

## Sensibilizadores a la insulina

*Dra. Elsy Velázquez*

*Médico Especialista en Endocrinología y Metabolismo. Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.*

La asociación del síndrome de ovario poliquístico (SOP) con resistencia a la insulina (RI) y el subsiguiente riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular tiene implicaciones clínicas importantes. Aunque la obesidad es un hallazgo frecuente en el SOP, el 10 %-30 % de las mujeres con este síndrome no tienen alteraciones del peso corporal, lo cual indica que la resistencia a la insulina es un factor inherente a este síndrome.

Cerca del 50 % de las mujeres con SOP no diabéticas llenan los criterios de síndrome metabólico antes de la tercera y cuarta década de la vida y muchas de ellas, durante la adolescencia.

El cambio de estilo de vida se considera como el tratamiento de primera línea en las mujeres con SOP, particularmente las obesas. Es bien conocido que tanto la reducción de peso como el ejercicio tiene efectos beneficiosos sobre las alteraciones metabólicas y reproductivas en la mujer con SOP ya que favorece una mejoría de la sensibilidad a la insulina y perfil lipídico, mejora el hiperandrogenismo, la ciclicidad menstrual y restaura la ovulación. Sin embargo, la adherencia a largo plazo es difícil de mantener, por lo cual, las drogas sensibilizadoras de insulina han ocupado un lugar importante en el tratamiento farmacológico del SOP.

Existen dos clases de agentes sensibilizadores de insulina: las biguanidas (metformina) y las glitazonas (rosiglitazona y pioglitazona).

### **METFORMINA**

Es una biguanida de segunda generación usada como un agente oral anti hiperglucemiante y es usada ampliamente para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se considera

como un sensibilizador de insulina porque aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la concentración de glucosa plasmática sin aumentar la secreción de insulina. Su mecanismo de acción incluye:

- 1) Aumenta la activación de los transportadores de glucosa, favoreciendo un aumento en su captación y metabolismo en las células del hígado y músculo.
- 2) Inhibe la gluconeogénesis y glucogenolisis estimulada por glucagón, lo cual determina una disminución en la producción hepática de glucosa; estos efectos son mediados por la activación de la vía de proteína quinasa activada por AMP (AMPK) a nivel del hepatocito y células musculares (1-5).
- 3) Disminuye la absorción intestinal de glucosa. Sus efectos a nivel intestinal incluyen un aumento en la secreción de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y péptido YY y modulación del metabolismo de los ácidos biliares y de la microbiota intestinal (6-7).
- 4) Favorece el descenso de peso (8) y en combinación con cambios de estilo de vida, induce también modificaciones del tejido adiposo subcutáneo (9).
- 5) A nivel ovárico disminuye la producción de andrógenos a través de la inhibición de la proteína reguladora de esteroidogénesis y expresión de la 17 $\alpha$ hidroxilasa (10,11). Al disminuir la disponibilidad de IGF-1 en las células granulosas, favorece un descenso en la concentración intrafolicular de andrógenos (12).
- 6) A través de la activación de la vía AMPK en hipotálamo, contribuye a la regulación de la secreción de LH (13).

Diversos estudios han demostrado que la administración de metformina en mujeres adultas con SOP causa los siguientes efectos:

## SENSIBILIZADORES A LA INSULINA

- Mejora la sensibilidad periférica a la insulina y reduce las concentraciones circulantes de la misma insulina (13-18).
- Disminuye el peso corporal y la circunferencia abdominal (19), particularmente si se asocia con dieta y ejercicio. Sin embargo, no se debe considerar como un fármaco para perder peso. Se ha sugerido que la metformina tiene un efecto modulador del apetito a través de la reducción de las adipocitoquinas (Visfatin, insulino-mimético) (20) y resistina (21), las cuales se encuentran en concentraciones elevadas en mujeres con SOP.
- Mejora la dislipidemia a través de una disminución del colesterol total y c-LDL, triglicéridos y aumento del c-HDL (22-27).
- A largo plazo disminuye la progresión de intolerancia a la glucosa hacia DM2 (28,29).
- Mejora todos los componentes del síndrome metabólico, particularmente cuando se asocia a cambios de estilo de vida (30).
- Favorece la ciclicidad menstrual y la ovulación, con mejoría de la relación LH/FSH (31-37).
- Disminuye la producción androgénica tanto ovárica como adrenal, aumenta la concentración de SHBG, con pocos efectos clínicos sobre el acné y/o hirsutismo (23,35-39).
- Aumenta la expresión de GLUT4 y oxidación de glucosa en las células endometriales. Disminuye la vasoconstricción y grosor del endometrio debido indirectamente a la reducción de andrógenos (40).
- Fertilidad: A pesar de que el tratamiento con metformina favorece la restauración de ovulación (23,31,33-37), su efectividad como inductor de ovulación es menor que el citrato de clomifeno (41), sin embargo, en pacientes con resistencia al clomifeno, la combinación con metformina mejora las tasas de ovulación y concepción y disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica (42-48). Algunos estudios observacionales indican que la metformina podría jugar un rol importante en la reducción de riesgo de aborto (49,50). La seguridad del uso de metformina en el embarazo no se ha establecido; es conocido que atraviesa la placenta y sus concentraciones en el cordón umbilical son iguales o superiores a la concentración venosa materna; es eliminada del feto a través de su paso por la placenta hacia la circulación materna (51-53). Su uso en el embarazo es clasificado como Categoría B. Estudios de meta-análisis que han

evaluado su uso en el primer trimestre del embarazo han mostrado no evidencia de malformaciones o defectos importantes en el recién nacido (54,55) ni afecta el crecimiento pondero-estatural del producto en los primeros 18 meses de vida (56).

- Estudios observacionales indican que su uso durante el embarazo parece reducir el riesgo de diabetes gestacional (49,57,58), sin embargo, meta-análisis reciente concluyó que el tratamiento con metformina no tiene un efecto significativo sobre el desarrollo de diabetes gestacional en mujeres con SOP (59). El tratamiento continuo durante el embarazo disminuye la necesidad de iniciar insulino terapia en los casos con diabetes gestacional (60). A pesar de estos efectos favorables, hasta el presente no hay guías oficiales que recomienden su uso en la mujer embarazada.

Efectos cardiovasculares y marcadores de inflamación:

- Disminuye las concentraciones circulantes de Proteína C Reactiva, marcador de inflamación conocido por estar elevado en las pacientes con SOP (27,61). Disminuye la liberación de IL-6 y IL-8 inducida por IL-1 $\beta$  en células endoteliales, células del músculo liso de vasos y macrófagos (62).
- Mejora la disfunción endotelial (63,64) y disminuye las concentraciones séricas de dimetil arginina asimétrica (ADMA), el cual es un inhibidor de la oxido nítrico sintetasa (65). Disminuye las concentraciones de productos de glucosilación avanzada (AGE), los cuales son mediadores oxidativos de disfunción endotelial. Aumenta la vasodilatación mediada por flujo (64).
- Disminuye las concentraciones de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1) con subsiguiente efecto fibrinolítico, anti trombogénico (33,66).

### Indicaciones terapéuticas de la metformina en el SOP

La administración de metformina se recomienda en los siguientes casos:

1. Pacientes con DM2, prediabetes (glucosa en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa) y/o síndrome metabólico cuando los cambios de estilo de vida no son suficientes para inducir mejoría

metabólica.

2. Para promover el retorno de la ciclicidad menstrual y ovulación.
3. Pacientes con irregularidades menstruales que no desean tomar contraceptivos orales o que tengan contraindicaciones para el uso de estos agentes.
4. Para mejorar las tasas de ovulación y embarazo en mujeres con SOP anovulatorias con IMC <30g/m<sup>2</sup>, con infertilidad sin otros factores asociados
5. En pacientes con resistencia ovulatoria al citrato de clomifeno.
6. Como coadyuvante en la inducción de ovulación para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica en pacientes durante procedimientos de fertilización *in vitro*.
7. Pacientes embarazadas con diabetes gestacional.
8. Primer trimestre del embarazo, en aquellas pacientes que lograron embarazo bajo tratamiento con metformina, podría disminuir la frecuencia de aborto.
9. No se recomienda su uso para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo.

La dosis terapéutica varía entre 1 500-2 550 mg/d en la formulación convencional y de 2 000 mg en la preparación XR (extended release). Es necesaria su titulación, con incrementos de 250 mg/semana, con las comidas, hasta la dosis indicada (67).

La absorción de metformina es dosis dependiente y su biodisponibilidad es de un 50 % - 60 % debido a su unión a la pared intestinal o depuración pre-sistémica (68). La dosis terapéutica debe ajustarse de acuerdo al índice de masa corporal y resistencia a la insulina (69); comparado con las mujeres obesas, las pacientes no obesas responden con mayor descenso de la insulinemia, andrógenos y ciclicidad menstrual (70,71).

### Efectos secundarios

Diarrea, náuseas, molestia abdominal afectan hasta un 50 % de los pacientes.

Un 10 % - 30 % de los pacientes a largo plazo pueden desarrollar mala absorción de vitamina B12, la cual se puede expresar clínicamente por entumecimiento, parestesias, macroglosia, cambios de conducta y anemia perniciosa; su administración está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hepática y/o renal y sepsis (72). La acidosis láctica es rara y se presenta con mayor

frecuencia en las condiciones clínicas previamente señaladas. Se recomienda realizar pruebas de función hepática y renal antes de su prescripción y anualmente durante el tratamiento. En mujeres con SOP se ha demostrado que el tratamiento por más de 6 meses no tiene efectos adversos aun cuando los valores basales de hígado o riñón estén ligeramente elevados (73,74). La interrupción del tratamiento a largo plazo se asocia con reversión rápida de los efectos metabólicos (75). Perfil de seguridad: fármaco clase B.

### TIAZOLIDINEDIONAS O GLITAZONAS

Las glitazonas constituyen una clase de agentes sensibilizadores de insulina, que actúan como ligandos selectivos del factor de transcripción nuclear PPAR $\gamma$  (Proliferator Peroxisome Activated Receptor) y favorecen la activación de los genes que codifican la acción de la insulina. A través de estos mecanismos aumentan la captación periférica de la glucosa, principalmente en el hígado y adipocito. Promueven directamente la captación y almacenamiento de ácidos grasos libres en el tejido adiposo, lo cual ocurre por aumento en la secreción de adiponectina y probablemente por disminuir la expresión de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1 (enzima que cataliza la conversión de cortisona inactiva a cortisol (76).

Los primeros estudios clínicos en el SOP demostraron que la administración de troglitazona determinaron los siguientes efectos:

### Efectos endocrino-metabólicos

- Mejoría de la sensibilidad a la insulina con disminución en su concentración plasmática (77).
- Inhibición de las enzimas esteroideogénicas P450C17 y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, con la subsiguiente reducción del hiperandrogenismo funcional (78,79).
- Disminución de la LH y restauración de la ovulación (80,81).
- Disminución de los ácidos libres circulantes, triglicéridos y LDL pequeña, densa (79,82,83).

La pioglitazona y rosiglitazona han demostrado ser efectivas en mejorar la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y los parámetros reproductivos como ovulación y ciclicidad menstrual (18,77,80,81,84-

96).

La administración de pioglitazona durante el período de estimulación ovárica mejora la respuesta ovulatoria y disminuye el riesgo de hiperestimulación ovárica (84). Se ha demostrado que la pioglitazona a dosis de 45 mg /día disminuye la incidencia de intolerancia a la glucosa y favorece la reversión de intolerancia previa hacia la normalidad en un 40 % de los pacientes (97).

Efectos cardiovasculares y marcadores de inflamación (98,99).

- Disminución del espesor de la intima media carotídea
- Disminución de la PCR
- Aumento de la vasodilatación dependiente de endotelio
- Disminución del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ )
- Disminución de la interleuquina-6 (IL-6)
- Disminución del PAI-1

La troglitazona fue retirada por la agencia de fármacos y alimentos estadounidense (FDA) por su toxicidad hepática. La seguridad de la pioglitazona en mujeres menores de 18 años no se ha establecido, por lo cual, no se recomienda su uso en este subgrupo de pacientes.

La pioglitazona y rosiglitazona son poco recomendadas en la práctica clínica, especialmente en los casos relacionados con fertilidad ya que estos agentes son clasificados como categoría C en el embarazo dado que los estudios en animales han mostrado efectos adversos (84).

Las TZDs ocasionan aumento de peso debido a retención hídrica, lo cual es importante especialmente en las pacientes con obesidad (77). El uso de estos agentes debe evitarse en pacientes obesas con evidencia de enfermedad hepática o valores elevados de enzimas hepáticas. Además, en pacientes con enfermedad cardiovascular puede favorecer el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva.

### Indicaciones terapéuticas

Las TZDs no se consideran como una opción de primera línea sin embargo, podrían ser útiles en las pacientes que no toleran la metformina o no responden a la misma. No se recomienda su administración a largo plazo ya que puede aumentar el riesgo de fracturas.

## Terapias emergentes

### Estatinas

La atorvastatina y simvastatina han sido utilizadas en el tratamiento de la dislipidemia asociada al SOP. Además de mejorar la dislipidemia, la combinación con metformina es más efectiva que el tratamiento con metformina para disminuir la glucemia e insulinemia en ayunas, c-LDL y triglicéridos (100).

Estudios recientes han reportado que la administración de estatinas reduce los niveles de testosterona, gonadotrofinas hipofisarias, pero sin mejoría clínica del hirsutismo (101); estos efectos se potencian por la administración conjunta con metformina. Las estatinas disminuyen la expresión de enzimas involucradas en la esteroidogénesis como 20,22 desmolasa, 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20 liasa y 3 $\beta$ -hidroxiesteroide-deshidrogenasa en las células de la corteza adrenal (102). Además, las estatinas inhiben la proliferación de las células de la teca (103). Este fármaco es considerado categoría X y se justificaría su uso solo en pacientes con dislipidemia, asociada a tratamiento contraceptivo (104).

### Inositol e isómeros

La resistencia a la insulina se ha asociado con 1) valores bajos de d-chiro-inositol (DCI) en plasma, orina y tejidos blanco de la acción de la insulina; 2) excreción urinaria excesiva de mioinositol (MI); 3) deficiencia intracelular de MI en tejidos sensibles a la insulina. Lo anterior conlleva a una liberación defectuosa de inositol phosphoglycan (IPG) (segundo mensajero de la acción de la insulina). En el SOP se ha mostrado depleción de los niveles plasmáticos de DCI, por lo cual, la suplementación de estos isómeros puede mejorar la disponibilidad celular para la producción de precursores IPG (105); mejora la resistencia a la insulina y síntomas clínicos (106-109). Diversos estudios clínicos han demostrado que la suplementación con DCI o MI disminuyen los niveles de LH, cociente LH/FSH, testosterona (106,110-114), restaura la ovulación y los ciclos menstruales (106,108-111,115-116); mejora hiperandrogenismo y manifestaciones cutáneas (112,116), disminuye índice HOMA (110,111,113,117), reduce la presión arterial sistólica (113,114), disminuye leptina, triglicéridos y cLDL (108,116), aumenta cHDL (108,115), disminuye

el riesgo de diabetes gestacional (118,119).

Es conocido que las pacientes con SOP generalmente muestran ovocitos de mala calidad. Además de los beneficios endocrino metabólicos, estudios recientes han mostrado que el suplemento con MI o DCI mejora la calidad de ovocitos maduros en pacientes sometidas a tratamiento para fertilización asistida (120,121).

## REFERENCIAS

- Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108:1167-1174.
- Musi N, Hirshmen MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, et al. Metformin increases AMP activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002;51:2074-2081.
- Zou MH, Kirkpatrick SS, Davis BJ, Nelson JS, Wiles WG. Activation of the AMP activated protein kinase by the anti-diabetic drug metformin in vivo. *J Biol Chem.* 2004;279:43940-51.
- Pernicova I, Korbonits M. Metformin-mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:143-156.
- Miller RA, Chu Q, Xie J, Foretz M, Viollet B, Birnbaum MJ. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature.* 2013;494:256-260.
- Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, Baker D, Van Horn S, Thomas E, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2014;9:e100778. doi:10.1371/journal.pone.0100778.
- Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* 2014;63:727-735.
- 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;15:57-68.
- Naderpoor N, Shorakae S, Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21:560-574.
- Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril.* 2001;76:517-524.
- Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandarakis E, Economou FN. Metformin: An old medication of new fashion: Evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:193-212.
- Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effects of insulin and insulin like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:894-902.
- Genazzani AD, Strucchi C, Luisi M, Casarosa E, Lanzoni C, Baraldi E, et al. Metformin administration modulates neurosteroids secretion in non-obese amenorrhoeic patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22:36-43.
- Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianatelli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin in insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:269-274.
- Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luomo MJ, Jakubowicz S, Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893-902.
- Sahin I, Serter R, Karakurt F, Demirbas B, Culha C. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome: A randomized prospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:115-124.
- Yilmaz M, Biri A, Karakoc A, Törüner F, Bingöl B. The effects of rosiglitazone and metformin on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:1003-1008.
- Ortega-Gonzalez 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;90:1360-1365.
- Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: Comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4593-4598.
- Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;93:880-884.
- Tarkun İ, Dikmen E, Çetinarslan B, Cantürk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21:272-277.
- Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome:

## SENSIBILIZADORES A LA INSULINA

- A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:139-146.
23. Velazquez EM, Mendoza S, Harmer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43:647-654.
  24. Kocer D, Bayram F, Diri H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30:367-371.
  25. Bredella MA, McManus S, Misra M. Impact of metformin monotherapy versus metformin with oestrogen-progesterone on lipids in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:199-203.
  26. Quintero-Castillo D, Luz-Araujo H, Guerra-Velázquez M, Reyna-Villasmil E, Santos Bolívar J, Torres Cepeda D, et al. N Lipid profile in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome treated with metformina. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:262-267.
  27. Velija-Asimi Z. C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7:90-93.
  28. Sharma ST, Wickham EP, Nestler JE. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: A retrospective analysis. *Endocr Pract.* 2007;13:373-379.
  29. Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74:148-151.
  30. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, Sharma S, Essah PA, et al. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6:110-119.
  31. Diamond MP, Kruger M, Santoro N, Zhang H, Casson P, Schlaff W, et al. Endometrial shedding effect on conception and live birth in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012;119:902-908.
  32. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses. *Metabolism.* 1999;48:511-519.
  33. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90:392-395.
  34. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Martkainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1998;69:691-696.
  35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochromo P450c17a activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996;335:617-623.
  36. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligoamenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health.* 2001;29:160-169.
  37. Farzana A, Nesreen A, Hafeez H. Frequency and outcome of treatment in polycystic ovaries related infertility. *Pak J Med Sci.* 2015;31:694-699.
  38. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:1149-1154.
  39. La Marca A, Morgante G, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72:985-989.
  40. Ito-Yamaguchi A, Suganuma R, Kumagami A, Hashimoto S, Yoshida-Komiya H, Fujimori K. Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:44-47.
  41. Legro R, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-556.
  42. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD006105. doi: 10.1002/14651858.CD006105.pub3.
  43. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome *Ann Transl Med* 2014;2:56-62.
  44. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Wltpop CT. Uses of metformin in polycystic ovary syndrome: A meta analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111:959-968.
  45. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2011;75:310-315.
  46. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: Summary of a Cochrane review. *Fertil Steril.* 2015;104:542-544.
  47. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77:101-106.
  48. Malkawi HY, Qublan. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J.* 2002;23:663-666.

49. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17:2858-2864.
50. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: A pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:46-52.
51. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:1575-1578.
52. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:833-840.
53. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2006;28:67-72.
54. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: A meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86:658-663.
55. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med.* 2000;17:507-511.
56. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20:656-669.
57. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;77:520-525.
58. Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetic Med.* 2004;21:829-836.
59. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2014;1-13.
60. Nawaz FH, Khalid R, Nawaz FH, Khalid R. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:832-837.
61. Morin-Papunen LC, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M et al. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4649-4654.
62. Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:611-617.
63. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: The effects of medical therapy. *Fertil Steril.* 2010;93:184-191.
64. 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;95:203-209.
65. Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoglu SY, et al. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis.* 2008;200:336-344.
66. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with de polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1997;46:454-457.
67. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:359-371.
68. Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs.* 1995;49:721-749.
69. Palomba S, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;91:2557-2567.
70. Maciel GA, Soares Junior JM, Alves L, da Motta E, Abi Haidar M, de Lima GR, et al. Non obese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril.* 2004;81:355-360.
71. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999;20:535-582.
72. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:47-54.
73. Aubuchon M, Kunselman AR, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Carson SA, et al. Metformin and/or clomiphene do not adversely affect liver or renal function in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1645-1649.
74. Preiss D, Sattar N, Harborne L, Norman J, Fleming R. The effects of 8 months of metformin on circulating GGT and ALT levels in obese women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1337-1343.
75. Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, et al. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*

## SENSIBILIZADORES A LA INSULINA

- 2007;92:3128-3135.
76. Yki-Jarvinen H. Tiazolidinediones. *N Engl J Med.* 2004;351:1106-1118.
  77. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao Y, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2012;29:763-774.
  78. Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem.* 2001;276:16767-16771.
  79. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3299-3306.
  80. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, Zhang W, Zhang HJ, Yan B, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2011;74:332-339.
  81. Tang TL, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;20:CD003053.
  82. Ehrmann D, Schneider DJ, Sobel BE. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2108-2116.
  83. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: A multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1626-1632.
  84. Valsamakis G, Lois K, Kumar S, Mastorakos G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones.* 2013;12:363-378.
  85. Glintborg D1, Hermann AP, Andersen M, Hagen C, Beck-Nielsen H, et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86:385-397.
  86. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:60-65.
  87. Ghazeeri G, Kuttan WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic: Ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;79:562-547.
  88. Zheng Z, Li M, Lin Y, Ma Y. Effect of rosiglitazone on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2002;37:271-248.
  89. Brettenthaler 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;89:3835-3840.
  90. Tarkun I, Cetinarslan B, Türemen E, Sahin T, Canturk Z et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:115-121.
  91. Balli SH, Graffigna MN, Oneto A, Otero P, Schurman L, Levalle OA. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:624-629.
  92. Cataldo NA, Abbasi F, McLaughlin TL, Basina M, Fechner PY, Giudice LC, et al. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2006;21:109-120.
  93. Rautio K1, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: A randomized placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2006;21:1400-1407.
  94. Guido M, Romualdi D, Suriano R, Giuliani M, Costantini B, Apa R, et al. Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19:534-539.
  95. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2003;18:1210-1218.
  96. Asadipooya K, Kalantar-Hormozi M, Nabipour I. Pioglitazone reduces central obesity in polycystic ovary syndrome women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:16-19.
  97. Aroda RV, Ciaraldi TP, Burke P, Mudaliar S, Clopton P, Phillips S, et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;94:469-476.
  98. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Non hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med.* 2001;134:61-71.
  99. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:576-580.
  100. Gao L, Zhao FL, Li SC. Statin is a reasonable treatment option for patients with polycystic ovary syndrome:



- A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:367-375.
101. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: Results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2006;85:996-1001.
  102. Wu CH, Chen YF, Wan JY, Hsieh MC, Yeh CS et al. Mutant K-ras oncogene regulates steroidogenesis of normal human adrenocortical cells by the RAF-MEK-MAPK pathway. *Br J Cancer*. 2002;87:1000-1005.
  103. Kazerooni T, Shojaei-Baghini S, Dehbashi S, Asadi N, Ghaffarpasand F, et al. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Fertil Steril*. 2010;94:2208-2213.
  104. Bozdag G, Yildiz BO. Interventions for the metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013;78:777-778.
  105. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic disease. *Biochimie*. 2013;95:1811-1827.
  106. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1314-1320.
  107. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002;8:417-423.
  108. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: A randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003;7:151-159.
  109. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:700-703.
  110. Artini PG, Di Bernardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of myoinositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:375-379.
  111. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni V. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:139-144.
  112. Zacchè M, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25:508-513.
  113. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30:205-208.
  114. Costantino D, Minozzi G, Minozzi F, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: A double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:105-110.
  115. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11:347-354.
  116. Ciotta L, Stracquadiano M, Formoso C. D-Chiro-inositol treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *G Ital Ost Ginecol*. 2012;34:145-148.
  117. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:969-973.
  118. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:440-442.
  119. Costantino D, Guaraldi C. Ruolo del D-chiro-inositol nelle alterazioni del metabolismo glucidico in gravidanza. *Minerva Ginecol*. 2014;66:281-291.
  120. Rago R, Marcucci I, Leto G, Caponecchia L, Salacone P, Bonanni P, et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29:913-923.
  121. Pacchiarotti A, Carlomagno G, Antonini G, Pacchiarotti A. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:69-73.