

**Endocrinología**

## Uso de agentes sensibilizadores à insulina na estimulação ovárica

### *Insulin-sensitizing agents on ovulation induction*

Pinelo S, Serra H, Barbosa A, Felgueira E, Figueiredo H, Pires I, Tavares A

Unidade de Medicina da Reprodução Centro Hospitalar de Gaia e Espinho

#### **Resumo**

*A presença de insulino-resistência constitui um dos principais factores envolvidos na patogénese da síndrome de ovário policístico (SOPC) o que levou à utilização dos agentes sensibilizadores à insulina para o seu tratamento.*

*Neste grupo de fármacos, habitualmente utilizados no tratamento da diabetes tipo II, alguns foram estudados no tratamento do SOPC, nomeadamente a metformina (uma biguanida); as tiazolidinediones (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona) e o d-qui-ro-inositol, sendo a metformina a mais extensivamente estudada.*

*Os efeitos da metformina no tratamento de infertilidade destas doentes traduzem-se fundamentalmente através da redução dos níveis de insulina e correcção da hiperandrogenia, promovendo a indução da ovulação quando associado ou não ao citrato de clomifeno.*

*A sua utilização durante os ciclos de FIV traduz-se ainda por uma redução quer da dose necessária de gonadotrofinas, quer da síndrome de hiperestimulação ovárica que frequentemente complica a indução da ovulação nas mulheres com SOPC.*

*Para além destes efeitos, alguns estudos apontam para uma redução com a metformina da taxa de abortamentos. Especula-se ainda sobre o seu papel na redução da diabetes gestacional quando utilizados em mulheres com SOPC durante a gravidez, embora estes dados necessitem de posterior confirmação.*

**Palavras-chave:** Metformina. Infertilidade. Síndrome de ovário policístico

#### **Summary**

*Insulin-resistance is associated with reproductive abnormalities in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and the use of insulin-sensitizing drugs can ameliorate these abnormalities.*

*Among these drugs, used as treatment of type 2 diabetes mellitus, metformin, an oral biguanide, the*

---

#### **Correspondencia:**

Sueli da Assunção Rodrigues Pinelo  
Rua Fernandes Costa, 230, E4, 2ºD  
4100-242 Porto - PORTUGAL  
suelipinelo@hotmail.com

*thiazolidinedines (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone) and d-chiro-inositol has been tested in PCOS. Metformin is the most extensively studied.*

*Metformin acts at these patients by lowering insulin levels and hyperandrogenemia restoring ovulation associated or not with clomiphene citrate.*

*The use of metformin in IVF seems to decrease the amount of gonadotrophin used and reduces the risk of ovarian hyperstimulation syndrome, a complication more frequently associated with PCOS.*

*Despite these effects, some small observational studies showed a reduction in miscarriage and in gestational diabetes when used through pregnancy, although promising needs further evaluation.*

**Key-words:** Metformin. Infertility. PCOS

## INTRODUÇÃO

O síndrome de ovário policístico (SOPC) consiste numa endocrinopatia de elevada incidência atingindo até 4-7% das mulheres em idade reprodutiva. É responsável por 75% dos casos de esterilidade anovulatória 1,2.

Apesar da sua elevada incidência, constitui um tema com múltiplas controvérsias que vão desde a sua definição, ao seu tratamento e a importância de determinadas características deste síndrome sobre o aumento do risco cardio-vascular ou sobre o aumento do risco de determinado tipo de neoplasias.

Os critérios de diagnóstico, revistos pela ESHRE /ASRM em 2003 consistem na existência de 2 dos seguintes critérios:

- \* Oligo / anovulação
- \* Hiperandrogenia clínica ou bioquímica
- \* Ovários policísticos por ecografia:
  - $\geq 12$  folículos entre 2-9 mm e / ou volume ovárico  $> 10$  ml
  - Avaliação em fase folicular ou após cataménio induzido por progestativo em mulher não utilizadora de ACO;
  - Apenas um ovário com tais características permite defini-lo como policístico.

Esta definição implica que sejam excluídas outras causas de hiperandrogenia e que a mulher não esteja sobre o efeito de contraceptivos hormonais que podem modificar a morfologia ovárica.

É de notar que a presença de ovários com características micropolicísticas encontra-se presente em 50-85% das mulheres com SOPC e em até 20-33% de mulheres assintomáticas<sup>4,5</sup>, daí seja de salientar que pelos critérios actualmente utilizados nem a sua presença isolada é critério de diagnóstico, nem a sua ausência seja critério de exclusão.

Embora não constituam critérios de diagnóstico, a obesidade e a insulino-resistência constituem factores

importantes na etiopatogenia e agravamento deste síndrome.

No SOPC a obesidade encontra-se presente em até 10-65% dos casos e insulino-resistência está presente em  $>50\%$  das mulheres obesas e  $>22\%$  das não obesas<sup>6</sup> (ao contrário da população geral onde encontra-se 10-25%).

Existem ainda variações étnicas/ raciais na expressão da doença apresentando as mulheres quadros clínicos diversos, por exemplo no que respeita à expressão da hiperandrogenia clínica que é menos frequente na população asiática do que na ocidental, e da frequência da obesidade, sendo esta mais frequente no continente norte-americano, do que na Europa ou na Ásia.

## PATOFISIOLOGIA

Trata-se de uma endocrinopatia secundária às alterações do eixo hipotálamo-hipofisário-ovárico que manifesta-se por aumento do ratio LH / FSH, aumento da síntese de androgéneos e da sua conversão no tecido adiposo em estrona.

Parece existir um suporte genético na etiologia deste síndrome, confirmado pela presença de um padrão familiar na sua apresentação, embora não se tenha definido com segurança nenhum gene específico. Provavelmente múltiplos genes, ou a interacção entre eles e factores ambientais estarão envolvidos.

A insulino-resistência encontra-se associada à infertilidade no SOPC. A melhoria desta, quer através das alterações de estilo de vida, quer pela utilização de fármacos insulino-sensibilizadores podem melhorar estas alterações.

O mecanismo de acção da insulina na infertilidade do SOPC relaciona-se com um efeito perpetuador da hiperandrogenemia:

- \* Actua sobre as células da Teca levando ao aumento da produção de androgénios.

- \* Diminui a síntese de IGF-1 binding protein com consequente aumento da biodisponibilidade da IGF-1 que vai estimular a produção de LH (com consequente aumento da produção de androgénios pelas células da Teca).
- \* Diminui ainda a síntese da globulina transportadora de androgénios (SHBG) aumentando a testosterona livre.

Não existe consenso sobre a melhor forma de medir a insulino-resistência (ver Tabela 1), tendo-se por isso definido um Síndrome Metabólico (que inclui obesidade centrípeta, hipertensão, dislipidemia e intolerância aos hidratos de carbono).

Por outro lado a intolerância aos hidratos de carbono constitui por si um factor de risco estabelecido para diabetes e uma vez que a intervenção atempada permite reduzir a incidência desta, bem como o facto estabelecido da associação entre SOPC e diabetes ou intolerância aos hidratos de carbono, devem ser rastreadas todas as mulheres com SOPC e IMC > 27Kg/m<sup>2</sup>.

**Tabela 1**

*Parâmetros de avaliação de insulino-resistência*

|   |   |
|---|---|
| Glicose to insulin ratio (GIR)                                  | < 4,5 ng/ 104   |
| Homeostasis model of assessment of insulin resistency - HOMA-IR | Glicose (mmol/l) x insulina (µU/ml) / 22,5; normal < 2,5          |
| Teste de tolerância aos hidratos de carbono                     | * ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl: intolerância aos hidratos de carbono |
| * Glicose em jejum e 2h após 75 gr PO de glicose                | * ≥ 200 mg/dl: diabetes tipo II                                   |

## AGENTES SENSIBILIZADORES À INSULINA

Estes fármacos nas mulheres com SOPC actuam de forma a contrariar a hiperinsulinemia e desta forma interromper os mecanismos acima descritos, corrigindo o síndrome metabólico e a hiperandrogenemia, com consequente regularização do ciclo menstrual promovendo a ovulação e permitindo a concepção.

Os relatos iniciais da utilização destes fármacos no tratamento da infertilidade associado ao SOPC foram feitos por Velásquez et al (1994)<sup>7</sup> e Nestler e Jakubowicz (1996)<sup>8</sup>.

Os fármacos utilizados no SOPC incluem a metformina, uma biguanida e a mais extensamente estudada; as tiazolidinedinas (troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona), o D-qui-ro-inositol e a acarbose.

## THIAZOLIDINEDIONAS

A troglitazona mostrou-se eficaz na promoção da ovulação espontânea ou associada ao citrato de clomifeno<sup>9</sup>, porém foi retirada do mercado em 2002 devido à sua hepatotoxicidade.

Dados novos têm sido publicados em relação as duas novas e mais seguras tiazolidinedionas.

Baillargeon et al realizou um ensaio clínico randomizado em mulheres com SOPC não obesas e sem insulino-resistência em que comparou a indução da ovulação com a metformina, com a rosiglitazona, com a associação de ambos e com o placebo<sup>10</sup>. Este ensaio clínico mostrou melhoria da ovulação com estes fármacos sendo a sua eficácia superior a do placebo, não existindo porém benefício na associação dos fármacos.

Ghazeeri et al, 2003, realizou um ensaio randomizado duplamente cego em que comparou a eficácia na indução da ovulação do rosiglitazona vs rosiglitazona e citrato de clomifeno em mulheres obesas com SOPC tendo demonstrado que quer o fármaco isolado quer a associação podem ser úteis na indução ovulação.<sup>11</sup>

Glueck et al 2003, estudou a pioglitazona num pequeno estudo observacional em mulheres com SOPC não respondedoras à metformina, que sugere que a associação dos fármacos pode melhorar a regularidade menstrual e como as alterações metabólicas<sup>12</sup>. Brettenhaller et al 2004, também realizou um ensaio clínico randomizado com este fármaco que mostrou benefício na indução da ovulação em relação ao placebo<sup>13</sup>.

Outros agentes sensibilizadores a insulina estudados incluem o d-qui-ro-inositol, que se mostrou superior ao placebo na indução da ovulação<sup>14</sup>; e a acarbose, que foi comparada a metformina num ensaio randomizado em mulheres com SOPC a realizarem indução da ovulação com citrato de clomifeno<sup>15</sup>.

Apesar da emergência de múltiplos estudos sobre a utilização destes outros agentes sensibilizadores à insulina no tratamento do SOPC e na indução da ovulação, a maioria destes estudos é pequena, e compara o fármaco em estudo com o placebo, não existindo dados que comparem com o fármaco padrão, que é a metformina, nem existem dados que assegurem a sua segurança como eventual teratógenos, ao contrário da metformina cujo uso durante a gravidez têm-se mostrado seguro em alguns estudos<sup>16,17,18</sup>.

## METFORMINA

Trata-se de uma biguanida, um agente sensibilizador à insulina, que actua por diminuição da glicone-

ogênese hepática sem hipoglicemia, uma vez que não promove o aumento da insulina.

Promove sim um aumento da captação de glicose no músculo e no adipócito por aumento da acção da insulina. Actua ainda a nível intestinal promovendo uma diminuição da absorção intestinal de glicose<sup>19</sup>.

É um fármaco largamente utilizado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, cujos efeitos laterais mais frequentes são os gastro-interstinais - diarreia, náusea, sabor metálico e desconforto abdominal que são minimizados com a administração com as refeições e com o aumento gradual da dose.

A acidose láctica constitui um efeito lateral muito temido com este fármaco, porém é rara (< 0,01-0,08 casos/1000 pacientes ano), mas que apresenta uma mortalidade de 50%. Daí a importância de avaliar previamente ao tratamento com o fármaco a função renal e hepática seguido de monitorização anual.

Nas mulheres com SOPC a maioria dos estudos mostra que a metformina promove uma redução da insulino-resistência e dos parâmetros endócrinos:

- \* Diminui a insulina e a hiperandrogenemia
- \* Actua sobre as células da Teca inibindo a síntese de androstenediona
- \* Diminui a testosterona livre (por aumento da SHBG)
- \* Diminui a LH
- \* Promove uma diminuição de 2% peso corporal

Independente dos mecanismos moleculares exactos de actuação de metformina, que não encontram-se completamente estabelecidos, sabe-se que existe correcção dos parâmetros endócrinos em mulheres com SOPC obesas e não obesas, porém em mulheres extremamente obesas (IMC > 37 Kg/m<sup>2</sup>) a metformina apresenta menor eficácia<sup>20</sup>.

Como já foi referido, não existe consenso sobre a melhor forma de medir a insulino-resistência, mas que atendendo ao possível benefício da identificação precoce de factores de risco cardiovasculares em mulheres com SOPC, é justificável avaliar estes parâmetros em mulheres com IMC > 27 Kg/m<sup>2</sup>, existe porém um estudo onde os autores se propuseram a avaliar o papel dos agentes sensibilizadores à insulina em mulheres com SOPC não obesas e sem insulino-resistência (Baillargeon et al, 2004) tendo efectivamente encontrado uma melhoria da ovulação nas mulheres medicadas em relação ao placebo.

Embora possa parecer que as mulheres que possam beneficiar mais destes fármacos são os SOPC obesos e insulino-resistentes, nem a ausência de insulino-resistência ou obesidade deve excluir as mulheres do tratamento com o fármaco se necessário, porque existem benefícios. Por outro lado a obesidade

extrema como já referido é preditiva de insucesso com o fármaco.

## **EFEITOS ESTUDADOS DA METFORMINA NO SOPC**

### **1.Regularização do ciclo menstrual**

Nas duas meta-análises publicadas, a metformina parece ter um efeito positivo na regularização do ciclo menstrual, com um OR 12,88 (p=0,01, IC 95% 1,85 a 89,61) no estudo da Lord et al, 2003<sup>21</sup>; e um RR 1,45 (IC 1,11-1,90) no estudo de Kashyap et al, 2004<sup>22</sup>.

### **2. Redução do hirsutismo**

Embora os estudos sejam pequenos, parece haver melhoria do hirsutismo com um WMD -5,12, p=0,006 (IC 95% -8,77 a -1,47) <sup>21</sup>.

### **3.Redução da hiperandrogenia**

O uso da metformina parece melhorar os parâmetros endócrinos com redução da testosterona total (WMD -0,34, p=0,005); da androstenediona (WMD -1,21, p=0,00005) e da testosterona livre (WMD-4,4, p= 0,00001) e com conseqüente aumento da SHBG (sex hormone binding globuline) (WMD 3,3, p <0,0001) (21,23).

### **4. Redução ponderal**

A metformina associa-se a um efeito pequeno mas significativo na redução do índice de massa corporal (WMD -0,6, p<0,0001) (23).

### **5. Correção do síndrome metabólico**

Alguns parâmetros deste síndrome apresentam melhoria significativa com a metformina. Verifica-se redução da obesidade centrípeta (redução em centímetros da cinta: WMD -0,6, p=0,12); melhoria da insulino-resistência (HOMA -0,1, p=0,0006); redução da hipertensão (Sistólica - WMD -9,07; p=0,005; Diastólica - WMD -9,66, p=0,005) sem haver no entanto melhoria comprovada da dislipidemia (21).

### **6. Indução da ovulação**

Lord et al (Cochrane, 2003), em sua meta-análise incluiu na avaliação deste parâmetro 13 estudos, com

uma população estudada de 543 mulheres, mostrou que a metformina era superior ao placebo na indução da ovulação com um OR 3,88, apresentando este resultado homogeneidade.

Kashyap et al (Human Rep, 2004) em sua meta-análise incluiu 8 ensaios randomizados com uma população estudada de 391 mulheres, demonstrou que a metformina era 50% melhor que o placebo na indução da ovulação, promovendo-a em 47% das mulheres. Mostrou ainda que o seu benefício não aumenta com o uso prolongado (> 3meses).

Quando comparada com o placebo, parece ser consensual a superioridade da metformina, porém quando comparada com o fármaco padrão na indução da ovulação no SOPC, os resultados são mais heterogêneos.

Lord et al, na sua meta-análise avaliou 3 estudos, que incluíam 89 mulheres, encontrou com heterogeneidade, que a associação da metformina ao citrato de clomifeno (CC) versus este fármaco isolado era superior na indução da ovulação (OR 4,41, p=0,00001)

Também Kashyap et al em sua meta-análise, de 8 ensaios randomizados, com 391 mulheres, mas com resultados limitados pelo tamanho dos estudos, encontrou superioridade da associação versus o CC isolado (RR 3,04, IC 1,77- 5,24).

Recentemente foram porém publicados dois grandes estudos multicêntricos que colocam em questão a validade dos resultados previamente obtidos.

O primeiro estudo (Moll et al, BMJ, 2006) trata-se de um estudo randomizado, que incluiu 228 mulheres europeias que foram tratadas com metformina + CC versus CC+ placebo não se encontrando diferença significativa entre os grupos quanto à indução da ovulação (24).

O segundo estudo, (Legro et al, NEJM, 2007) trata-se de um estudo multicentrico norte-americano, em que 626 mulheres foram randomizadas em três grupos: Metformina + placebo, CC + Placebo e CC + metformina. Também neste estudo a associação da metformina não acresceu em eficácia da indução da ovulação (23).

Porém quando são estudadas exclusivamente as mulheres que foram numa primeira abordagem resistentes ao citrato de clomifeno, Siebert et al (Fertil Steril 2006) em sua meta-análise que incluiu 6 estudos, num total de 189 mulheres, demonstrou um benefício na adição da metformina (OR 6,82, p=0,00001) (25).

## 7. Gravidez após indução da ovulação

Aqui, como na indução da ovulação, os resultados

obtidos pelas primeiras meta-análises foram contestados pelos dois últimos estudos.

Lord et al concluiu com base na avaliação de 5 estudos, e com heterogeneidade, que quando comparada com o placebo a metformina era superior com um OR 2,76 (p=NS), e que a associação da metformina ao CC, versus o CC isolado seria também superior (OR 4,88, p=0,00001).

Posteriormente Kashyap et al, baseando seus resultados na meta-análise de 8 estudos randomizados, que a metformina seria superior ao placebo (RR1,07) e que também, a associação da metformina ao citrato de clomifeno seria superior (RR 3,65) ao citrato de clomifeno isolado.

Finalmente o estudo de Moll não mostrou superioridade da associação dos fármacos versus o CC isolado, o que foi igualmente confirmado no estudo de Legro et al, onde a gravidez após indução da ovulação com metformina + placebo, cc + placebo e metformina + CC foram de respectivamente: 8,7%, 23,9% e 31%, tendo a diferença entre os dois últimos não atingido significância estatística.

É de referir porém que neste último estudo verificou-se que a frequência de gravidez múltipla foi reduzida com a metformina, tendo sido de zero no grupo da metformina, 6% no grupo do CC+ placebo e de 3,1% no grupo da metformina e CC. Apesar destes valores não terem atingido significância estatística, é provável que a tivessem em grupos amostrais maiores (por se tratar de um evento raro nos grupos estudados), o que poderá traduzir uma redução de 50% na gemelaridade associada ao citrato de clomifeno.

## 8. Indução da ovulação com gonadotrofinas

Costello et al publicou em 2006, uma meta-análise com base em 8 estudos randomizados com o objectivo de avaliar o impacto da metformina nos ciclos de indução da ovulação com gonadotrofinas e nos ciclos de FIV.

Quanto a indução com gonadotrofinas, seus resultados têm limitações (três estudos, pequenos, poder estatístico 73%, quando o ideal seria de 80%).

Verificou porém que a adição de metformina se associava à redução da duração da estimulação (WMD -4,14 dias); diminuição da dose de gonadotrofinas (WMD -425,05 UI); diminuição estradiol (WMD - 1,24 nmol/l), tendo alcançado todos estes valores significância estatística.

Verificou ainda uma taxa de gravidez de 28% x 10% (p=0,05).

## 9. Efeitos sobre o ciclo FIV

Em sua meta-análise Costello et al, verificou que a associação de metformina ao ciclo de superindução da ovulação não apresenta melhorias quanto à duração da estimulação; ao número de ovócitos colhidos, aos valores de estradiol sérico e sobre as taxas de gravidez e parto.

Constatou porém com significância estatística, uma redução da dose de gonadotrofinas utilizadas (WMD -290,4 UI,  $p=0,00001$ ), e uma redução significativa do síndrome de hiperestimulação ovárica (5,6% x 21%; OR 0,21;  $p=0,00001$ ).

## 10. Metformina e gravidez

Têm sido publicados alguns pequenos estudos observacionais com o objectivo de avaliar a importância da metformina nas mulheres com síndrome de ovário policístico grávidas na redução do abortamento espontâneo e da redução da diabetes gestacional.

Jakubowicz et al publicou um estudo retrospectivo de 65 mulheres com SOPC grávidas medicadas com metformina, versus um grupo de controlo. Constatou redução do abortamento espontâneo (8,8% x 41,9%) (27).

Também Glueck et al realizou um estudo piloto com 72 mulheres com SOPC grávidas em que a associação da metformina parece reduzir o abortamento espontâneo e a diabetes gestacional sem aparentes complicações fetais<sup>16</sup>. Posteriormente este autor publicou também um estudo em que avaliou o crescimento e desenvolvimento das primeiras 126 crianças filhas de mães com SOPC que fizeram o fármaco durante a gravidez, não constatando resultados adversos (18).

Embora a existência destes estudos confirmem a utilização pelo clínico alguma segurança quanto aos eventuais efeitos da metformina sobre o embrião, convém salientar que estes resultados ainda são de estudos pequenos e que carecem de confirmação antes de poderem ser utilizados na prática clínica.

## CONCLUSÕES

A utilização da metformina na indução da ovulação como agente de primeira linha ou associado ao citrato de clomifeno constituía uma prática clínica corrente na primeira abordagem das mulheres inférteis com síndrome de ovário policístico.

A evidência recente publicada nos últimos meses pode fazer com que este fármaco passe quase ao

abandono pela sua comprovada não superioridade ao fármaco padrão.

Porém a metformina, apesar de comprovadamente não superior ao citrato de clomifeno na indução da ovulação, apresenta outros benefícios nestas mulheres que não podem ser esquecidos:

- É eficaz na regularização do ciclo menstrual, na redução do hirsutismo e da hiperandrogenia.
- Promove redução ponderal ligeira e controlo do síndrome metabólico.
- A sua utilização nos ciclos de indução da ovulação com gonadotrofinas parece diminuir a dose gonadotrofinas bem como a duração da estimulação.
- Na indução da ovulação com gonadotrofinas ou citrato de clomifeno parecem promover a monoovulação, que pode constituir um importante passo na diminuição da gestação múltipla iatrogénica.
- Poderá ainda ter algum papel nas mulheres resistentes ao citrato de clomifeno quando associado a este.
- Nos ciclos FIV, parece associar-se à uma redução da dose utilizada de gonadotrofinas e à uma importante redução do síndrome de hiperestimulação ovárica, que a confirmar-se poderá constituir uma importante ferramenta profiláctica desta enfermidade.

Como no caso da eficácia na indução da ovulação em relação ao citrato de clomifeno, algumas destas alíneas também necessitam de confirmação através de estudos randomizados, com desenhos adequados, porém até que tal seja feito, estas orientações, com base nas meta-análises existentes, constituem actualmente a evidência mais forte disponível sobre a sua acção nas mulheres inférteis com SOPC.

Podemos tirar duas lições da utilização da metformina no tratamento de infertilidade do SOPC. A primeira é de que a nossa conduta deve basear-se sempre que possível em estudos randomizados, cujo primary outcome seja aquele que nós realmente procuramos como benefício para o doente. A segunda é a necessidade de interpretar com cautela os resultados de estudos que não obedeçam à estes critérios.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Adams J, Polson DW, Frank S.:** Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J Clin Res* 1986; 293:355-359.
2. **Hull MGR.:** Epidemiology of infertility and polycys-

- tic ovarian disease: endocrinologic and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:235-245.
3. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Hum reprod*, 18 (1):41-47, 2004.
  4. **Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J et al.:** How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of population? *Clin Endocrinol* 1992; 354:127-134.
  5. **Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Frank S.:** Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1998; i:870-872.
  6. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Do Brjansky A.:** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 Sep; 38 (9): 1165-74.
  7. **Velasquez EM, Mendoza SG, hamer T, Sosa F and Glueck CJ.:** Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenaemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metab Clin Exp* 1994; 43:647-54.
  8. **Nestler JE, Jakubowicz DJ.:** Decreases in ovarian cytochrome p450c 1 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1996; 335:617-623.
  9. **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 Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-1632.
  10. **Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ et al.:** Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non-obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004; 82: 893-902.
  11. **Ghazeeri G, Kuttah WH, Bryer-Ash M et al.:** Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003 Mar; 79 (3):562-6.
  12. **Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, Sieve L, Wang P.:** Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Human Reprod* 2003 Aug; 18 (8): 1618-25.
  13. **Brettenhaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U.:** Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug; 89 (8): 3835-3840.
  14. **Nestler JE, Jakubowicz DJ, reamer P, Gunn RD, Allan G.:** Ovulatory and metabolic effects of d-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1999; 29: 1314-1320.
  15. **Sonmez AS, Yasar L, Savan K, Koç S et al.:** Comparison of the effects of acarbose and metformin use on ovulation rates in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005, 20 (1pp):175-179.
  16. **Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L.:** Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reprod* 2002 Nov; 17 (11): 2858-64.
  17. **Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P et al.:** Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Human Reprod* 2004 Mar; 19 (3): 510-21.
  18. **Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J et al.:** Height, weight, and motor social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Human Reprod* 2004 Jun; 19 (6): 1323-30.
  19. **Stadtmauer LA, Wong CB, Oehninger S.:** Should patients with polycystic ovary syndrome be treated with metformin? *Hum Reprod* 2002, 17 (12pp):3016-3025.
  20. **Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM et al.:** 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; 82:569-574.
  21. **Lord JM, Flight IHK, Norman RJ.:** Insulin sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, d-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003053
  22. **Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z.:** Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004,19 (11): 2474-2483.
  23. **Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR et al.:** Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356 (6): 551-566, 2007.
  24. **Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, Van derVeen F.:** Effect of clomiphene citrate plus metformin and clomiphene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006, 332:1485-.
  25. **Siebert TI, Kruger TF, Stein DW, Nosarka S.:** Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patient with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006, 86 (5): 1433-1437.
  26. **Costello MF.:** A systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2006, 21 (6):1387-1399.

27. **Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE.** Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:524-529.