte, aumenta il rischio di complicazioni durante la gravidanza e le complicanze sono peggiori se le donne sono obese. Le complicanze includono: diabete gestazionale, parto pretermine e preeclampsia.

La diagnosi di PCOS richiede la presenza di almeno 2 su 3 dei criteri seguenti:

- Disfunzione ovulatoria, che causa irregolarità mestruali.
- Evidenza clinica o biochimica di iperandrogenismo.
- >10 follicoli per ovaio (rilevati mediante ecografia pelvica), questi si presentano solitamente in periferie e assomigliano ad un filo di perle.

I possibili trattamenti da utilizzare in caso di sindrome dell'ovaio policistico sono:

- Progestinici intermittenti o contraccettivi orali.
- Dimagrimento ed esercizi regolari.
- Trattamento per l'infertilità.
- Per l'irsutismo possono essere utilizzate misure fisiche come lo schiarimento, l'elettrolisi, l'epilazione...

Introduzione

Nella seguente trattazione verrà analizzata la sperimentazione clinica descritta nell'articolo *"Effect of combined metformin and oral contraceptive therapy on metabolic factors and endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome"* pubblicato nel manoscritto *"Fertil Steril. 2011 Aug; 96(2): 501–504.e2"* edito da *"US National Library of Medicine"*.

L'articolo riporta e analizza le procedure e i risultati della sperimentazione clinica di uno studio di fase 4, monocentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato da placebo; su 19 donne sovrappeso con sindrome dell'ovaio policistico e messe a confronto tra l'utilizzo combinato della *Metformina* con un contraccettivo orale (OC) (9 donne per lo studio Met-OC) e contraccettivo orale combinato con il placebo (10 donne).

Lo studio, di tipo monocentrico, è stato interamente studiato e analizzato dal *General Clinical Research Center* di *Richomond, Virginia, Stati Uniti*.

Lo studio è stato svolto dal novembre del 2005 al gennaio 2010, a causa di scarsa adesione allo studio e criterio di inclusione che prevedeva 8 cicli durante un intero anno.

Dopo 3 mesi, dall'inizio della terapia, viene effettuato il primo follow-up, dove si nota che l'unica variazione riscontrata è la dilatazione mediata dal flusso che è aumentata del 69% nel gruppo *Metformina* -contraccettivo orale; mentre, restano invariati i livelli di androgeni, il profilo lipidico, la sensibilità all'insulina e sui marcatori infiammatori sierici.

Obiettivi dello studio

L'obiettivo della sperimentazione è di determinare se la combinazione di Metformina e contraccettivo orale, rispetto al contraccettivo orale e placebo, migliori in modo più efficace la sensibilità dell'insulina, misurata mediante test di tolleranza al glucosio endovenoso modificato, valutando anche il profilo lipidico, i marcatori di rischio cardiovascolari e la funzione endoteliale vascolare, misurata dalla dilatazione mediata dal flusso.

Questo studio è stato condotto perché la resistenza all'insulina aumenta il rischio di diabete, dislipidemia e disfunzione endoteliale nelle donne con la sindrome dell'ovaio policistico. Sebbene le pillole contraccettive siano usate da decenni per trattare la sindrome, queste peggiorano l'iperinsulinemia, la resistenza all'insulina e la tolleranza al glucosio. Al contrario, la Metformina migliora la sensibilità all'insulina e la dislipidemia.

Definizione dei pazienti eleggibili allo studio

La sperimentazione è stata eseguita con l'assegnazione randomizzata. I pazienti eleggibili allo studio sono stati scelti rispettando i criteri di inclusione: femmine di età inclusa tra i 18 e i 45 anni, con almeno 8 cicli all'anno, elevato testosterone libero, test di funzionalità tiroidea normale e prolattina sierica. Inoltre, i soggetti devono essere affetti da PCOS per i criteri di Rotterdam, che sono stati modificati in modo da escludere altri disturbi clinici.

Invece, sono stati scartati pazienti che rientravano nei criteri di esclusione: uomini, donne con malattie quali: diabete mellito; cardio polmonari; renali; epatiche; neurologiche; psichiche; infettive. Inoltre, rientrano nei criteri di esclusione anche donne con storie di cancro al seno, trombosi venosa profonda, in stato di gravidanza e allattamento. In più, i soggetti sono stati esclusi in caso di uso di tabacco nei 6 mesi precedenti o uso di un contraccettivo orale.

Criteri diagnostici e misurazione degli esiti

I soggetti si sono presentati dopo un digiuno notturno di 12 ore per 2 giorni consecutivi, sia il primo giorno che dopo 3 mesi di trattamento, per sottoporsi a dei test valutativi, sempre eseguiti nella fase follicolare del ciclo mestruale, confermata dal progesterone sierico $<6,4 \text{ nmol/L}$.

I test effettuati in un primo momento hanno ridotto il numero di pazienti da 98 iniziali sotto screening a solo 23 a causa di alcune incongruenze sui criteri di inclusione che mettevano a rischio le pazienti.

I test valutativi che sono stati effettuati avevano lo scopo di analizzare i livelli di androgeni e marker dei rischi cardiovascolari; inoltre, è stato eseguito un test di tolleranza al glucosio orale standard di 2 ore con determinazioni di glucosio e insulina ogni 15 minuti. Il giorno successivo sono state sottoposte a FMD (metodiche di dilatazione mediata dal flusso) seguita dal test di tolleranza al glucosio per via endovenosa di 3 ore.

L'endpoint primario dopo 3 mesi era la variazione della sensibilità all'insulina: sensibilità all'insulina misurata da una combinazione dell'indice di sensibilità all'insulina (*ISI*), che dovrebbe aumentare dopo un periodo di trattamento di 3 mesi per mostrare un miglioramento e sensibilità all'insulina (*SI*), che dovrebbe diminuire dopo un periodo di trattamento di 3 mesi per mostrare un miglioramento. È da tener conto che l'*ISI* (indice sensibilità all'insulina), sviluppata da Matsuda e DeFronzo, dà un calcolo basato sui test di tolleranza al glucosio orale standard (OGTT) ed è registrato come unità su scala arbitraria. I dati *SI* (sensibilità all'insulina) si basano su un calcolo derivato dall'analisi dei risultati del test di tolleranza al glucosio per via endovenosa frequentemente campionato (FSIVGTT) di Bergman e riportati con l'unità di misura $\text{min}^{-1}/(\mu\text{IU/L})$.

Metodiche di randomizzazione

La randomizzazione ha il fine di distribuire, in maniera uniforme, i fattori prognostici, noti e sconosciuti, nei vari gruppi, rendendo il più significativo possibile il confronto fra gli stessi. In questo modo, se la randomizzazione è efficace, ossia i gruppi risultano omogenei, e il trial viene condotto ed analizzato correttamente, l'eventuale differenza di esiti tra i gruppi sarà attribuita all'efficacia del trattamento sperimentale e non ad un'interferenza ascrivibile ad una differenza nella composizione dei campioni. La randomizzazione risponde anche al principio etico di incertezza, che vieta di predeterminare se un partecipante dovrà essere attribuito ad un gruppo di controllo o ad uno dei gruppi di sperimentazione.

Lo studio si presenta come un trial randomizzato, ossia l'assegnazione dei soggetti al gruppo di controllo piuttosto che al gruppo di sperimentazione avviene in modo casuale. La *VCU Investigational Pharmacy* ha preparato la *Metformina* e le capsule di placebo. Per la randomizzazione hanno usato un sistema computerizzato con un generatore di numeri casuali usando un rapporto di assegnazione 1:1 con blocchi di dimensione casuali (3-4 soggetti per blocco) e con assegnazione nascosta al fine di evitare sia ai soggetti che al personale medico la conoscenza del trattamento. Il protocollo farmacologico è stato valutato tramite intervista e conteggio delle pillole.

Modalità di somministrazione

I soggetti sono stati randomizzati con: contraccettivo orale e *Metformina* 500mg per via orale tre volte al giorno oppure con contraccettivo orale e placebo per via orale tre volte al giorno. Il contraccettivo orale utilizzato è stato *etinilestradiolo 35mcg/norgestimato 0.18/0.215/0.25 mg* perché è il contraccettivo più prescritto negli Stati Uniti. La *Metformina* è stata somministrata una volta al giorno per 1 settimana, 2 volte al giorno per 1 settimana e tre volte al giorno per il restante periodo di studio.

Definizione del trattamento nei bracci

Affinché una sperimentazione abbia una sua significatività devono essere presenti almeno due bracci. Lo studio è stato definito controllato, perché implica la presenza di un gruppo di controllo e costituito da una porzione di campione a cui deve essere somministrata la miglior terapia, già in uso nel momento di inizio della sperimentazione o, in assenza di questa, una terapia placebo (cioè di un farmaco che somiglia alla terapia sperimentale ma non contiene il principio attivo). Tale gruppo di controllo deve essere formato da soggetti che possiedono, nei limiti della variabile casuale, gli stessi requisiti di quelli di gruppi trattati, poiché la differenza starà nella terapia assunta. Se i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale ai vari bracci, i gruppi saranno comparabili e ciò fornisce una certa garanzia che i dati derivanti dal gruppo sperimentale siano dovuti, effettivamente, alla variabile che si sta testando.

Lo studio, in analisi, prevede la presenza di due bracci: un gruppo di controllo, costituito da pazienti a cui è stato somministrato il placebo e il contraccettivo orale; un gruppo di sperimentazione, in cui le partecipanti hanno ricevuto la *Metformina* e il contraccettivo orale.

Delle 98 donne sottoposte a screening solo 23 sono state randomizzate, a causa di non conformità con i test iniziali di eleggibilità allo studio. Successivamente due donne si sono ritirate prima del follow-up. Quindi delle 19 donne rimaste, 10 sono state randomizzate per l'uso del placebo e contraccettivo orale, mentre le altre 9 sono state inserite nel gruppo della sperimentazione *Metformina* e contraccettivo orale. In totale, il 26% delle donne era sovrappeso e il 74% era obeso, uniformemente distribuite nei gruppi. Sei donne erano intolleranti al glucosio e quindi inserite in numero uguale nei due gruppi. Nessuna delle partecipanti ha avuto effetti avversi seri.

Bisogna, tuttavia, prestare un minimo di attenzione al termine di confronto utilizzato nello studio. Per valutare l'effettiva importanza terapeutica di un nuovo trattamento farmacologico è necessario che il termine di confronto, verso cui la nuova terapia

deve dimostrare la sua efficacia, sia la miglior terapia disponibile al momento della somministrazione. Solo così, i risultati in termini di efficacia di un trial clinico saranno significativi e potranno essere effettivamente considerati utili per la pratica clinica.

In questo studio, il farmaco viene testato nei confronti di un placebo. Tuttavia, già dall'inizio dello studio esistevano trattamenti differenti come l'utilizzo di contraccettivi orali contenenti progestinici o l'utilizzo di un altro ipoglicemizzante differente dalla Metformina. Per garantire una buona significatività dei risultati, dunque, sarebbe stato più corretto assumere come termine di confronto uno dei metodi già in uso per il trattamento della malattia.

Quando si valuteranno i risultati raggiunti, bisognerà, dunque, tenere in considerazione che non si sta testando la maggiore efficacia della terapia rispetto alla *best practice*. Dimostrando, invece, l'efficacia della Metformina rispetto ad un farmaco placebo.

È importante considerare, inoltre, che testare un farmaco nei confronti di un placebo, quando esistono già terapie standard, per il trattamento della patologia rappresenta un problema anche dal punto di vista etico: si impedirà, infatti, ai partecipanti del gruppo di controllo di usufruire di una terapia di cui è già stata testata l'efficacia. Nell'ambito dello studio che si sta analizzando, questo problema etico è da tenere presente, specie perché le pazienti eleggibili sono sintomatiche; può essere mitigato dal fatto che le terapie standard per l'ovaio policistico possono essere interrotte, poiché non esiste una vera "cura" della malattia, ma piuttosto un miglioramento nello stile di vita. La sicurezza delle pazienti è stata garantita considerando l'esclusione di donne affette da gravi patologie, incinte e in allattamento.

Cecità delle procedure

Nell'ambito di uno studio clinico il concetto di cecità interviene in diversi momenti e per diverse ragioni. Nell'articolo si legge che lo studio è stato condotto in *doppio cieco*. Una sperimentazione condotta in doppio cieco implica che, né gli sperimentatori, né i soggetti coinvolti siano a conoscenza del trattamento assegnato, con l'obiettivo di ridurre la probabilità di esserne influenzati. È chiaramente specificato che le partecipanti, tutto il personale della struttura, gli sperimentatori, lo sponsor e i suoi rappresentanti sono rimasti all'oscuro della terapia assegnata ad ogni singolo soggetto, fino al completamento dello studio. La cecità inizia fin dalla randomizzazione, anche a tutela del principio di incertezza. La *VCU Investigational Pharmacy* ha fornito, sia le pillole di Metformina, che le pillole di placebo e consegnato le pillole alle pazienti. Le pillole contenenti il principio attivo e quelle contenenti il placebo sono state realizzate con un aspetto identico. Tutte le

partecipanti, appartenenti al gruppo di controllo o al gruppo di sperimentazione, sono state istruite ad assumere la terapia nello stesso modo. Tutte le partecipanti hanno ricevuto le stesse visite e gli stessi esami diagnostici.

Aspetti etici

Dal punto di vista etico, lo studio clinico è stato condotto in conformità con le linee guida dell'*International Conference on Harmonisation* e ai principi della *Dichiarazione di Helsinki*. Nello svolgimento di una sperimentazione clinica non si può prescindere dal rispetto del principio etico e scientifico definito *principio di incertezza*: “la sperimentazione è eticamente accettabile solo se vi è un ragionevole margine di incertezza sull’efficacia del trattamento oggetto di sperimentazione e i partecipanti non abbiano la certezza di essere inclusi nel gruppo di sperimentazione.”

Lo studio ha prestato attenzione ad entrambi questi aspetti.

In particolare, lo studio è svolto in *fase IV*, ovvero la sperimentazione avviene dopo che il farmaco o la terapia abbiano ottenuto l’autorizzazione alla prescrizione medica e siano già stati messi in commercio. La sperimentazione viene condotta per verificare che i risultati nel trial di fase III siano generalizzabili. Sono, dunque, eticamente accettabili sperimentazioni che si stanno analizzando dal momento che i risultati degli studi precedenti hanno portato a valutare che i benefici del seguente farmaco potessero giustificare i rischi.

L’utilizzo del placebo, piuttosto che un farmaco attivo, come termine di confronto può sollevare critiche, come descritto in precedenza, dal momento che alle donne viene chiesto di sospendere l’eventuale terapia standard per la PCOS, a cui si stavano sottoponendo.

Il secondo aspetto, che attiene alla necessità che i partecipanti non sappiano di essere assegnati al gruppo di controllo o di sperimentazione, prima dell’inizio della sperimentazione clinica, è stato rispettato. È previsto dal protocollo, un sistema casuale di randomizzazione, come descritto nei paragrafi precedenti, attraverso un sistema computerizzato randomico.

Nello studio è stata considerata la presenza di un Comitato Etico Indipendente (IEC) o di un Institutional Review Board (IRB), che sovrintendesse il rispetto dei principi etici nello svolgimento della sperimentazione clinica. Il comitato etico viene definito come un organismo indipendente, composto di personale sanitario e no, incaricato di garantire: la tutela dei diritti, la sicurezza, il benessere dei soggetti della sperimentazione e di fornire pubblica garanzia di queste tutele.

Il protocollo, dello studio in esame, è stato approvato da un IRB. Gli sperimentatori coinvolti nello studio hanno dovuto ricevere l'approvazione dell'IRB anche per qualsiasi modifica del protocollo, di tutte le forme di informazioni relative allo studio (come il consenso informato) e gli annunci pubblicitari per reclutare i soggetti.

Nell'articolo è riportato che il comitato etico che si è occupato di supervisionare il rispetto dei principi etici è stato *VCU Institutional Review Board*.

Tuttavia, nell'articolo non è riportato di come siano state informate le pazienti né della firma del consenso informato. Ma sappiamo che negli Stati Uniti, nazione dove si è svolta la sperimentazione, il consenso informato s'impone per legge dal 1991. Con la legge dell'autodeterminazione vi è il riconoscimento ai massimi livelli legislativi del diritto all'autodeterminazione del paziente. La legge americana stabilisce che ogni istituzione sanitaria è tenuta a rendere edotti i pazienti circa i loro diritti legali, che prevedono la facoltà di accettare o rifiutare il trattamento medico. Né nell'articolo, né nel protocollo è stato inserito il modello del consenso informato, per cui non si può dire nulla sulla loro correttezza e completezza, ma va specificato che hanno ricevuto l'approvazione del Comitato Etico.

Follow up e misurazione degli esiti

La sperimentazione clinica si è conclusa dopo un periodo di tempo fissato a 3 mesi, per monitorare gli effetti della terapia sperimentale. Inizialmente le donne sottoposte a screening sono state 98 ma solo 23 sono state randomizzate, due soggetti sono stati persi al follow-up a causa della perdita di interesse, una per trasferimento e una per sanguinamento mestruale pesante. La maggior parte dei parametri di base non differiva tra i gruppi. Il gruppo Metformina-OC aveva una pressione sanguigna leggermente superiore rispetto al gruppo placebo, mentre quest'ultimo presentava livelli medi di trigliceridi e LDL leggermente più alto rispetto all'altro gruppo. Tutte le donne si sono sottoposte al trattamento e non è indicato, se tutte le donne hanno preso regolarmente il trattamento, come erano state istruite al momento iniziale della terapia.

Modalità di analisi dello studio

Durante la stesura del protocollo di ricerca una cosa da decidere a priori è il tipo di approccio allo studio, ovvero *Intention-to-treat* o *Per Protocol analysis*. Dall'approccio scelto derivano conseguenze con impatto diretto sulla metodologia statistica che si intende adottare. In particolare, l'approccio *PP analysis* si differenzia dall'*Intention-to-treat (ITT)* principalmente su un aspetto, ovvero nell'analisi *ITT* anche i soggetti che si ritirano o che vengono esclusi vengono calcolati nelle statistiche, a differenza dell'approccio *PP analysis*, per cui i pazienti esclusi o che si ritirano non vengono calcolati nell'analisi statistica finale. Entrambi gli approcci di analisi dello studio sono validi, ma il *PP analysis* è più indicato per le analisi di sensibilità come nel caso dello studio in analisi.

Il tipo di approccio allo studio è stato l'*analisi Per-Protocol (PP)*, che ha come obiettivo quello di identificare l'effetto di uno specifico trattamento quando tutte le condizioni dello studio sono presenti. Lo scopo dell'approccio *PP analysis* ha come obiettivo di definire l'efficacia di un trattamento quando i pazienti sono perfettamente conformi ai criteri di inclusione stabiliti a priori. Questo significa che le donne che hanno abbandonato lo studio sono state escluse dall'analisi statistica finale.

Potenza statistica e dimensioni dello studio

Per lo studio della combinazione di Metformina e contraccettivo orale sono state arruolate 23 pazienti, questa dimensione del campione non era quella che si desiderava all'inizio dello studio, né il periodo era quello auspicato, nonostante gli sforzi per trovare altre pazienti. Lo studio è classificato come "*fase IV*", questo tipo di studio è utile ai ricercatori per valutare l'uso combinato di più farmaci e comprendere meglio l'uso di un farmaco per le applicazioni approvate. Anche avendo un piccolo campione a livello statistico, i risultati sono soddisfacenti per ulteriori studi sulla malattia in combinazione con un farmaco ipoglicemizzante.

Presenza di eventuali conflitti di interesse, sponsor e fonti di finanziamento

Lo sponsor dello studio è la *VCU (Virginia Commonwealth University)*. L'azienda universitaria, con i vari settori farmaceutici e clinici, si è occupata sia di finanziare che di progettare lo studio. È riportato nel trial che i ricercatori principali, che hanno svolto le analisi, non sono impiegati dall'organizzazione, che sponsorizza lo studio e non esiste un accordo tra i ricercatori principali e lo sponsor che limita i diritti del PI di discutere o pubblicare i risultati dello studio, dopo che lo studio è stato completato.

Conclusioni

Le analisi finali effettuate dopo tre mesi hanno dimostrato che il gruppo Metformina-OC ha avuto una diminuzione dell'1.9% del BMI, una significativa diminuzione del testosterone libero e un aumento significativo di SHBG (globuline leganti gli ormoni sessuali per carenza o eccesso di testosterone in uomini o donne). In sintesi, si è dimostrato che dopo 3 mesi, l'assunzione di Metformina e OC è superiore alla monoterapia OC nel migliorare la funzione endoteliale. Né Metformina-OC, né OC in monoterapia hanno modificato la sensibilità dell'insulina dopo 3 mesi.

Non ci sono stati effetti avversi o mortalità delle pazienti durante lo studio. Tuttavia, lo studio presenta delle limitazioni. Nonostante l'intenso sforzo di reclutamento, lo studio è stato sottodimensionato per l'esito primario e la durata relativamente breve. Infine, l'articolo riporta che lo studio è stato utile per decretare l'effetto benefico, nelle donne in sovrappeso, dell'uso combinato di Metformina e Contraccettivo Orale sulla funzione endoteliale vascolare su donne affette da ovaio policistico.

Interpretazione

Lo studio ha rispettato e adeguatamente giustificato tutti i criteri di inclusione e di esclusione al fine di garantire la sicurezza delle partecipanti. Risulta un punto di forza dello studio il fatto che non ci sono evidenze di un possibile aumento artificioso del campione, al fine di incrementare la potenza statistica dello studio.

Già al primo ed unico endpoints si è potuta osservare l'efficacia del trattamento per quanto riguarda la funzione endoteliale vascolare, la diminuzione del BMI, la diminuzione del testosterone libero.

Nel rispetto del principio di incertezza i pazienti sono stati correttamente randomizzati centralmente a ricevere placebo; inoltre, sono state osservate alcune differenze basali nonostante la randomizzazione, tuttavia, l'analisi statistica ha tenuto conto di queste differenze di base.

Nel protocollo sono state previste una serie di misure adeguate a garantire il doppio cieco: l'utilizzo di ambulatori esterni per avere una valutazione clinica differente. Anche dal punto di vista etico la sperimentazione soddisfa la maggior parte dei requisiti: è stato rispettato il principio etico di incertezza in tutti i suoi aspetti, è stata prevista la presenza di un Institutional Review Board a cui gli sperimentatori hanno inviato le informazioni necessarie e garantito pieno accesso ai dati degli studi. Una critica dal punto di vista etico, tuttavia, può essere fatta per la scelta di utilizzare il placebo, come termine di controllo, piuttosto che una delle terapie standard disponibili al momento della progettazione degli studi. Così l'uso di un determinato

OC, quando per donne affette da PCOS il miglior contraccettivo è rappresentato da un progestinico. Altra nota da sollevare è il fatto che nessuna donna è stata controllata per quanto riguarda la dieta e l'attività fisica, che può avere un effetto benefico nel trattamento della PCOS in donne sovrappeso. Inoltre, non è stata somministrata la dose massima di Metformina per ridurre il rischio di effetti collaterali gastrointestinali.

Preso in considerazione tutto quello che è risultato dallo studio e ciò che lo studio si proponeva di valutare, possiamo dire che lo studio è stato utile per quanto riguarda la funzione endoteliale vascolare, ma ha dati scarsi sul voler valutare la sensibilità all'insulina come si proponeva di valutare inizialmente lo studio.