

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

# Metformina en el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico

Autor:

**Leire Mitxelena**

Directora:

**Leire Goyeneche**

## ÍNDICE

<b>1. PLANTEAMIENTO</b> .....	1
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>2.1 GENERALIDADES DEL SÍNDROME DEL OVARIO</b>	
<b>POLIQUÍSTICO</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Epidemiología .....	2
2.1.2 Etiopatogenia.....	3
2.1.3 Fisiopatología.....	4
2.1.4. Clínica .....	7
2.1.5. Diagnóstico .....	9
2.1.6. Tratamiento .....	13
<b>2.2. METFORMINA</b> .....	<b>18</b>
2.2.1. Farmacodinamia y efectos.....	18
2.2.2. Efectos adversos.....	18
2.2.3. Alternativas a la metformina.....	19
<b>3. OBJETIVO</b> .....	19
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	19
<b>5. RESULTADOS</b> .....	20
<b>5.1. METFORMINA Y EFECTOS SOBRE LA REPRODUCCIÓN</b> .....	<b>21</b>
5.1.1. Oligomenorrea.....	21
5.1.2. Infertilidad.....	23
5.1.3. Embarazo.....	26
5.1.4. Hiperandrogenemia .....	26
<b>5.2. ALTERACIONES METABÓLICAS</b> .....	<b>29</b>
5.2.1. Prevención DMII y obesidad .....	29
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	30
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>8. BIBLIOGRAFIA</b> .....	32

## 1. PLANTEAMIENTO

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más frecuentes afectando entre un 5% y 10% de las mujeres de la edad reproductiva.

Se caracteriza principalmente por presentar ciclos anovulatorios (manifestados como oligo- o amenorrea), hiperandrogenismo bioquímico y/o clínico (hirsutismo, acné, alopecia...) y ovarios poliquísticos. Además, este síndrome está fuertemente asociado a alteraciones metabólicas, siendo las más frecuentes la obesidad, resistencia a la insulina (y por consiguiente intolerancia a la glucosa, mayor riesgo de Diabetes Mellitus tipo II (DM-II) y agravante del SOP) y dislipemia, entre otros. Todos ellos suponen un factor de riesgo cardiovascular. Es más, debido al estímulo continuo de estrógenos sobre el endometrio, también se asocian a un mayor riesgo de hiperplasia endometrial y por tanto de cáncer de endometrio. Todo ello implica que el SOP es un problema de salud pública grave de alto coste económico.

Se han descrito diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de los síntomas y síndromes causados por el SOP siendo la reducción de peso corporal y la toma de anticoncepción hormonal combinada (AHC) los tratamientos de primera elección.

Distintos trabajos han evaluado el efecto que tiene la metformina sobre el SOP observando un efecto beneficioso en la reducción de peso corporal, insulinoresistencia e infertilidad. La metformina, una biguadina que actualmente está indicada para el tratamiento de la DM-II podría representar un tratamiento idóneo para estas mujeres ya que además de prevenir los propios efectos del SOP podría suponer la normalización de la fisiopatología del síndrome.

No obstante, a pesar de que la metformina resulte un tratamiento prometedor para el SOP, en la actualidad existe una fuerte controversia sobre su uso, fundamentada principalmente en la heterogeneidad de los artículos publicados.

Por todo ello, considero que sería de gran interés realizar una revisión bibliográfica sobre el uso de la metformina en pacientes con SOP con la finalidad de reconsiderar el uso de la misma en estas pacientes.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 GENERALIDADES DEL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO**

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente de las mujeres en edad reproductiva, con una incidencia del 6 al 21% en la población, representando la forma más común de anovulación crónica (1). Descrito por Stein y Leventhal como una entidad característica, se ha convertido en un síndrome heterogéneo en cuanto a su presentación, evolución en el tiempo y consecuencias a corto y largo plazo.

Actualmente la relación entre SOP y síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipemia y resistencia a la insulina) lo convierte en un grave problema de salud pública con un alto coste económico. Por ello, una pronta sospecha clínica y manejo clínico son necesarios para evitar las comorbilidades a las que está relacionada.

El diagnóstico del SOP siempre ha sido un tema controvertido y sujeto a constantes modificaciones, siendo difícil establecer qué pruebas diagnósticas son las más adecuadas y cuál debería ser la jerarquía de estas. Actualmente la definición más aceptada proviene de una conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM (American Society for Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Embryology) en Rotterdam (Criterios de Rotterdam, 2003) (1,2). Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los siguientes tres criterios: la oligo-anovulación, hiperandrogenemia (clínica o bioquímica) y presencia de ovarios poliquísticos objetivados por ecografía.

#### **2.1.1 Epidemiología**

La prevalencia del SOP en la población general, aunque puede variar en función de los criterios diagnósticos empleados o la población escogida, se estima que es del 6-10% (3).

La raza asiática es la raza de menor prevalencia para este síndrome (5.6% aplicando los criterios de Rotterdam) seguida de la caucásica, Oriente Medio y raza negra con una prevalencia del 5.5%, 6.1% y 7.4% respectivamente. Además, la presentación clínica es distinta según la etnicidad, punto que se debería de tener en cuenta a la hora

del diagnóstico y manejo de la enfermedad, pues puede derivar en un infra o sobrediagnóstico (4).

La prevalencia del SOP puede ser superior en aquellas pacientes infértiles, anovulación, obesidad, resistencia insulínica, adrenarquia prematura y uso de fármacos antiepilépticos (5).

### **2.1.2 Etiopatogenia**

El SOP se considera una patología compleja donde interaccionan factores congénitos (que a su vez pueden ser hereditarios o adquiridos) y ambientales que se manifiestan cuando comienza la pubertad. Es decir, la patogénesis del SOP se puede entender desde la hipótesis de la combinación de dos aspectos: por un lado, existiría una predisposición genética que por otro lado puede o no expresarse en función de la aparición de distintos factores desencadenantes.

#### **2.1.2.1. Factores congénitos**

La asociación entre el SOP y la genética se ha visto reflejada en la literatura en diferentes aspectos. Hasta un 25% de las madres de pacientes con SOP presentan este síndrome (6). Además, familiares de primer grado de las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de tener ovarios de estructura poliquística, un síndrome metabólico o un hiperandrogenismo (7,8).

El SOP se considera una alteración multigénica y muy compleja. Se han identificado distintos genes que puedan estar relacionados con la enfermedad y sus comorbilidades (e.g. resistencia insulínica). Estos genes están implicados en distintas vías como la secreción y acción de las gonadotropinas (e.g el gen FST) e insulina y el metabolismo de los andrógenos, y entre estos últimos los genes que codifican la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) o las enzimas encargadas de su biosíntesis (los genes CYP17, CYP11 $\alpha$  entre otros) (9). Otras alteraciones genéticas recientemente descubiertas son la mutación de los genes DENDD1A (relacionado con la estereoidogénesis) y THADA (10-12).

Factores intrauterinos como una virilización congénita secundaria a una hiperplasia suprarrenal congénita o un déficit en la nutrición fetal también se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar un SOP.

#### 2.1.2.2. Factores ambientales

Aunque se han descrito factores prenatales adquiridos, son los postnatales los principales causantes del desarrollo de la enfermedad (8,13,14). Entre estos factores ambientales, los más importantes son los siguientes:

- Resistencia a la insulina y obesidad: esto conlleva a una compensación de la hiperinsulinemia que como se explicará más adelante está muy asociado a la hiperandrogenemia y anovulación. Se cree que la obesidad es la causa fundamental de la insulinoresistencia, pues pacientes delgadas con SOP tienen una mayor sensibilidad a la insulina que las que padecen obesidad. Además, se ha objetivado que pérdidas pequeñas de peso mejoran dicha resistencia y que por consiguiente se incrementan los ciclos ovulatorios (8).
- Hiperandrogenismo: se ha visto una mayor prevalencia de SOP en pacientes con alteraciones que cursan con niveles elevados de andrógenos, entre ellos la hiperplasia suprarrenal congénita o adrenarquia prematura (8,15).

#### 2.1.3 Fisiopatología

A lo largo de las últimas décadas se han postulado distintas teorías sobre la fisiopatología del SOP. Hoy en día, la teoría que más firmemente se defiende consiste en un estado de hiperandrogenismo (que ocurre hasta en un 90% de las pacientes con SOP) asociado o no a un estado de insulinoresistencia, obesidad y/o elevación de la LH (que pueden o no ocurrir cada uno de ellos hasta en un 50% de los casos). Podría deducirse por ello que el SOP consiste en una situación de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia siendo la obesidad y la elevación de la LH factores secundarios a lo anterior.

##### 2.1.3.1. Hiperandrogenismo

Como ya hemos mencionado, un 90% de las mujeres que padecen SOP presentarán una función anómala androgénica siendo esta la base de su fisiopatología.

La mayoría de los pacientes tienen un hiperandrogenismo funcional y en su mayoría será de origen ovárico.

Los andrógenos se encargan de estimular el primer paso de la foliculogénesis y su luteinización en las células de la granulosa. Por tanto, secundario a este hiperandrogenismo, muchos folículos comienzan a madurar, pero al haber una prematura luteinización no hay formación de un folículo dominante. Este fallo de foliculogénesis también se debe a la sensibilidad incrementada al LH, disminución de FSH (respecto al LH) y a la resistencia generada por la AMH (incrementada por el aumento de foliculogénesis)(5).

Cabe destacar que además de los andrógenos, la insulina también estimula la luteinización prematura.

En resumen, debido a la disfunción (intrínseca en su mayoría) de las células de la teca se produce un hiperandrogenismo, que a su vez afecta a las células de la granulosa dándose una anovulación, con ovarios poliquísticos o no asociados(8).

#### 2.1.3.2. Resistencia insulínica

Aproximadamente la mitad de las afectas de SOP (algunos estudios lo han estimado que hasta un 64.4%(16)) presentarán una insulinoresistencia mayor a lo que le equivaldría por su IMC. Además, esta resistencia es tejido-selectiva; mientras tejidos como el músculo esquelético o hígado son resistentes a la insulina generando un estado de hiperinsulinemia, otros como el ovario o el tejido adiposo continúan siendo sensibles a él. Así, su acción lipogénica y anabólica siguen estando vigentes en estos tejidos mientras se da un estado de hiperinsulinemia(8). Por otro lado, cabe destacar que la severidad de RI se correlaciona con la del hiperandrogenismo, pero más aún con la de la obesidad (17).

La hiperinsulinemia, aunque no es imprescindible en la etiología, se considera un agravante del SOP; por un lado, explicaría la aparición de la obesidad y acantosis nigricans en estas pacientes y el empeoramiento de la desregulación esteroideogénica; y, por otro lado, la hiperinsulinemia, aumenta la sensibilidad de las células de la teca a la LH colaborando así la síntesis de andrógenos (testosterona). Por otro lado, estimula directamente la síntesis de estas hormonas mediante el estímulo de la enzima  $17\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa, disminuye los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (incrementando la proporción de testosterona libre en

sangre) y actúa sinérgicamente con las hormonas masculinas en la luteinización prematura (9,14,18).

### 2.1.3.3. Otras alteraciones relacionadas al SOP

#### 2.1.3.3.1. Aumento de LH

La elevación de la LH fue una de las primeras anomalías que se objetivaron en el laboratorio y aunque se creyó que su aumento jugaba un papel fundamental en la patogénesis se ha visto que sus niveles pueden estar aumentados en la mitad de los pacientes.

El aumento de la LH parece deberse a una falta de retroalimentación negativa que debería cursar con el aumento de hormonas sexuales y aunque no representa la causa fundamental del SOP, su elevación es un fenómeno común que puede favorecer a perpetuar el proceso (8,9,13). Esta elevación de LH parece que podría deberse al aumento de pulsatilidad de GnRH, o a algunas alteraciones genéticas. Además, muchas de las mujeres son hipersensibles a niveles de LH, en la cual desaparece el feedback negativo que ejercen los niveles altos de LH sobre la síntesis de andrógenos (19). Por ejemplo, el gen DENND1A arriba mencionado parece que está muy asociado a esta disfunción(5,13).

#### 2.1.3.3.2. Obesidad

Se desconoce con exactitud la relación causal existente entre la asociación del SOP y la obesidad, pero se ha podido observar que un estado de hiperinsulinemia contribuye a favorecer la lipogénesis (14). Además, un porcentaje elevado de las pacientes con SOP que no son obesas tienen aumentada la grasa visceral, la cual se asocia a un incremento de la resistencia de la insulina e hiperinsulinemia, entrando así en un círculo vicioso, y por consiguiente un incremento en las complicaciones derivadas de la obesidad (20,21).

Además, el tejido adiposo está implicado en la síntesis periférica de andrógenos y de un estado de inflamación crónica, el cual agrava la insulinoresistencia (21).

La expresión del gen asociado a la obesidad (FTO) además de incrementar el IMC y favorecer la resistencia insulínica, aumentan el riesgo de SOP. Es más, un metaanálisis

observó que el alelo A se podría considerar un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad endocrinológica (22,23).

#### 2.1.3.3.3. Hiperandrogenismo adrenal

Se ha visto que en casi el 10% de las pacientes con SOP existe un hiperandrogenismo de origen adrenal (8).

### 2.1.4. Clínica

El SOP es un síndrome que debuta tras la menarquia por lo que los síntomas aparecerán más allá de la pubertad (9). Como dato curioso, el fenotipo del SOP mejora con la edad: se han objetivado mejorías de los ciclos anovulatorios, disminución de andrógenos y resistencia insulínica en estudios longitudinales de seguimiento retrospectivos de mujeres con SOP(24).

Los síntomas que pueden darse en una mujer afecta con el síndrome de ovario poliquístico son los siguientes.

#### 2.1.4.1. Síntomas relacionados con el hiperandrogenismo

- Hirsutismo; que hacer referencia al exceso de pelo terminal en un patrón masculino (i.e. labio superior, mentón, periareolar y a lo largo de la línea alba). Es el síntoma más frecuente.
- Acné: También es común en estas pacientes.
- Signos de virilización: Pueden ser alopecia androgénica o en casos extremos, incremento de la masa muscular y clitoromegalia, cuya aparición nos debería de hacer sospechar de otras causas más graves de hiperandrogenismo: hipertecosis o tumores ováricos o en la glándula suprarrenal (9,25).

#### 2.1.4.2. Síntomas relacionados con la anovulación (9,14):

- Oligomenorrea o sangrado menstrual infrecuente: definido como ciclos menstruales que se dan cada más que 38 días. La anovulación normalmente suele aparecer como oligomenorrea.
- Amenorrea: también es otro síntoma bastante común en estas mujeres que se define como la ausencia de menstruación en más de 6 meses.

- Sangrado uterino anormal
- Esterilidad y complicaciones obstétricas: El SOP se considera la primera causa de esterilidad materna (26). Las mujeres embarazadas con SOP además tendrán mayor riesgo de complicaciones obstétricas como diabetes gestacional, hipertensión gestacional y aborto espontáneo (14,25).

#### 2.1.4.3. Anormalidades metabólicas y cardiovasculares asociadas

- Obesidad: aproximadamente la mitad de las que padecen SOP son obesas, y un tercio de las que no lo son tienen un incremento de la grasa intraabdominal (i.e. grasa visceral, aquella asociada a hiperandrogenemia, resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y dislipemia).
- Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo II (DMII): 30-40% y 10% de las enfermas de SOP padecen Intolerancia a la glucosa y DMII, respectivamente (27,28). Esto se debe en parte a la resistencia insulínica antes descrita (muchas veces debido a defectos en las vías de la señalización de la insulina) (18) pero también a una disfunción de las células beta en un pequeño porcentaje de los pacientes (16,29). Esta alteración parece ser más debida a la obesidad que a la propia enfermedad del SOP (28).
- Hipertensión y disfunción vascular: Hasta un 20% las pacientes con SOP desarrollarán una hipertensión (26).
- Enfermedad coronaria: aunque todavía no se haya podido establecer un claro incremento de morbimortalidad coronaria en estas pacientes (9,25,30), el aumento de lípidos y la hiperinsulinemia pueden llegar a incrementar el riesgo de desarrollar calcificación de las arterias coronarias, enfermedad macrovascular y trombosis (31-33).
- Apnea obstructiva del sueño: hay un mayor riesgo en estas pacientes, independientemente del IMC (9).
- Alteraciones bioquímicas: Hipertrigliceridemia, incremento del LDL, VLDL y disminución del HDL. Autores sugieren que esto se deba al hiperandrogenismo e hiperinsulinemia (34). También se han encontrado alteraciones en el metabolismo del hierro (26).

- Esteatosis hepática: la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo propios del PCOS equivalen un riesgo de esteatosis hepática y por tanto fibrosis hepática (35).

#### 2.1.4.4. Alteraciones psicológicas

El SOP está fuertemente asociado a alteraciones psicológicas: existe un mayor riesgo de depresión atípica (independientemente del IMC; OR 4.09, 95% IC 2.62-6.41) (23,36), ansiedad y percepción corporal negativa y peor calidad de vida en ámbitos de la salud (36,37).

#### 2.1.4.5. Riesgo de cáncer

La exposición del endometrio al continuo estímulo estrogénico sin la inhibición de la progesterona incrementa el riesgo de desarrollar hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio en estas pacientes.

Aunque no se haya demostrado una relación muy directa, algunos autores afirman un ligero incremento del cáncer de ovario y mama en estas pacientes (38).

### 2.1.5. Diagnóstico

#### 2.1.5.1. Criterios diagnósticos

A lo largo de las últimas tres décadas, se han publicados distintos criterios diagnósticos para el SOP. El primero de ellos fue publicado en 1990 tras la conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (Criterios del NIH, 1990) (1). Posteriormente, en el año 2003, se publicaron los criterios de Rotterdam (2) y en el año 2006 la Sociedad de Exceso de Andrógenos publicó otra tercera opción (SAE y PCO)(1) Todos ellos se resumen en la Tabla 1. (Ver **Tabla 1**).

En el año 2012, la NIH reconoció que los criterios diagnósticos más fiables y que por tanto debía de ser de elección eran los criterios de Rotterdam. Además, en base a los criterios diagnósticos de Rotterdam, estableció cuatro fenotipos para el síndrome de Ovario poliquístico siendo menor la especificidad diagnóstica así como los niveles de andrógenos, insulinoresistencia y obesidad a medida que avanza el fenotipo (ver **Tabla 2**) (14,39).

Los criterios de Rotterdam establecen el diagnóstico de SOP ante la presencia de 2 de los 3 siguientes síntomas:

- Hiperandrogenismo clínico y/o analítica.
- Oligomenorrea y/o anovulación.
- Ovarios de estructura poliquística por eco (> 12 quistes de 2-9mm y/o vol. > 10ml).

NIH 1990	Rotterdam /2003	AES/2006
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenismo clínico y/ bioquímico</li> <li>• Oligoanovulación</li> </ul>	Requiere la presencia de al menos dos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperandrogenismo clínico y/ bioquímico</li> <li>• Oligoanovulación</li> <li>• Ovarios poliquísticos evidenciados por ecografía</li> </ul>	Requiere la presencia de Hiperandrogenismo clínico y/ bioquímico al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligoanovulación</li> <li>• Ovarios poliquísticos evidenciados por ecografía</li> </ul>

Tabla 1 Criterios diagnósticos del SOP más empleados

Aunque el empleo de los criterios de Rotterdam para el diagnóstico del SOP sea muy útil en las mujeres adultas, no lo es tanto en las adolescentes. En este grupo de pacientes jóvenes son muy comunes los ciclos anovulatorios con niveles relativamente altos de testosterona, morfología de ovarios poliquísticos, el hirsutismo y acné (propios de la fase de desarrollo) por lo que empleando dichos criterios sobre diagnosticaríamos un porcentaje muy elevado de pacientes con este síndrome. Por ello, para este grupo de pacientes se han desarrollado otros criterios diagnósticos que no son motivo de valoración en este trabajo.

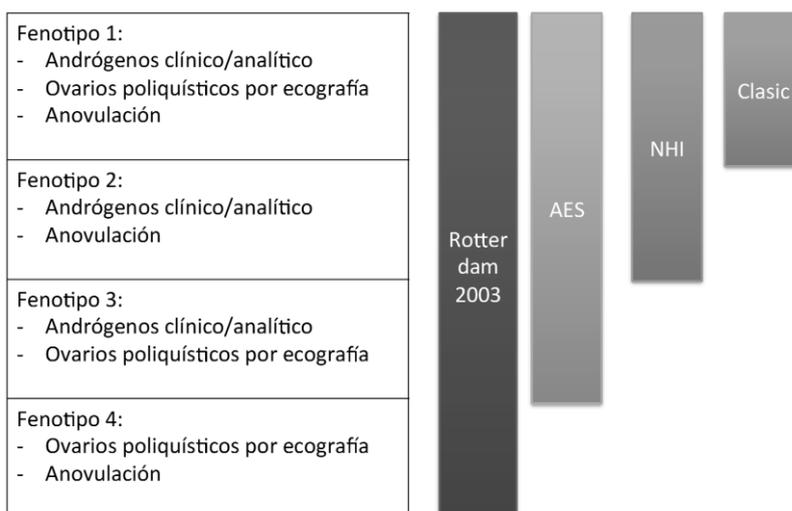


Tabla 2 Fenotipos del SOP y distintos criterios diagnósticos. A medida que se aumenta en la denominación del fenotipo según los criterios de Rotterdam, disminuye la gravedad y especificidad del cuadro clínico.

### 2.1.5.2. Pacientes con sospecha de SOP

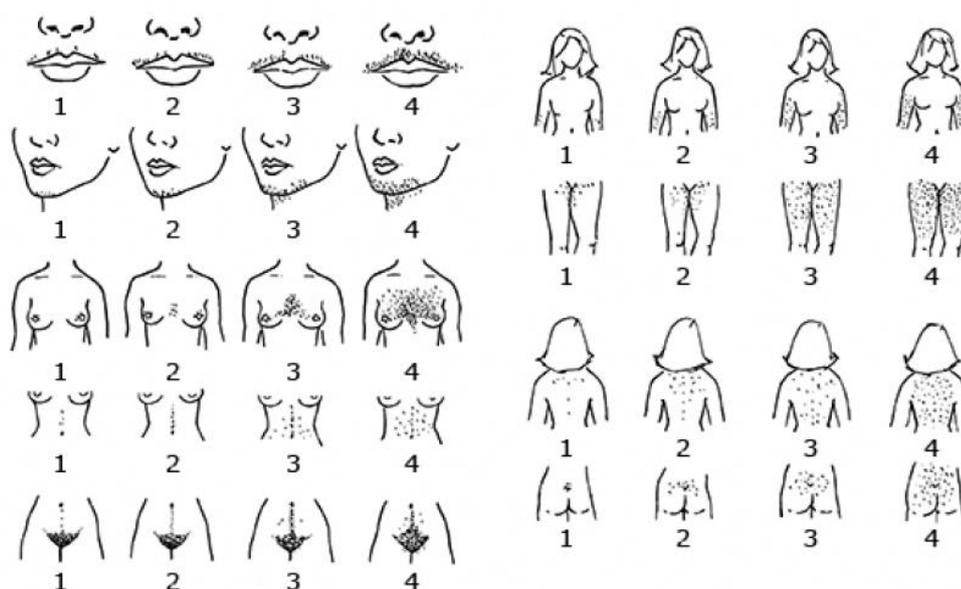
Se sospechará un síndrome del ovario poliquístico en las siguientes situaciones:

- En toda mujer en edad reproductiva que presenta irregularidad menstrual y síntomas de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, pérdida de pelo). La presencia de obesidad puede fortalecer la sospecha.
- Alteración menstrual o hiperandrogenismo también deben ser evaluados para el SOP.
- En cambio, el hallazgo ecográfico de ovarios con estructura poliquística aislado no es criterio suficiente para sospechar de un SOP.

### 2.1.5.3. Estudio de una paciente con sospecha de SOP

#### 2.1.5.3.1. Anamnesis y exploración física

- Utilizando los criterios de Rotterdam a veces se puede hacer el diagnóstico con la anamnesis y la exploración.
- Para la valoración del hirsutismo clínico se emplea la escala de Ferriman Gallwey (Ver **Ilustración 1**). Una puntuación igual o superior a 8 definirían un hirsutismo clínico.



**Ilustración 1** Cada zona sensible a andrógenos es puntuado según el grado de presencia de vello (0: no vello hasta 4:mucho vello)(89)

- Ante un caso de hiperandrogenismo severo (clitoromegalia, alopecia, cambio de voz) deberemos de realizar un diagnóstico diferencial con patologías más severas como una hipertecosis, tumor productor de andrógenos o una hiperplasia suprarrenal.

#### 2.1.5.3.2. Pruebas complementarias

- Analítica:
  - En el estudio analítico de las pacientes con sospecha de SOP deberemos solicitar las hormonas androgénicas; testosterona total, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), Androstendiona, 17-Hidroxiprogesterona (17OHP). Sus valores nos ayudarán a comprobar si existe un hiperandrogenismo bioquímico y de ser así nos ayudarán a realizar un diagnóstico diferencial con las distintas patologías que pueden cursar con un hiperandrogenismo.
  - También, con el objetivo de descartar otras causas de amenorrea, solicitaremos las hormonas FSH (hormona folículo estimulante), LH (hormona luteinizante), E (estrógenos), TSH (hormona tirotrópica) y PRL (prolactina).
  - Todas estas hormonas no deberían medirse durante el tratamiento de la paciente con AHC, metformina o espironolactona ya que podrían alterarse los valores, infradiagnosticando este síndrome.
- Ecografía ginecológica: la ecografía ginecológica será útil para realizar el diagnóstico de los ovarios con estructura poliquística. Estos se definen como la presencia de 12 o más folículos en cada ovario, que tengan un diámetro 2-9mm y/o volumen ovárico aumentado (>10MI) (2). La ecografía ginecológica podría ser útil para descartar patología endometrial (una hiperplasia endometrial).

#### 2.1.5.4. Evaluación inicial tras el diagnóstico

Como ya hemos comentado anteriormente, el SOP puede asociarse a un incremento del riesgo cardiovascular, así como trastornos del sueño, incremento de riesgo de

hiperplasia endometrial o depresión. Por ellos, una vez realizado el diagnóstico sería recomendable que estas pacientes realizaran un seguimiento específico:

- Toma de tensión arterial, perfil lipídico, peso corporal e Índice de masa corporal (IMC).
- Sobrecarga oral de Glucosa (SOG) de las 2 h, para el diagnóstico de la diabetes o insulinoresistencia. También se pueden emplear fórmulas basadas en concentración de insulina y glucosa tras el ayuno (e.g. HOMA-IR) (2,17).
- Deberemos preguntar a la paciente sobre los trastornos del sueño.
- No se recomienda realizar ecografía anual con el objetivo de prevenir una hiperplasia endometrial.
- Para la detección de la ansiedad y la depresión podrían emplearse cuestionarios validados (40).

#### 2.1.5.5. Diagnóstico diferencial

Como se ha comentado en varias ocasiones, para diagnosticar el síndrome del ovario poliquístico, además de los criterios mencionados, se tienen que descartar otras enfermedades que mimetizan la clínica del SOP. Entre ellos destacan las alteraciones virilizantes: Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) virilizante, tumores secretores de andrógenos (2) y el uso de ácido valproico(8,9,13) . Otras patologías que descartar por cursar con oligomenorrea son enfermedades tiroideas, hiperprolactinemia y el síndrome de Cushing (40).

#### 2.1.6. Tratamiento

El SOP es una entidad para la que todavía no se ha encontrado cura. Por ello, el objetivo del tratamiento irá encaminado a tratar los síntomas y efectos secundarios al síndrome.

Los objetivos serán: tratar los síntomas derivados del hiperandrogenismo, prevenir la hiperplasia endometrial, ofrecer a la paciente un método anticonceptivo, manejar las anomalías metabólicas y reducir el riesgo de DM y patología cardiovascular e inducir la ovulación en aquellas mujeres con deseo genésico.

En principio el primer paso a dar en el tratamiento del SOP es la pérdida de peso en aquellas mujeres que tengan sobrepeso. Se aconseja una combinación de dieta, ejercicio e intervenciones conductuales. Una pérdida de peso ha demostrado una mejoría en la clínica del hiperandrogenismo, resistencia insulínica e infertilidad (20,41-46).

Si la clínica persiste o es muy severa se pasa a la farmacoterapia y en ocasiones a métodos más agresivos como se verá a continuación.

#### 2.1.6.1. Tratamiento de mujeres sin deseo gestacional

##### 2.1.6.1.1. Manejo de los ciclos anovulatorios y protección endometrial.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) son de elección en pacientes que no deseen el embarazo. La terapia hormonal combinada de estrógenos y progestágenos consiste en la asociación de etinil-estradiol combinado con un progestágeno no androgénicos como el norgestimato, desogestrel o drospirenona. Este último tiene propiedades antiandrogénicas (46).

Los anticonceptivos hormonales combinados, además de que son un método anticonceptivo, inhiben la actividad endometrial disminuyendo así el riesgo de desarrollar una hiperplasia endometrial. Mejoran el hirsutismo y el acné en la mayoría de las pacientes como veremos más adelante (46).

Recientemente se ha publicado una revisión llevada a cabo por Medeiros et al (47) sobre los efectos adversos de los AHCs en el SOP generando la controversia sobre si este tratamiento puede suponer un peligro añadido a lo que ya supone SOP en lo que refiere a la resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa, hipercoagulabilidad y reactividad vascular. No obstante, a pesar de las distintas hipótesis planteadas, concluyen diciendo que los AHCs no alteran el metabolismo de los carbohidratos y que a pesar de que pueden alterar el perfil lipídico, esta alteración no presenta una repercusión clínica significativa. Por todo ello, consideran que los AHCs siguen siendo un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento del SOP.

En aquellas pacientes que tienen contraindicados los AHC, podría emplearse el tratamiento hormonal con solo gestágenos; de forma cíclica (acetato de

medroxiprogesterona oral o progesterona vaginal 14 días cada 1-2 meses) o continua (oral, intrauterina, inyectada o subdérmica). Ejercen una protección del endometrio, aunque hay que tener en cuenta que esta alternativa no ofrece mejoras sobre el hirsutismo o acné (46).

#### 2.1.6.1.2. Hiperandrogenemia: hirsutismo y acné

El tratamiento de primera elección en paciente con hiperandrogenismo son los AHC (47). Para aquellos casos en los que los signos de hiperandrogenismo persisten a pesar del tratamiento con AHC durante 6 meses, estaría indicado asociar fármacos antiandrogénicos como la ciproterona acetato (mejora los niveles de SHBG y testosterona total y libre (47)), flutamida (no se conocen totalmente sus efectos adversos por lo que su uso es más limitado) y espironolactona en dosis altas. La espironolactona a 100-200mg diarios ha demostrado efectos antiandrogénicos y normalmente se administra junto AHC por su acción sinérgica con ellos y poder evitar, de una manera segura, el embarazo (tiene efectos teratogénicos) (46). En caso de que los AHC estén contraindicados se utiliza espironolactona junto a otro método anticonceptivo hormonal con solo gestágeno.

Otros fármacos que se han descrito que pueden mejorar el hirsutismo son finasteride y el clorhidrato de eflornitina. Pero la evidencia es muy limitada aún.

Algunos autores han sugerido el uso de la metformina en este ámbito, pero se hablará de ello más adelante.

Estudios han objetivado mejoras con el uso de agonistas del GnRH asociado AHC. Pero es una terapia cara y muy complejo de planificar y cumplir, por lo que su uso no está muy generalizado (46).

Finalmente, existen alternativas mecánicas para tratar el hirsutismo: como depilación con cera o el afeitado.

#### 2.1.6.1.3. Anormalidades metabólicas

##### 2.1.6.1.3.1. Obesidad

Como se ha comentado, una reducción de peso mejora mucho la mayoría de las manifestaciones del SOP: sensibilidad a la insulina, hirsutismo e hiperandrogenemia

y reducción de grasa visceral (48,49). Es más, se ha demostrado que con reducciones pequeñas de peso ya hay mejoría en la ovulación (y como consiguiente, en la fertilidad y en el embarazo) (49,50).

#### 2.1.6.1.3.2. Resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa

Agentes sensibilizantes de la insulina son empleados para mejorar la resistencia insulínica e intolerancia a la glucosa para poder evitar el desarrollo de DMII. Entre ellos el más estudiado es la metformina, seguida de las tiazolidinedionas. Estas últimas no se conocen tanto y debido a que incrementan el peso y los eventos cardiovasculares asociados su uso no está tan generalizado(46). Como se verá más adelante, se ha visto que estos fármacos pueden tener también otras propiedades beneficiosas.

A pesar de que existen fármacos para ellos, una pérdida de peso mediante cambios en estilo de vida también ha demostrado una mejoría en RI tanto en mujeres sin SOP (51). En mujeres con SOP, un ensayo clínico observó que metformina junto a un cambio de estilo de vida mejoraba significativamente niveles de HOMA-IR, testosterona y circunferencia de la cadera (41,48).

#### 2.1.6.1.3.3. Otros problemas metabólicos

Aunque con algunas mujeres la reducción de peso es suficiente, el uso de estatinas también se acepta para el tratamiento de la dislipemia (46,52). En cuanto a la apnea del sueño, al igual que en pacientes sin SOP, el CPAP es útil en el manejo de esta alteración (46,53). La esteatosis hepática puede mejorar con una reducción de peso y también con la metformina (46).

#### 2.1.6.1.3.4. Alteraciones psicológicas

Los beneficios de un cambio de estilo de vida a una más saludable también han demostrado beneficios a nivel psicológico, un estudio prospectivo aleatorio objetivó que los síntomas depresivos y la calidad de vida relacionada a la salud mejoraba con una combinación de dieta y ejercicio (54).

#### 2.1.6.2. Mujeres que tengan deseo gestacional

Un 50-60% de las mujeres diagnosticadas de un SOP tendrán comprometida su capacidad reproductiva siendo la anovulación o disovulación el principal responsable. En mujeres con ciclos ovulatorios, la obesidad y/o insulinoresistencia también podrán comprometer la adquisición de la competencia ovocitaria o la proliferación y maduración endometrial. Por ello, el principal objetivo terapéutico en estas pacientes será el restablecimiento de los ciclos ovulatorios empleando como primera opción una modificación de los hábitos de vida y como segunda opción empleando fármacos para la inducción de la ovulación. Otras técnicas como la inseminación artificial o la fecundación in vitro serán consideradas cuando no sean efectivos los tratamientos de primera línea.

La modificación de los hábitos de vida engloba un abordaje multidisciplinario que incluye una dieta equilibrada, el ejercicio físico y cambios del comportamiento. Se ha observado, que la pérdida de peso puede restaurar las alteraciones hormonales y los ciclos ovulatorios sin necesidad de otros tratamientos coadyuvantes (49,55). Una pérdida ponderal del 5-10% sin que llegue al normopeso podría en muchos casos ser suficiente. Además, en los casos en los que fuera necesario inducir la ovulación, un IMC más próximo a la normalidad mejoraría los resultados de gestación.

El citrato de clomifeno es a día de hoy el tratamiento farmacológico de elección en las mujeres anovulatorias con SOP para la estimulación ovárica (42,46,56). Bloquea los receptores estrogénicos hipotálamo-hipofisario favoreciendo un incremento endógeno de FSH consiguiendo restablecer la ovulación en un 70-85% de los ciclos y consiguiendo unas tasas de embarazo del 30-40%(42).

Los Inhibidores de la aromatasas (como el Letrozol) también presentan un efecto anti estrogénico acusado y se ha visto que los resultados en cuanto a la tasa de ovulación, embarazo clínico y recién nacido vivo son significativamente mejores que con el citrato de clomifeno (56)(57). Sin embargo, en nuestro país, carece indicación aprobada para ser utilizado en mujeres premenopáusicas, por lo que no se utiliza.

Como tratamiento alternativo a los fármacos de primera línea para la inducción de la ovulación estaría la inducción de la ovulación con gonadotropinas o incluso el Drilling o multipunción ovárica(46,58).

Finalmente, la fecundación in vitro quedaría reservada para aquellos casos de fracaso de tratamiento o cuando coexisten otros factores de esterilidad.

## **2.2. METFORMINA**

La metformina es un agente hipoglucemiante del grupo de biguanidas cuyo principal uso clínico es la diabetes tipo II. No obstante, se ha empezado a sugerir su uso preventivo de DMII en pacientes de riesgo (59). Además, el uso de la metformina parece tener beneficio en otras patologías como el cáncer, hígado graso y en el tema que estamos tratando; síndrome del ovario poliquístico.

La metformina activa la captación hepática y muscular de la glucosa, retrasa la absorción intestinal de la glucosa e inhibe la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas disminuyendo así los niveles de glucosa en sangre. Además, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina y tiene acción anti-lipolítica reduciendo el nivel de ácidos grasos en sangre, que a su vez son sustrato para la biosíntesis de glucosa.

### **2.2.1. Farmacodinamia y efectos**

La metformina también ejerce su efecto en el tejido ovárico explicando así el posible beneficio de la metformina en las pacientes con SOP (60). Por un lado, mitiga los efectos producidos por el exceso de insulina (recordemos que la insulina estimula directamente las enzimas encargadas de la biosíntesis de andrógenos), además, la metformina tiene un efecto directo sobre células de la teca y granulosa inhibiendo la síntesis de progesterona y estradiol, y regula la síntesis de LH reduciendo la amplitud del pulso de LH .Se han observado otros posibles beneficios de la metformina en disminuir complicaciones en el embarazo, o en el riesgo de cáncer (60,61).

### **2.2.2. Efectos adversos**

Como todo fármaco, la metformina no se encuentra exenta de efectos adversos siendo los gastrointestinales (diarrea, malestar abdominal, náuseas y vómitos) los más

frecuentes. Normalmente estas molestias suelen ser leves y transitorias que se pueden revertir si se disminuye la dosis.

Por otro lado, aunque no es un fármaco en donde sean comunes los episodios de hipoglucemia, éstos pueden darse si se asocia a alcohol, insulina u otras drogas antidiabéticas.

La metformina puede reducir la absorción intestinal de vitamina B12 en un 30% de los pacientes, pero pocas veces desarrollan anemia megaloblástica. Por ello, se recomienda monitorizar los niveles de B12 y tener especial precaución en mujeres embarazadas (59,62).

Una de las complicaciones más graves, pero muy rara afortunadamente, es la acidosis láctica. Por ello, no se recomienda su prescripción en mujeres con insuficiencia renal (su vía de eliminación), insuficiencia cardiaca congestiva y/o sepsis (59).

### **2.2.3. Alternativas a la metformina**

Además de la metformina, existen otros sensibilizantes de la insulina que también han sido sugerido en el manejo del SOP: como las Tiazolinedionas, inositol péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)(17,63,64).

## **3. OBJETIVO**

El objetivo general que ha motivado el presente trabajo fin de grado es realizar una revisión bibliográfica sobre la metformina como tratamiento en el síndrome de ovario poliquístico.

Los objetivos concretos de este trabajo son:

- Evaluar el efecto de la metformina sobre la anovulación e infertilidad en el SOP, y también la posible protección endometrial que pueda tener en estas mujeres.
- Evaluar los beneficios de este fármaco sobre el hiperandrogenismo en el SOP.
- Analizar el efecto de la metformina sobre las alteraciones metabólicas relacionadas al SOP: Insulinorresistencia, obesidad y dislipemia.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

La búsqueda bibliográfica se ha dividido en dos partes:

Para la elaboración de este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed.

En una primera parte se hizo una búsqueda bibliográfica encaminada a los diferentes apartados del síndrome de ovario poliquístico. Para ello se emplearon los siguientes términos: “PCOS” OR “polycystic ovarian syndrome” AND (alguna de estas palabras) “epidemiology” “clinic” “genetics” “environmental factors” “diagnostic criteria” “management” “diagnosis” “phenotype” “clomiphene outcomes”, “hyperandrogenism treatment” “weight loss effects”. Los filtros que se utilizaron para seleccionar los artículos fueron: 1) que fuese o bien un metaanálisis, una revisión o bien un ensayo clínico (aleatorizado o no) 2) que estuviese disponible el texto completo 3) que el estudio estuviese basado en humanos 4) que fuesen investigaciones llevados a cabo en los últimos 20 años y 5) Se eliminaron aquellos artículos completos que no estuviesen en inglés o español. De esta manera se seleccionaron 67 artículos.

En una segunda fase, y con el objetivo de evaluar más detenidamente el uso de la metformina en el SOP se emplearon los siguientes términos: “pcos” OR “Polycystic ovarian syndrome” “AND” con las siguientes frases “metformina outcomes” “metformin vs ocp” “metformin pregnancy” “metformin hyperandrogenism” “metformin and infertility” “ovulation induction” “lifestyle changes” . Los filtros que se utilizaron para seleccionar los artículos fueron: 1) que fuese o bien un metaanálisis o un ensayo clínico (aleatorizado o no) 2) que estuviese disponible el texto completo 3) que el estudio estuviese basado en humanos 4) que fuesen investigaciones llevados a cabo en los últimos 20 años y 5) Se eliminaron aquellos artículos completos que no estuviesen en inglés o español. De esta manera, se seleccionaron un total de 8 metaanálisis y 8 ensayos clínicos. Las fechas de publicación oscilan entre los años 1998 y 2017.

Finalmente, la bibliografía utilizada (un total de 83 artículos) ha sido ordenada mediante las aplicaciones RefWorks y WriteNCite. Estos han permitido ordenar las referencias según se han ido citando a lo largo del trabajo.

## **5. RESULTADOS**

Tal y como hemos comentado antes, el objetivo de este trabajo consistía en realizar una búsqueda bibliográfica de los artículos más relevantes sobre el tratamiento con

metformina en el manejo de las complicaciones secundarias al Síndrome del ovario poliquístico. A continuación, procederé a exponer los distintos artículos en función de la sintomatología que pretenden analizar.

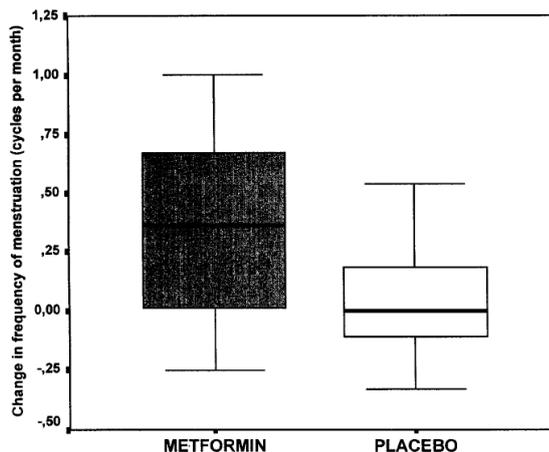
## **5.1. METFORMINA Y EFECTOS SOBRE LA REPRODUCCIÓN**

### **5.1.1. Oligomenorrea**

El tratamiento hormonal se considera el tratamiento de primera elección en el tratamiento de la oligomenorrea en el SOP. No obstante, en los últimos años, ha habido un incremento en el uso de la metformina como tratamiento de elección para revertir la oligomenorrea y proteger el endometrio. Esto se debe fundamentalmente a la publicación de tres artículos que describimos a continuación.

El primero de ellos, publicado en el año 2000 por Moghetti P et al., es un ensayo clínico controlado y aleatorizado doble ciego que incluye un total de 23 mujeres caucásicas con SOP. En él, se compara el tratamiento de la metformina con el placebo. Durante los 6 meses consecutivos al inicio de tratamiento se evaluaron los siguientes parámetros: ciclos ovulatorios, peso, test de intolerancia a la glucosa y niveles de testosterona en sangre entre otros (estos últimos se mencionarán más adelante en otros apartados). Observaron una mejoría significativa en la frecuencia de los ciclos ovulatorios en el grupo tratado con metformina comparado con el grupo placebo ( $p=0.002$ ) (Ver **Ilustración 2**).

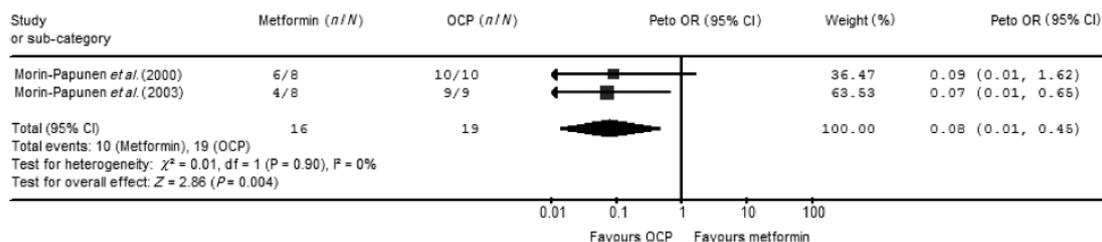
Además, Moghetti et al, tras el ensayo clínico, diseñaron un ensayo abierto en el que incluyeron 18 de las tratadas con la metformina y 14 nuevas pacientes con SOP (un total de 32 mujeres) para evaluar los efectos del tratamiento de la metformina a largo plazo. Tras una duración media de  $11.0 \pm 1.3$  meses de tratamiento, se vio una mejoría de  $0.22 \pm 0.04$  a  $0.59 \pm 0.07$  ciclos por mes por paciente ( $p < 0.001$ ). Un 54,8% de las pacientes en tratamiento con metformina respondieron óptimamente al tratamiento consiguiendo la normalización de los ciclos menstruales en 13 de 17 mujeres. Tras este estudio, Moghetti et al concluyen que la metformina es efectiva en revertir las anomalías de la menstruación y ciclos anovulatorios y sugieren que la metformina puede ser una buena alternativa en el manejo del SOP (65).



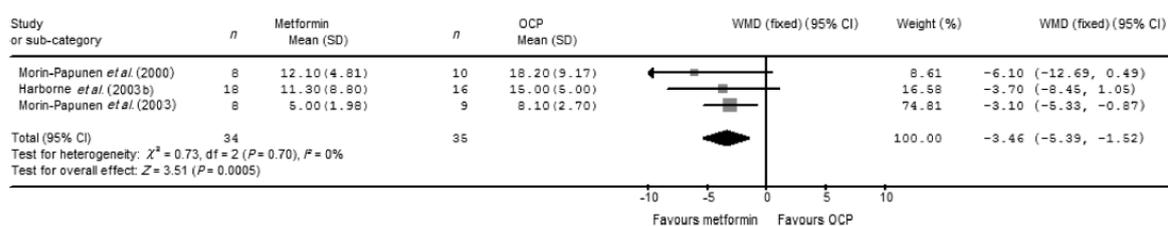
**Ilustración 2** Diagrama de cajas comparando el número de ciclos menstruales por mes tras 6 meses de tratamiento con Metformina vs Placebo. En el grupo de metformina la mejoría fue significativa mientras que no lo fue en el segundo grupo.

En el 2017 Luque-Ramírez M et al, publicó un metaanálisis en el que se incluyeron 33 ensayos clínicos (un total de 1521 pacientes) que comparaban distintas combinaciones de tratamiento con AHC, Anti Andrógenos (AA) y/o metformina. Concluyó que el tratamiento con AHC era más efectivo en establecer una protección endometrial que la metformina (66). No solamente evaluaron los posibles beneficios de los distintos tratamientos con AHC, AA y/o metformina, si no que también quisieron observar y comparar los efectos adversos de cada uno de ellos. Así, tras analizar los cambios en el perfil lipídico, presión arterial y prevalencia de hipertensión tras el tratamiento con antiandrógenos, AHC y metformina, no encontraron diferencias significativas(66).

Costello et al en el 2007 publicaron un metaanálisis de 4 ensayos clínicos donde compararon la metformina con el tratamiento hormonal combinado en un total de 104 mujeres con SOP. Tras evaluar la mejora de la sintomatología del SOP encontraron que la metformina ofrecía menores beneficios en los ciclos menstruales comparado con los AHC (OR 0.08 IC 0.01-0.45) (Ver **Ilustración 3**). Y, sin embargo, en cuanto a posibles efectos secundarios de estos tratamientos no se encontró diferencias significativas en niveles plasmáticos de colesterol total, glucosa en ayunos, desarrollo de DMII (OR 0.17  $p=0.37$ , IC 0.00-8.54). Sí que era la metformina más efectiva en reducir niveles de insulina, y no incrementar los triglicéridos (cosa que sí sucede con los AHC)(67)(Ver **Ilustración 4**).



**Ilustración 3(67) Comparación metformina versus AHC en mejorar los ciclos menstruales:** Los resultados globales indican que los AHC son significativamente mejores que la metformina en normalizar los ciclos menstruales. WMD=Weighted Mean Difference (diferencia de medias ponderada), OCP=Oral Contraceptives (anticonceptivos orales)



**Ilustración 4 (67)Comparación metformina versus AHC en mejorar niveles de insulina tras ayuno:** Los resultados globales indican que la metformina resulta significativamente mejor que los AHC. WMD=Weighted Mean Difference (diferencia de medias ponderada), OCP=Oral Contraceptives (anticonceptivos orales)

Por todo ello, se puede concluir que la metformina es útil y ha demostrado su efectividad en la normalización de los ciclos menstruales. No obstante, no ha demostrado ser superior a los anticonceptivos hormonales combinados, mientras los efectos adversos de ambas opciones no han resultado ser significativamente distintas. La metformina podría ser útil en aquellas pacientes que tienen contraindicada la toma de cualquier método hormonal.

### 5.1.2. Infertilidad

Como ya hemos mencionado anteriormente, el cambio de los hábitos alimentarios y los fármacos inductores de la ovulación son los tratamientos de elección en estas pacientes.

La metformina ha sido ensayada en todos los escenarios posibles, como monoterapia o en asociación a otros fármacos de primera línea como el CC y el letrozol, o como coadyuvante al tratamiento con gonadotropinas o en el FIV.

Una revisión sistemática elaborada por Tang et al en el 2012 analizó un total de 44 ensayos clínicos que comparaban la administración de un agente sensibilizador de insulina con 1) placebo 2) ningún tratamiento o 3) un fármaco de inducción ovárica. En 38 ensayos clínicos de ellos se empleaba metformina como uno de los tratamientos, solo o asociado a otros fármacos, con un total de 3495 pacientes. No se vio que la metformina mejorase el número de recién nacidos vivos (ya fuese en monoterapia o asociado a clomifeno (OR: 1.8 IC 0.52-6.16 y OR 1.16 IC 0.85-1.56, respectivamente), aunque sí que se observó una mayor tasa de embarazos clínicos si se comparaba con placebo (OR:2.31 IC 1.52-3.51). Es más, en mujeres obesas tratadas con clomifeno hubo una mayor tasa de recién nacidos vivos y embarazos clínicos que en el grupo tratadas con metformina (OR: 0.3 IC: 0.17-0.52 y OR:0.34 IC: 0.21-0.55, respectivamente). Además, se observó una mayor incidencia de efectos gastrointestinales adversos en mujeres bajo el tratamiento de esta biguanida (OR: 4.37 IC 2.4-7.59) (68).

Lord J.M et al publicaron en el 2003 un metaanálisis donde comparaban distintos tratamientos en el manejo de la infertilidad. En trece de quince ensayos clínicos aleatorizados incluidos (con un total de 543 pacientes) se comparaba la metformina con 1) placebo 2) clomifeno o 3) metformina en combinación con clomifeno. Los autores de este trabajo encontraron un aumento significativo de ciclos ovulatorios en mujeres tratadas con metformina versus placebo y también en mujeres tratadas con metformina + clomifeno versus clomifeno solamente (OR: 3.88 CI 2.25-6.69 y OR: 4.41 CI 2.37-8.22, respectivamente). También encontraron un aumento significativo de embarazos clínicos en el grupo de mujeres tratadas con metformina y clomifeno versus monoterapia con clomifeno (OR:4.40 CI 1.96-9.85). Sin embargo, no hablan de un aumento de nacidos vivos en terapias con metformina, que es el resultado verdaderamente importante en la práctica clínica (69).

Un metaanálisis del 2017 llevado a cabo por Morley LC et al, analizó los diferentes métodos de tratamiento de infertilidad en un total de 48 ensayos clínicos (con un total de 4451 mujeres) concluyendo los siguiente (70).

- Metformina vs Placebo: la metformina se asocia a un aumento en la tasa de recién nacidos vivos (OR 1.59 IC 1.00-2.51), tasa de embarazos clínicos (OR 1.93 IC

1.42-2.64) y frecuencia menstrual (OR 1.72 IC 1.14-2.61) aunque con un mayor número de efectos adversos gastrointestinales (OR 4.76 IC 3.06-7.41).

- Metformina + clomifeno vs Clomifeno: la metformina con clomifeno se asocia a un incremento en la tasa de embarazos y ciclos ovulatorios (OR 1.57 IC 1.28-1.92, OR 1.59 CI 1.27-1.99 y OR 1.21 IC 0.92-1.59, respectivamente) sin encontrar un incremento en el número de recién nacidos vivos. En este grupo de pacientes también observaron un incremento significativo de efectos adversos gastrointestinales (OR 3.97 IC 2.59-6.08).
- Metformina vs clomifeno: La metformina no se asocia a un aumento en el número de recién nacidos vivos en comparación con el citrato de clomifeno (OR 0.71 IC 0.49-1.01). Tras estratificar los resultados según el IMC tampoco encontraron diferencias significativas en ambos grupos.

Los autores de este metaanálisis concluyen diciendo que el citrato de clomifeno sigue siendo el tratamiento de elección como inductor de la ovulación. La asociación de metformina y clomifeno no se asocia a un incremento significativo de recién nacidos vivos.

Por otro lado, también se ha sugerido el uso de metformina antes o durante el tratamiento de FIV. Palomba et al concluyeron que la metformina (tanto antes y/o durante la FIV) no incrementaba el número embarazos ni de nacidos vivos (OR 1.20, 95% CI 0.90-1.61 y OR 1.69, 95% CI 0.85-3.34, respectivamente) tras una revisión sistemática y metaanálisis que publicaron en el 2002. Sin embargo, sí que reducía el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO o OHSS; OR 0.27, IC 0.16-0.46) y abortos espontáneos (OR 0.50, 95% CI 0.30-0.83) y aumentaba número de implantaciones (OR 1.42, IC 1.24-2.75) (71).

Mourad et al (2017) en una revisión sistemática de 27 ensayos clínicos sobre SHO en distintos tratamientos de reproducción asistida indican que la metformina, como el drilling ovárico son apropiados en mujeres con factores de riesgo de sufrir un síndrome de hiperestimulación ovárica(72).

Por tanto, se puede resumir que el empleo de la metformina en este ámbito se reduce a pacientes con riesgo de sufrir un síndrome de hiperestimulación ovárica, pues,

aunque se haya visto que mejora los ciclos ovulatorios o la tasa de embarazos, no se ha demostrado que sea superior en el número de nacidos vivos (se haya empleado en monoterapia o en combinación con clomifeno).

### **5.1.3. Embarazo**

En cuanto su empleo en el embarazo, hoy por hoy, se considera un fármaco de la categoría B, es decir estudios en animales no han demostrado que produzca efectos adversos al feto. Bertoldo et al. en su revisión opinan que al menos a corto plazo, la metformina no se considera teratogénico e incluso puede ofrecer una mejoría reduciendo el riesgo de diabetes gestacional, hipoglucemia gestacional, aborto y macrosomía neonatal(73). Sin embargo, esto solamente se ha visto en estudios observacionales.

### **5.1.4. Hiperandrogenemia**

Distintos trabajos han evaluado el efecto de la metformina (sola o asociada a otros tratamientos) en el tratamiento del hiperandrogenismo.

#### **5.1.4.1. Metformina vs placebo**

Dentro de los trabajos publicados sobre el efecto de la metformina versus placebo en el hiperandrogenismo destacan el de Kandarakis et al , Moghetti et al y Pasquali et al(65,74,75).

Kandarakis et al evaluaron el efecto de la toma de 1700mg de metformina diaria en 16 mujeres obesas ( $IMC > 27 \text{kg/m}^2$ ) con SOP tras 6 meses de tratamiento y observaron una mejorías significativas en niveles plasmáticos de SHBG, androstendiona y testosterona libre, así como en la captación de glucosa en tejidos periféricos con distintas infusiones de insulina (555pmol/l y 10nmol/l) medida por el clampaje euglémico ( $p=0.003$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.03$  ,  $p=0.0001$  y  $p=0.0002$ , respectivamente). Por el contrario, no encontraron diferencias significativas en la disminución del IMC, niveles de insulina y glucosa en ayuno y tras estimulación glucídica, ni en los niveles de testosterona total. No evaluaron el efecto de la metformina en la hiperandrogenemia clínica que es una de las mayores preocupaciones de estas pacientes (74).

Moggetti et al (2000), aunque en el ensayo clínico aleatorizado (metformina vs placebo durante 6 meses) sí observaran mejoría en los niveles de testosterona libre entre los dos grupos ( $p=0.04$ ), en su estudio abierto a largo plazo con metformina, no detectaron diferencias significativas en el nivel de hirsutismo respecto al inicio del tratamiento(65).

El equipo de Pasquali et al en el año 2000 realizó un ensayo clínico en el que compararon el peso e IMC de dos grupos de mujeres: 20 obesas que padecían SOP y 20 obesas que no la padecían (pues quisieron ver si los efectos de este tratamiento estaban condicionados por la presencia de la propia enfermedad o no). En ambos grupos hubo pacientes a las que se les dio metformina (12 en el grupo de SOP y 8 en el grupo control) mientras que al resto se le daba placebo (8 en las que padecían SOP y 12 mujeres en el grupo control). Todas las mujeres en el estudio recibieron una dieta hipocalórica. Uno de los efectos que midieron fue la mejoría de hiperandrogenismo clínico y bioquímico tras 6 meses de tratamiento.

- Clínicamente las pacientes con SOP que padecían de hirsutismo mejoraron tras la administración de metformina. Las mujeres del grupo control no sufrían de hirsutismo, por lo que no se les pudo analizar ese efecto.
- También se observó mejorías ( $p<0.01$ ) en niveles de testosterona tras el tratamiento con metformina en el grupo que padecían SOP(75).

#### 5.1.4.2. Metformina vs AHC y/o Antiandrógenos

Cibula D. et al (2005) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado en donde compararon 6 meses de tratamiento con AHC (Etinil estradiol + norgestimato) en 15 mujeres versus combinación de AHC y Metformina en otras 15 mujeres. Todas ellas tenían un  $IMC>25\text{kg/m}^2$ . La única diferencia entre los dos grupos tras el tratamiento fue que el índice de andrógeno libre se redujo más en el grupo de combinación con metformina. Dentro de cada grupo, cabe destacar, que sí hubo mejorías significativas respecto a los valores iniciales (testosterona, índice de andrógeno libre, androstendiona y otros parámetros relacionados con el perfil lipídico y metabolismo glucémico), pero sin ser significativos entre los dos tratamientos(76).

Mhao N. et al publicaron un ensayo clínico aleatorizado de 26 mujeres, a las que a 16 de ellas se les administraba metformina mientras al restante se les dio una combinación de etinil estradiol más ciproterona acetato (EE+CA). Tras 21 días de tratamiento y otros 7 sin él, objetivaron una mejoría clínica significativa en cuanto al hirsutismo, acné y ciclos menstruales en el segundo grupo. Sin embargo, los que recibieron los sensibilizadores de insulina mostraron valores más altos de HDL, y menores de TG, VLDL e IMC, respecto a los que recibieron EE+CA, siendo significativo en todos los casos. Además, la disminución plasmática de testosterona solamente fue significativa en el grupo que recibieron metformina ( $p < 0.038$ )(77).

Luque-Ramírez en su metaanálisis también llegó a la misma conclusión favoreciendo el uso de los AHC en el tratamiento del hirsutismo (66).

En el 2008, Cosma et al publicaron un metaanálisis donde evaluaron los resultados de un total de 16 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban las distintas opciones terapéuticas en el tratamiento del hirsutismo en mujeres que padecían de SOP (78). Concluyeron que la terapia con metformina, si se compara con placebo, ofrece poca mejoría del hirsutismo. Sin embargo, al compararse con los AHC o la terapia antiandrogénica, la metformina no obtiene mejores resultados (tanto si se emplea en monoterapia o asociada a los mismos) (78) .

Posterior a este metaanálisis, recientemente en el 2017, Alpanes M et al han publicado un ensayo clínico de un total de 46 pacientes donde compararon el tratamiento con AHC más espironolactona (indicado en pacientes con hirsutismo severo o refractario) con la metformina. Tras tres meses de tratamiento (24 mujeres con AHC+ Espironolactona y 22 tratadas con metformina) observaron una reducción significativa en severidad del hirsutismo, testosterona total y libre, androstendiona, DHEAS (diferencia media de 4.6 puntos IC: 2.6-6.7; 1.1 nmol/L IC: 0.4-1.7; 25 pmol/L IC:12-39; 5.5 nmol/L IC:1.8-9.2; 2.7 mumol/L, IC:1.4-4.0, respectivamente) e incluso en ciclos anovulatorios en aquellos pacientes tratados con los anticonceptivos asociados a espironolactona, sin encontrar diferencias en efectos secundarios entre los dos grupos; intolerancia a la glucosa, dislipemia o hipertensión(79).

Por todo ello, podríamos afirmar que la metformina (sola o asociada con AHC y/o antiandrógenos), aunque sí que parece mejorar los niveles séricos de hormonas masculinas, no consigue mejorar el hiperandrogenismo clínico.

## **5.2. ALTERACIONES METABÓLICAS**

### **5.2.1. Prevención DMII y obesidad**

Un ensayo clínico elaborado por el Grupo de Investigación de Prevención de Diabetes (Diabetes Prevention Research Group) en el año 2002 (51) afirmó que las pacientes que llevaban unos hábitos saludables eran las que menor riesgo presentaban de desarrollar una diabetes, por ello a día de hoy esta sigue siendo la opción recomendada en la prevención de DM.

Por otro lado, se ha observado que la toma de metformina se asocia a una disminución en la resistencia a la insulina favoreciendo el metabolismo de la glucosa (65,74) disminuyendo las concentraciones de glucemia en el ayuno (66). Sin embargo, aunque haya estudios observacionales que hayan objetivado mejorías en el metabolismo glucídico con metformina(80), hoy en día no hay evidencia suficiente para recomendar la metformina como prevención de la diabetes. Sin embargo, su uso como tratamiento de DMII está demostrado.

La asociación de la metformina a una dieta hipocalórica en pacientes obesas con SOP parece asociarse a una mayor reducción de peso en estas pacientes. El equipo de Pasquali et al, en su estudio, encontraron que las pacientes tratadas con metformina habían tenido una mayor reducción significativa en el peso, IMC, tejido adiposo total, subcutánea y visceral respecto al principio del tratamiento. Además, los resultados finales de peso corporal (en el grupo con SOP:  $p < 0.05$ ; controles:  $p < 0.001$ ) e IMC (SOP:  $p < 0.05$ ; controles:  $p < 0.01$ ) fueron significativamente mejor respecto a las tratadas con placebo. La reducción del tejido adiposo subcutáneo forma significativamente mayor respecto al placebo solamente en el grupo de control. Sin embargo, en aquellas pacientes con SOP se observó una disminución significativamente mayor de la grasa visceral (la que más relacionada esta con el riesgo cardiovascular), así como unos niveles de insulina mayores tras la SOG, en comparación con el grupo placebo (75).

Sin embargo, En el 2006, Tang et al, realizaron otro ensayo clínico para valorar el efecto de la metformina comparándolo con placebo en las pacientes obesas. Ambos grupos de tratamiento recibieron una educación nutricional y dieta individualizada, además de recomendación de hacer ejercicio físico. En esta ocasión encontraron que tanto las pacientes tratadas con metformina como las tratadas con placebo presentaban una mayor reducción de peso, IMC y circunferencia abdominal. No obstante, los resultados, fueran significativos o no dentro de cada subgrupo (i.e. diferencias intragrupal), no supusieron una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, es decir, no hubo diferencias intergrupales, siendo la disminución de IMC el único parámetro que resulto diferente entre los dos tratamientos (20).

Además, observaron que la sensibilidad a la insulina no mejoraba en el grupo de metformina.

Por ello, sugirieron que las mejorías metabólicas, endocrinológicas y reproductivas se atribuyen a la reducción de peso mediante cambios en el estilo de vida (el cual no se ve estimulado por la metformina) y no por el tratamiento con metformina per se. No obstante, recalcan que estos resultados inconcluyentes podrían atribuirse a la extrema obesidad de las pacientes, la insuficiente dosis de metformina empleada relativa al peso de las pacientes (850mg dos veces al día) y el poco peso que perdieron al final del estudio(20).

Por tanto, la metformina podría resultar útil en la reducción de peso de estas pacientes, pero siempre con cambios de estilo de vida como primera medida a tomar. Además, parece que la mejoría de la resistencia insulínica mejora la reducción de grasa visceral, que es la más relacionada con el riesgo cardiovascular.

## **6. DISCUSIÓN**

Como se ha podido apreciar hasta ahora, el síndrome del ovario poliquístico es una entidad muy compleja que engloba alteraciones reproductivas, endocrinas y metabólicas como la insulinoresistencia y la DM. Desgraciadamente, no hay un tratamiento farmacológico curativo, por lo que el propósito del manejo es sintomático y profiláctico. Hoy por hoy la reducción de peso sigue siendo la primera medida a seguir (48,54,81,82).

La metformina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico ha sido ampliamente estudiada a lo largo de las dos últimas décadas. Sin embargo, a pesar de haber demostrado beneficio en la mejora de los ciclos ovulatorios, niveles androgénicos y sensibilidad de la insulina sigue sin considerarse un tratamiento de elección en estas pacientes. Ello se debe fundamentalmente a la existencia de opciones terapéuticas más efectivas que la propia metformina. Sin ir más lejos, los AHC han demostrado ser superiores a la metformina en la mejoría de los ciclos anovulatorios y prevención de la hiperplasia tal y como se demuestra en los ensayos clínicos y 2 metaanálisis realizados por Moghetti et al, Luque-Ramírez et al y Costello et al (65-67). Por ello, aunque la metformina ha demostrado ser efectiva en la mejora de los ciclos ovulatorios, este tratamiento quedaría como segunda opción en las pacientes que tienen contraindicado el tratamiento hormonal.

En el tratamiento del hirsutismo los AHC han demostrado ser superiores a la metformina (66,77-79,83). Algunos estudios como Alpanes et al han encontrado una mejora de los niveles de andrógenos en sangre tras la toma de metformina sin encontrar una mejoría clínica del hirsutismo por lo que hoy en día la metformina no estaría indicada como tratamiento del hirsutismo.

A pesar de los múltiples estudios publicados, la metformina no ha demostrado mejorar los resultados obstétricos de las mujeres con SOP ni tampoco el número de recién nacidos vivos. La metformina, tanto en monoterapia como en combinación, tampoco ha demostrado ser superior al CC (68-70) por lo que su uso no se recomienda de forma rutinaria en pacientes con SOP y deseo gestacional. No obstante, y en base al estudio publicado por Mourad et al, su uso podría reservarse para aquellas mujeres con alto riesgo de sufrir un síndrome de la hiperestimulación ovárica, frecuente en tratamientos de inductores de ovulación y gonadotropinas (63,72).

Finalmente, los distintos trabajos que evalúan el efecto de la metformina en pacientes con SOP y enfermedades metabólicas (obesidad) encuentran que la toma de metformina asociada a un cambio en el estilo de vida no aporta ningún beneficio a estas pacientes (20,65,74,75). Sin embargo, sí que estaría recomendado el uso de la metformina en aquellas pacientes que ya han desarrollado una diabetes y que además presentan un SOP.

Podría afirmarse, que, aunque los trabajos publicados son numerosos y de alta evidencia científica, el uso de la metformina en el SOP no ha sido evaluado con la misma intensidad en todas sus posibilidades terapéuticas. Mientras parece haber una evidencia suficiente para afirmar que la metformina es efectiva para mejorar los ciclos ovulatorios de este tipo de pacientes, otro aspecto como la efectividad en el tratamiento del hirsutismo, infertilidad, prevención de DM han sido escasamente evaluados, con resultados bastante heterogéneos. Por tanto, podrían ser objeto de estudio en futuras investigaciones.

## **7. CONCLUSIONES**

Las conclusiones del trabajo son:

- Los AHC son más efectivos que el tratamiento con metformina para la regulación de los ciclos menstruales y proteger el endometrio. La reducción de peso y/o las terapias estimuladoras de ovulación son superiores a la metformina en conseguir gestación. La metformina no ha demostrado disminuir las complicaciones durante el embarazo.
- No parece que la metformina mejore la clínica del hiperandrogenismo.
- La metformina puede ser útil en el tratamiento de la obesidad, infertilidad e hiperandrogenismo en las pacientes con SOP que presenten ya una intolerancia a la glucosa o sean diabéticas.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

(1) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Nov;91(11):4237-4245.

(2) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 Jan;81(1):19-25.

- (3) Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007 Aug 25;370(9588):685-697.
- (4) Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang FF, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Jul 12;8(56):96351-96358.
- (5) Azziz R. Epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome in adults. 2017; Available at: <http://www.uptodate.com>.
- (6) Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):53-58.
- (7) Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014 Jan 1;6:104-119.
- (8) Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016 Oct;37(5):467-520.
- (9) Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 Mar 24;352(12):1223-1236.
- (10) Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011 Jan;43(1):55-59.
- (11) Zhao H, Xu X, Xing X, Wang J, He L, Shi Y, et al. Family-based analysis of susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Hum Reprod* 2012 Jan;27(1):294-298.
- (12) McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Apr 15;111(15):E1519-27.

- (13) Rosenfield RL. Etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome in adolescents. 2017; Available at: <https://www.uptodate.com>. Accessed Nov 2017.
- (14) Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri GA. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *J Med Life* 2008 Oct-Dec;1(4):415-422.
- (15) Nader S. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007 Dec;20(6):353-360.
- (16) DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005 May;83(5):1454-1460.
- (17) Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes* 2011 Mar 15;2(3):33-40.
- (18) Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997 Dec;18(6):774-800.
- (19) Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Nov;83(11):3984-3991.
- (20) Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006 Jan;21(1):80-89.
- (21) Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm* 2010;2010:758656.
- (22) Tan S, Scherag A, Janssen OE, Hahn S, Lahner H, Dietz T, et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO)

variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Med Genet* 2010 Jan 21;11:12-2350-11-12.

(23) Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011 Jan;117(1):145-152.

(24) Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril* 2011 Nov;96(5):1259-1265.

(25) Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. 2017; Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

(26) Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med* 2017 Mar-Apr;26(2):359-367.

(27) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999 Jan;22(1):141-146.

(28) Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 Sep;23(9):2113-2121.

(29) Ehrmann DA, Breda E, Cavaghan MK, Bajramovic S, Imperial J, Toffolo G, et al. Insulin secretory responses to rising and falling glucose concentrations are delayed in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002 Apr;45(4):509-517.

(30) Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003 Jun;24(3):302-312.

(31) Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Aug;87(8):3871-3875.

- (32) Orio F, Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Aug;89(8):3696-3701.
- (33) Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jun;88(6):2562-2568.
- (34) Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun;87(6):2870-2874.
- (35) Petta S, Cirese A, Bianco J, Geraci V, Boemi R, Galvano L, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. *PLoS One* 2017 Nov 21;12(11):e0186136.
- (36) Li Y, Li Y, Yu Ng EH, Stener-Victorin E, Hou L, Wu T, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with negatively variable impacts on domains of health-related quality of life: evidence from a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011 Aug;96(2):452-458.
- (37) Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod* 2011 Jun;26(6):1399-1407.
- (38) Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001 Nov-Dec;7(6):522-525.
- (39) Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015 Dec;28(6):412-419.
- (40) Barbieri RL, Ehrmann DA. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. 2017; Available at: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

- (41) Fux Otta C, Wior M, Iraci GS, Kaplan R, Torres D, Gaido MI, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol* 2010 Mar;26(3):173-178.
- (42) Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 Mar;89(3):505-522.
- (43) Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Jul;80(7):2057-2062.
- (44) Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011 Mar-Apr;17(2):171-183.
- (45) Szczuko M, Malarczyk I, Zapalowska-Chwyc M. Improvement in anthropometric parameters after rational dietary intervention in women with Polycystic Ovary Syndrom as the best method to support treatment. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2017;68(4):409-417.
- (46) Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults. 2016; Available at: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com).
- (47) de Medeiros SF. Risks, benefits size and clinical implications of combined oral contraceptive use in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2017 Dec 8;15(1):93-017-0313-y.
- (48) Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;(7):CD007506. doi(7):CD007506.

(49) Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003 Sep;18(9):1928-1932.

(50) Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Apr;84(4):1470-1474.

(51) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.

(52) Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD008565. doi(10):CD008565.

(53) Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb;96(2):365-374.

(54) Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1812-1816.

(55) Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995 Oct;10(10):2705-2712.

(56) Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Dec;98(12):4565-4592.

- (57) Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014 Jul 10;371(2):119-129.
- (58) Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 Nov;37:152-159.
- (59) Barbieri R, Ehrmann DA. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. 2017; .
- (60) Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012 Mar;122(6):253-270.
- (61) Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):1-50.
- (62) Adak T, Samadi A, Unal AZ, Sabuncuoglu S. A reappraisal on metformin. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017 Dec 30;92:324-332.
- (63) Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Feb;74(2):148-151.
- (64) 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 Apr;86(4):1626-1632.
- (65) Moghetti 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: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):139-146.

- (66) Luque-Ramirez M, Nattero-Chavez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017 Dec 27.
- (67) Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007 May;22(5):1200-1209.
- (68) Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 May 16;(5):CD003053. doi(5):CD003053.
- (69) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003053. doi(3):CD003053.
- (70) Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Nov 29;11:CD003053.
- (71) Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013 Feb;120(3):267-276.
- (72) Mourad S, Brown J, Farquhar C. Interventions for the prevention of OHSS in ART cycles: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 23;1:CD012103.
- (73) Bertoldo MJ, Faure M, Dupont J, Froment P. Impact of metformin on reproductive tissues: an overview from gametogenesis to gestation. *Ann Transl Med* 2014 Jun;2(6):55-5839.2014.06.04.

- (74) Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998 Mar;138(3):269-274.
- (75) Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug;85(8):2767-2774.
- (76) Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):180-184.
- (77) Mhao NS, Al-Hilli AS, Hadi NR, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. A comparative study to illustrate the benefits of using ethinyl estradiol-cyproterone acetate over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2016 Jan-Mar;10(1 Suppl 1):S95-8.
- (78) Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1135-1142.
- (79) Alpanes M, Alvarez-Blasco F, Fernandez-Duran E, Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017 Nov;177(5):399-408.
- (80) Sharma ST, Wickham EP, 3rd, Nestler JE. Changes in glucose tolerance with metformin treatment in polycystic ovary syndrome: a retrospective analysis. *Endocr Pract* 2007 Jul-Aug;13(4):373-379.

(81) Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract* 2015 Dec;21(12):1415-1426.

(82) Ravn P, Haugen AG, Glinborg D. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol* 2013 Mar;38(1):59-76.

(83) Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, et al. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):180-184.