

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica**

Uso do metformin em mulheres obesas com a síndrome dos ovários policísticos

Aluna: Chou Kai Hua

Orientadora: Profa. Dra. Helena von Eye Corleta

Co-orientadora: Profa. Dra. Poli Mara Spritzer

Dissertação de Mestrado

2001

DEDICATÓRIAS

Ao meu marido André Ricardo Pereira da Rosa, pela compreensão, pelo entusiasmo e incentivo e, principalmente, pelo carinho e amor dedicados.

Aos meus pais Chou Hsi Chein e Chou Chen Pi Hsiang, pela educação, pelo amor e pelo exemplo de serem incansáveis trabalhadores.

AGRADECIMENTOS

À Professora Helena von Eye Corleta, pelas idéias interessantes, pela orientação contínua, determinação e pelo entusiasmo e apoio irrestrito durante todas as etapas deste trabalho.

À Professora Poli Mara Spritzer, pelas idéias, críticas, sugestões e pelo importante apoio durante o estudo.

Ao Professor Gustavo Py Gomes da Silveira, pelo carinho e confiança demonstrados durante todas as fases da minha formação como médica ginecologista e pelo exemplo de profissional.

À Professora Suzana Arenhart Pessini, pelo incentivo, carinho e exemplo profissional.

Aos Professores Áurea Beirão de Almeida, Suzane Beirão de Almeida e Luís Fernando Vieira, do Serviço de Ginecologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), pelo incentivo e compreensão.

À Dra. Sylvia Villar Mello Guimarães, pelo incentivo e companheirismo nas aulas do Curso de Pós-Graduação.

Aos médicos Residentes em Ginecologia e Obstetrícia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), pelo interesse, pela compreensão e participação no encaminhamento das pacientes.

Ao Laboratório Central da ISCMPA, pelo apoio na coleta de sangue das pacientes e pelo excelente corpo de funcionários: enfermeiras Gicele Vecentin e Suzane Schirmer, pelo profissionalismo e ajuda na coleta de sangue das pacientes; coletadoras Juçara Teresinha

da Silva, Zilma Lopes, Maria Madalena Athaide, Lia Rejane dos Santos Andrade e Maria Lourdes Ferreira Lopes, pelo apoio carinhoso e sempre prestativo às pacientes; auxiliar de laboratório Mara Chagas Colombo, pela dedicação, organização e auxílio na separação e centrifugação dos soros das pacientes; bioquímicas Karen Kolberg e Lílian de Fátima Medeiros, pela presteza e carinho dedicados.

À acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da FFFCMPA, Adriana Silva Polanczyk, pela colaboração na coleta de dados.

Ao Doutor Renato Franjdlich, pela colaboração e pelo humor contagiante.

Ao Doutor Edison Capp, pela disponibilidade e apoio a este trabalho.

Ao Farmacêutico Francisco Lhullier e sua filha Cíntia Lhulier, pela dedicação e auxílio nas análises laboratoriais.

Ao Laboratório BIOBRÁS DO BRASIL, pela atenção prestada e pelo fornecimento do fármaco metformin e placebo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo auxílio financeiro.

Às pacientes e todas às pessoas a elas ligadas, que compreenderam a importância do estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DA LITERATURA	14
FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA SOP	14
1.1 Diazoxide.....	14
1.2 Troglitazona.....	15
1.3 Metformin	15
1.3.1 Mecanismo de ação do metformin	15
1.3.2 Farmacocinética do metformin	16
1.3.3 Controvérsias do uso do metformin em mulheres com SOP	17
OBJETIVOS	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	32
The use of metformin in obese women with polycystic ovary syndrome	33
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS	50
Uso do metformin em mulheres obesas com a síndrome dos ovários policísticos.....	50
ANEXOS.....	68
Anexo 1	69
Anexo 2	73

LISTA DE ABREVIATURAS

SOP: Síndrome dos Ovários Policísticos

PCOS: Polycystic Ovary Syndrome

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

LH: Luteinizing Hormone

FSH: Follicle-Stimulating Hormone

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor

IGFBP-1: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

LDL: Low-Density Lipoprotein

VLDL: Very-Low Density Lipoprotein

HDL: High-Density Lipoprotein

Cols.: Colaboradores

EUA: Estados Unidos da América

°C: graus Celsius

RGI: Razão Glicose-Insulina

RLF: Razão LH-FSH

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.....	62
FIGURA 2	63

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.....61

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das desordens endócrinas mais comum em mulheres na idade reprodutiva (1), com prevalência variando entre 5 a 10% (2).

A SOP foi descrita pela primeira vez em 1935 por Stein e Leventhal com as clássicas características de ovários policísticos, obesidade, amenorréia, infertilidade e hirsutismo (3). Alguns anos mais tarde, foram demonstradas outras características endocrinológicas e bioquímicas da síndrome, tornando-a clinicamente heterogênea e indistinguível de outras endocrinopatias. Em vista disso, foi realizado em 1990 um encontro (*National Institutes of Health – National Institute of Child Health and Human Development Conference on PCOS*), em que foram propostos novos critérios diagnósticos para a SOP, sendo a presença de anovulação crônica e hiperandrogenismo condições necessariamente associadas ao diagnóstico, devendo ser excluídas causas secundárias, como a hiperplasia supra-renal congênita de início tardio, a hiperprolactinemia, as tireoidopatias e os tumores produtores de androgênios. Convém lembrar, também, que aproximadamente metade das mulheres portadoras de SOP são obesas (4, 5).

A etiologia precisa da SOP é desconhecida. Existem várias teorias sobre sua fisiopatologia. Estas teorias têm enfatizado os defeitos na secreção das gonadotrofinas, na produção de esteróides pelo ovário e na ação da insulina, mas nenhuma delas explica isoladamente as múltiplas anormalidades associadas com esta enfermidade.

Em 1970 foi relatado que a secreção inapropriada de gonadotrofinas estava relacionada com a forma clássica de SOP, talvez em decorrência de uma anormalidade intrínseca na secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone*) (6). Comparadas com mulheres na fase folicular de um ciclo menstrual normal, as mulheres com SOP exibem um aumento na amplitude e uma aceleração na frequência de pulso da secreção do hormônio luteinizante (LH - *Luteinizing Hormone*) bem como uma secreção constante e diminuída do hormônio folículo estimulante (FSH - *Follicle-Stimulating Hormone*). Os níveis circulantes elevados de LH estimulam as células da teca ovariana na produção de androgênios. Os androgênios aumentados determinam, clinicamente, o surgimento da acne, da seborréia excessiva, da alopecia androgênio-dependente, da virilização e do hirsutismo. A conversão periférica dos androgênios em estrona resulta em retrocontrole negativo no hipotálamo e na hipófise, levando à inibição da produção do FSH, impedindo a maturação folicular e ocasionando a anovulação. Entretanto, somente a elevação crônica de LH não é capaz de sustentar o aumento na síntese de androgênios ovarianos. É provável que algum fator em adição ao LH promova esta situação (7, 8).

Um importante achado em relação às mulheres portadoras de SOP ocorreu em meados de 1980, com a descrição da presença de hiperinsulinemia conseqüente à resistência periférica à insulina (9). Estudos subseqüentes confirmaram que a resistência à insulina é limitada às mulheres com anovulação crônica e hiperandrogenismo (10, 11) e é independente da obesidade, sendo associada a uma diminuição em trinta e cinco por cento na ação da insulina, e nas mulheres obesas, a obesidade promove um decréscimo em cinquenta por cento na ação da insulina (12, 13). O mecanismo de resistência à insulina ainda não está completamente esclarecido. Existem evidências que sugerem um defeito nas etapas iniciais no sinal da transdução da insulina. Os mecanismos celulares da resistência à insulina têm sido estudados em tecidos muscular e adiposo e também em fibroblastos. A

fosforilação de resíduos de serina parece estar associada à diminuição da atividade de tirosina quinase do receptor de insulina. Esta diminuição de atividade leva à diminuição da translocação de transportadores de glicose para a membrana celular, com conseqüentes hiperglicemia (intolerância a glicose) e hiperinsulinemia compensatória (13-15). O excesso de insulina pode inibir a produção hepática da proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina, IGFBP-1 (*Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1*) e da globulina transportadora de hormônios sexuais, a SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), ocasionando, respectivamente, uma maior biodisponibilidade do fator de crescimento semelhante à insulina, a IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*) e dos esteróides sexuais, principalmente os androgênios, para atuarem nas células-alvo. O IGF-1 está presente no folículo ovariano e pode potencializar o efeito do LH nas células da teca. Sinergicamente, a insulina tem a capacidade de atuar no ovário através de seus próprios receptores e pela ligação aos receptores do IGF-1, promovendo um efeito trófico indireto e semelhante ao do LH nas células da teca ovariana (16-18).

As mulheres magras ou obesas com SOP têm maior incidência de resistência à insulina quando comparadas com mulheres sem SOP (14) e apresentam risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de Diabetes Mélico Tipo 2 em idade jovem, cuja prevalência é estimada em 1,5% para as magras e 7,5% para as obesas (19).

A hiperinsulinemia pode estar diretamente relacionada a efeitos deletérios sobre a parede vascular ou ocasionar um perfil lipídico desfavorável, como o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, do colesterol LDL e VLDL, e a diminuição do colesterol HDL, proporcionando, assim, o surgimento de aterosclerose e aumentando o risco de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (20-23).

Parece haver uma correlação positiva entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo (24), pois a diminuição da hiperinsulinemia usando fármacos como o

diazoxide (25) e a melhora da sensibilidade à insulina com drogas como troglitazone ou metformin (26-29), resultam em diminuição da concentração sérica de testosterona. Contudo, a redução na secreção ovariana de androgênios não altera os níveis de insulina (30). O possível mecanismo desta correlação é a estimulação aumentada e direta da hiperinsulinemia sobre a atividade das enzimas ovarianas produtoras de androgênios (29).

A participação da resistência à insulina e da hiperinsulinemia na patogênese da anovulação, e conseqüente hiperandrogenismo, têm sido documentada pelas pesquisas com o uso de fármacos sensibilizadores de insulina, que restauram a ovulação e diminuem o hiperandrogenismo nas mulheres com SOP (26-29). Estudando mulheres com SOP, foi observado que o ambiente hormonal desfavorável relacionado com o aumento de androgênios, da insulinemia em jejum e da razão cintura-quadril, bem como da diminuição da SHBG, persistia por vários anos; inclusive até os anos após a menopausa, mesmo depois da ressecção em cunha dos ovários (31). A observação durante dez anos da história natural das alterações metabólicas da SOP demonstrou que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia tornam-se mais pronunciadas com o passar dos anos (32). Portanto, a identificação e manejo adequados das mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos são fundamentais na prevenção do desenvolvimento dos distúrbios reprodutivos e estéticos, do Diabete Mérito Tipo 2, da doença cardiovascular e provavelmente da doença endometrial.

REVISÃO DA LITERATURA

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA SOP

1.1 Diazoxide

Desde a década de 80 diversos agentes que atuam na regulação dos níveis séricos de insulina (diazoxide, troglitazona, metformin) têm sido utilizados no manejo de mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos. O primeiro fármaco testado para regulação dos níveis séricos de insulina e conseqüente melhora da SOP foi o diazoxide. O diazoxide tem a propriedade de inibir a liberação de insulina endógena, provavelmente por uma ação α -adrenérgica nas células β do pâncreas. Foram estudadas cinco mulheres obesas com SOP que usaram o fármaco diazoxide por 10 dias. Houve diminuição da insulinemia, contribuindo significativamente para a redução da testosterona livre e total. Contudo, apareceram efeitos inesperados e desagradáveis com o uso da diazoxide que atuou descompensando a tolerância à glicose e aumentando o índice de massa corporal (28).

1.2 Troglitazona

A troglitazona melhora a tolerância à glicose através de seus efeitos no aumento da ação da insulina no tecido muscular e na regulação da secreção pancreática de insulina. Em mulheres com SOP foram encontradas reduções nos níveis de insulina de jejum e na concentração de testosterona livre e total, sendo que o aumento nas taxas de ovulação foram decorrentes da redução dos níveis sistêmicos e locais (intrafolicular) de androgênios (29-31). Estes parâmetros bioquímicos favoráveis foram independentes da perda de peso, sugerindo uma estreita relação entre a insulina e o ovário. A maior restrição ao uso da troglitazona deve-se à sua associação com casos documentados de indivíduos que evoluíram para a falência hepática (36).

1.3 Metformin

O metformin pertence à classe das biguanidas e o uso destas substâncias para tratamento do diabete, na Europa, remonta a Idade Média.

A Guanidina, o componente ativo da planta *Galega officinalis*, foi a primeira droga deste grupo, em 1920, a ser usada como substrato para sintetizar vários componentes com ação oral e hipoglicemiante, mesmo antes da descoberta da insulina. Ao final da década de 1950, o metformin e o fenformin foram introduzidos para uso em pessoas diabéticas não-dependentes de insulina. O fenformin foi retirado de circulação em 1977 por causa do relato da presença de acidose láctica em pacientes com doença hepática ou renal (37, 38).

1.3.1 Mecanismo de ação do metformin

Apesar de já ser usado por mais de 30 anos, pouco se sabe sobre o seu principal modo de ação. Através de estudos clínicos realizados, foram reconhecidos alguns mecanismos de ação do metformin. As evidências indicam que o tratamento com metformin em pacientes com Diabete Mérito Tipo 2 melhora a sensibilidade à insulina. Este efeito foi

demonstrado através das reduções da glicose de jejum e das concentrações de insulina plasmática após o seu uso. A redução da glicemia é atribuída à diminuição da produção hepática de glicose (uma redução de 75%), cuja ação é devida à inibição da gliconeogênese, e ao aumento da utilização da glicose pelos tecidos periféricos, em especial no tecido músculo-esquelético (39, 40).

Ao ser administrado a pessoas magras ou obesas com Diabete Mérito Tipo 2, metformin reduz as concentrações da glicose de jejum, sem ocasionar hipoglicemia, melhorando, assim, a tolerância oral à glicose. O uso prolongado do metformin resulta em uma diminuição moderada (de 10 a 20%) nos triglicerídeos plasmáticos, decorrente do decréscimo na síntese hepática de VLDL, bem como ocasiona diminuições nos níveis de colesterol total (de 5 a 10%) e aumentos na concentração de HDL. Esses efeitos geralmente ocorrem com uma concomitante redução dos níveis plasmáticos de insulina (26, 41-47).

1.3.2 Farmacocinética do metformin

O metformin tem uma meia-vida estimada entre 1,5 a 4,9 horas; é absorvido pelo intestino delgado em duas horas e, aproximadamente, 90 % é eliminado intacto na urina (não ligado a proteínas plasmáticas); distribui-se em altas concentrações nos rins, fígado, parede intestinal e glândulas salivares. Também se liga menos prontamente a membranas biológicas e não produz a forte inibição da fosforilação oxidativa como ocorre com o uso do fenformin, evitando assim a acidose láctica. O local de ação da droga nas células ainda está por ser determinado. A perda de peso associada ao metformin parece envolver uma perda preferencial de tecido adiposo conseqüente à diminuição da liberação dos ácidos graxos livres nestes tecidos (diminuição da lipólise). Os ácidos graxos livres competem com a glicose no processo da oxidação no músculo esquelético e este aumento dos ácidos graxos livres prejudicariam a disponibilidade da glicose ao tecido muscular, levando à insensibilidade à insulina como um evento secundário. (37, 48-51).

1.3.3 Controvérsias do uso de metformin em mulheres com SOP

O uso do metformin tem se mostrado controverso em relação ao aumento da sensibilidade periférica à insulina e conseqüente redução da hiperinsulinemia. Os testes utilizados para a comprovação da ação da insulina são variáveis entre os estudos, o que dificulta uma análise uniforme dos resultados. Os estudos também diferem em relação à dosagem e ao tempo de uso do metformin, à população observada, assim como a metodologia empregada é heterogênea, variando desde estudos observacionais a estudos com delineamento tipo ensaio clínico randomizado e duplo-cego.

Em 1995, na França, Crave e cols. estudaram 24 mulheres obesas com hirsutismo, hiperinsulinemia de jejum e baixos níveis de SHBG durante quatro meses após a administração de dieta de baixas calorias e gorduras (dieta de 1500 calorias por dia com 30% de lipídios), sendo que 15 semanas após esta dieta foram introduzidos metformin ou placebo na dosagem de 850 mg duas vezes ao dia. Os resultados mostraram que esta dieta reduziu o peso em ambos os grupos, porém não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis de insulina, SHBG e androgênios nos grupos metformin e placebo ao final do estudo. Os pesquisadores concluíram não haver benefício adicional para essas mulheres com o uso do metformin, confirmando a efetividade apenas da dieta de baixa caloria na redução de peso e conseqüente diminuição da hiperinsulinemia e do hiperandrogenismo nessas mulheres (52).

Um ano mais tarde na Turquia, Açbay e Gündogdu, compararam 16 mulheres hiperinsulinêmicas, hiperandrogênicas e classificadas como portadoras da SOP, com 20 mulheres normais após oito semanas de uso de placebo, duas vezes por dia e metformin, a seguir, na dosagem de 850 mg de 12 em 12 horas, durante 10 semanas, em um modelo unicego de estudo. Encontraram os seguintes resultados: não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de insulina e glicose de jejum, testosterona livre,

androstenediona, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, áreas sob as curvas de insulina e glicose (medida através do teste de tolerância oral à glicose com 75 gramas de glicose, em 5 pontos) e na sensibilidade à insulina (medida por teste de tolerância à insulina endovenosa) nos grupos placebo e metformin. Demonstrando que, possivelmente, os mecanismos celulares da resistência à insulina na SOP são diferentes dos mecanismos que envolvem a obesidade ou o Diabete Mérito tipo 2 (53).

Diamanti-Kandarakis e cols., em 1998, ao acompanharem 13 obesas com SOP que ingeriram 850 mg de metformin duas vezes ao dia encontraram diminuição estatisticamente significativa da testosterona livre e da androstenediona, e um aumento nos níveis de SHBG e da taxa de utilização da glicose (medida através do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico), porém não houve diferença nas concentrações de insulina de jejum ou da testosterona total, após 6 meses de uso do metformin. A conclusão do grupo é de que o metformin tem a capacidade de melhorar a ação da insulina na presença de concentrações normais ou elevadas de insulina, apesar de terem questionado a metodologia por não usarem um grupo placebo (54).

Em 1997, Ehrmann e cols., nos Estados Unidos da América (EUA), observaram 14 mulheres com SOP que utilizaram 850 mg de metformin, três vezes ao dia com monitorização e ajuste da ingesta calórica objetivando manter o peso constante destas mulheres. A avaliação finalizou com 12 semanas e os resultados mostraram que não houve diferenças nos níveis iniciais e finais em relação à testosterona total ou livre e nas área sob a curva de insulina e de glicose (mensurados através do teste de tolerância oral à glicose). Houve uma redução significativa da SHBG, ao final do estudo. Os autores concluem que o metformin não exerce um efeito direto sobre a produção de esteróides ovarianos que é independente da perda de peso (55).

Os pesquisadores que demonstraram, através de seus estudos, benefícios com o uso do metformin nas mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos, estão citados a seguir.

Em 1994, Velazquez e cols, na Venezuela, estudaram 29 mulheres com SOP que usaram 500 mg de metformin por dia, durante 8 semanas. O grupo relatou uma diminuição significativa dos padrões hormonais (testosterona total, índice de testosterona livre, androstenediona e LH), da pressão sistólica e um aumento da SHBG e do FSH. Concomitante a estes achados, os pesquisadores descreveram uma diminuição da área sob a curva de insulina (medida através do teste de tolerância à glicose com quatro pontos), do índice de massa corporal e da razão cintura-quadril. Não foram encontradas mudanças em relação ao perfil lipídico. Para explicar as mudanças dos parâmetros endócrino-metabólicos sem serem devidas às modificações do índice de massa corporal e da razão cintura-quadril, o grupo utilizou uma covariância ajustada. Os pesquisadores concluíram que a diminuição da hiperinsulinemia através do metformin reduz a hiperprodução ovariana de androgênios. Mas reconhecem que a generalização do estudo é limitada porque não houve randomização dos grupos nem foi incluído um grupo placebo (56). Assim, como não foi usado um grupo placebo, não se pode excluir a possibilidade que as mudanças observadas representem evoluções espontâneas nos perfis hormonais e metabólicos que podem ocorrer na SOP .

Nestler e cols, em 1996, na Venezuela, demonstraram através de um ensaio clínico randomizado, comparado com placebo, em que foram avaliadas 24 mulheres obesas com SOP após usarem o metformin na dose de 500 mg três vezes ao dia durante três meses, uma redução significativa da razão cintura-quadril, da insulinemia de jejum, da área sob a curva de insulina (medida através do teste de tolerância oral à glicose com três pontos) da testosterona livre e do LH sérico e da relação cintura-quadril, encontrando, também, um aumento nos níveis da SHBG. Os autores concluem que o metformin tem uma ação na melhora da hiperinsulinemia nas mulheres obesas com SOP (32).

Novamente, Velazquez e cols., em 1997, compararam 16 mulheres com SOP com seis mulheres normais após 8 semanas de uso de 500 mg de metformin, três vezes ao dia. Relataram que houve diminuição estatisticamente significativa do índice de massa corporal, da razão LH-FSH, dos níveis séricos de insulina de jejum, da testosterona livre e do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (potente inibidor da fibrinólise). A conclusão final é de que o metformin tem uma ação benéfica nos parâmetros endócrinos e metabólicos e o mesmo pode ser útil na proteção contra a aterotrombose em mulheres com SOP (57).

Em 1998, Morin-Papunen e cols., na Finlândia, observaram 20 obesas com SOP por 4 a 6 meses após o uso de 500 mg de metformin, três vezes ao dia. Os resultados demonstraram redução nos níveis de testosterona livre, de insulinemia de jejum, e da área sob a curva de insulina (através do teste de tolerância oral à glicose). Mas não houve diferenças no índice de massa corporal, na razão cintura-quadril, na pressão arterial, nos níveis de SHBG, FSH e LH. A testosterona total diminuiu nos primeiros dois meses, mas retornou ao nível inicial após o sexto mês. Apesar das mudanças metabólicas e hormonais serem pequenas, os pesquisadores acham que o metformin pode ser útil nas mulheres com SOP. O efeito parece ser transitório em relação aos níveis de testosterona total e as mulheres com hirsutismo não se beneficiariam com o tratamento com este fármaco (58).

Nos Estados Unidos da América, Glueck e cols., em 1998, compararam 43 mulheres com SOP com 40 mulheres normais, após a ingestão de 850 mg de metformin, três vezes ao dia, durante seis meses. Observaram que houve diminuição significativa dos níveis de testosterona total, da insulinemia em jejum, dos triglicérides, da pressão arterial e um aumento da SHBG e do estradiol. A redução do índice de massa corporal não foi correlacionada com as mudanças nas concentrações de insulina e glicose em jejum, da testosterona total, da androstenediona, do estradiol ou da SHBG. Os pesquisadores propõem que os efeitos benéficos do metformin não foram devidos à redução do índice de massa corporal (59).

Ünlühizarci e cols., na Turquia, em 1999, estudaram 16 mulheres com SOP e 13 mulheres normais, onde foi introduzido o metformin na dose de 500 mg, duas vezes ao dia por 12 semanas. Os resultados demonstraram que houve diminuição significativa nas concentrações séricas de testosterona livre, insulina em jejum e área sob a curva de insulina (medida através do teste de tolerância oral à glicose). Houve aumento na SHBG e na sensibilidade à insulina (demonstrado através do teste de tolerância à insulina endovenosa). Os autores concluem que o metformin pode ser usado em mulheres com SOP como uma terapia adjuvante por causa dos benefícios dos efeitos metabólicos e estudos com tempo prolongado são necessários para avaliar seus efeitos endócrinos em mulheres com SOP (60).

Em 2000, Kolodziejczyk e cols., na Polônia, observaram que após 12 semanas de uso de 500 mg, três vezes ao dia de metformin em 35 obesas e hiperinsulinêmicas com SOP, uma redução na insulinemia de jejum, na testosterona livre, no índice de massa corporal, na razão cintura-quadril e um aumento na SHBG e na razão glicose-insulina (índice para a identificação da sensibilidade à insulina). Eles relatam que o metformin melhora o hiperandrogenismo e a hiperandrogenemia dessas mulheres (61).

Em 2000, Moghetti e cols., na Itália, estudaram 23 mulheres com SOP (obesas e não obesas), seguidas durante seis meses, através de um ensaio clínico randomizado comparado com placebo e duplo-cego, após o uso de 500 mg de metformin três vezes ao dia. Encontraram uma redução da insulinemia em jejum e da testosterona livre, bem como um aumento na sensibilidade à insulina (medida através do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico), na frequência das menstruações e aumento do HDL sérico. Não houve diferenças no escore final do hirsutismo e do índice de massa corporal. Em conclusão: os efeitos do metformin são independentes da perda de peso, onde ele atenua a resistência à insulina e a hiperandrogenemia proporcionando uma reversão das anormalidades menstruais (62).

Novamente, em 2000, Pasquali e cols. na Itália, publicaram um artigo onde foram estudadas 20 mulheres portadoras de SOP com obesidade abdominal e 20 mulheres normais após seis meses de uso de dieta hipocalórica com 1200 a 1400 Kcal (50% de carboidratos, 30% de lipídios e 20% de proteínas) e metformin, 850 mg, duas vezes ao dia, através de um ensaio clínico randomizado, comparado com placebo e duplo-cego. Os resultados demonstraram uma redução nos níveis de insulina em jejum, na área sob a curva de insulina (medida através do teste de tolerância oral à glicose), na testosterona total, no índice de massa corporal, na circunferência abdominal e no escore de Ferriman e Gallwey para o hirsutismo, enquanto, foi observado um aumento na frequência dos ciclos menstruais ao final do estudo. Os autores concluem que o tratamento com metformin adicionado à dieta hipocalórica em mulheres com SOP com obesidade abdominal, induz a uma grande redução no peso corporal e na gordura visceral, assim como no decréscimo da testosterona total e da insulina sérica (63).

Os motivos para as várias diferenças na resposta clínica com o uso do metformin entre as mulheres com SOP não são facilmente explicáveis. Provavelmente, este fenômeno pode refletir a heterogeneidade da patogênese da síndrome, talvez envolvendo as variações étnicas dessas mulheres.

Assim, levando-se em consideração o exposto anteriormente, foi realizado o presente estudo para verificar o real benefício do metformin em pacientes obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos, em nosso meio.

OBJETIVOS

Avaliar os efeitos do uso do metformin em mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos em relação:

- 1) aos parâmetros antropométricos: índice de massa corporal, relação cintura-quadril e pressão arterial;
- 2) às características hormonais: testosterona total, SHBG e LH;
- 3) às características metabólicas: glicemia de jejum, insulinemia de jejum, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL;
- 4) aos ciclos menstruais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
4. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98 Suppl 1A:33S-39S.
5. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(4):893-912.
6. Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloji JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(2):582-590.
7. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:435.
8. Hall JE, Taylor AE, Hayes FJ, Crowley WF. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;21:602-611.

9. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:588-592.
10. Conway GS, Jacobs HS, Holly JMP, Wass JAH. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein I in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:593-603.
11. Robinson S, Kiddy J, Gelding SV, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:351-355.
12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
13. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:577-583.
14. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
15. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;96:801-810.
16. Thierry van Dessel HJHM, Lee PDK, Faessen G, Fauser BCJM, Giudice LC. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor 1 in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-3035.
17. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-89.

18. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, Clarkson JT, Jensen MD. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and nonobese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355-1360.
19. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
20. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
21. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191-1197.
22. Guzick DS, Talbott E, Sutton-Tyrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome; initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-1232.
23. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-3394.
24. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
25. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1027-1032.

26. 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.
27. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. 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.
28. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:323-327.
29. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-623.
30. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.
31. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knuttson F, Odén A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-513.
32. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol* 1999;50:517-527.

36. Elkind-Hirsch KE, McWilliams RB. Pregnancy after treatment with the insulin-sensitizing agent troglitazone in an obese woman with the hyperandrogenic, insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:943-947.
37. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
38. Bell PM, Hadden DR. Metformin. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:523-537.
39. Hother-Nielsen O, Schmitz O, Andersen PH, Beck-Nielsen H, Pedersen O. Metformin improves peripheral but not hepatic insulin action in obese patients with type II diabetes. *Acta Endocr (Copenh)* 1989;120:257-265.
40. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollet GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338:867-872.
41. Mattson LA, Cullberg G, Hamberger L, Samsioe G, Silfverstolpe G. Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil Steril* 1984;42:579-584.
42. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-1301.
43. Wild RA, Alaupovic P, Givens JR, Parker IJ. Lipoprotein abnormalities in hirsute women. II. Compensatory responses of insulin resistance and dehydroepiandrosterone sulfate with obesity. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1813-1818.
44. Barakat HA, Mooney N, O'Brien K, Long S, Khazani PG, Pories W, et al. Coronary heart disease risk factors in morbidly obese women with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993;16:144-149.

45. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:550-554.
46. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, et al. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996;44:277-284.
47. Wild RA, Bartholomew M, Applebaum-Bowden D, Demers LM, Hazzard W, Santen RJ. Evidence of heterogeneous mechanisms in lipoprotein lipid alterations in hyperandrogenic women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1998-2005.
48. Perriello G, Misericordia P, Volpi E. Acute antihyperglycemic mechanisms of metformin in NIDDM. Evidence for suppression of lipid oxidation and hepatic glucose production. *Diabetes* 1994;43:920-928.
49. Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea-treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diabetes Care* 1997;20:1863-1869.
50. Abbasi F, Carantoni M, Chen YD, Reaven GM. Further evidence for a central role of adipose tissue in the antihyperglycemic effect of metformin. *Diabetes Care* 1998;21:1301-1305.
51. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3161-3168.

52. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Déchaud 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;80:2057-2062.
53. Açıbay Ö, Gündođdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996;65:946-949.
54. 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;138:269-274.
55. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-530.
56. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer 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.
57. Velazquez EM, Mendoza S, 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 the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997;46:454-457.
58. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen 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.

59. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:511-519.
60. Ünlühizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999;51:231-236.
61. 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.
62. 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;85:139-146.
63. 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;85:2767-2774.

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS**CLINICAL, METABOLIC AND ENDOCRINE PARAMETERS IN RESPONSE TO
METFORMIN IN OBESE WOMEN WITH PCOS: A RANDOMIZED, DOUBLE BLIND AND
PLACEBO-CONTROLLED TRIAL****SHORT RUNNING TITLE:** METFORMIN IN OBESE WOMEN WITH PCOS**AUTHORS:** Chou, Kai Hua¹, Corleta, Helena von Eye¹, Capp, Edison^{2,3}, Spritzer, Poli Mara^{2,4}

¹Gynecology and Obstetrics Service, Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, RS, Brazil and Post-Graduation Program in Clinical Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ²Department of Physiology and ³Department of Obstetrics and Gynecology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; ⁴Gynecological Endocrinology Unit, Division on Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

To whom correspondence should be addressed to:

Dra. Helena von Eye Corleta, Rua Ramiro Barcelos, 910 conj. 905, CEP 90035-001, Porto Alegre, RS, Brazil. FAX: 0055 51 3311 6588. Phone: 0055 51 3311 5699. E-mail: hcorleta@portoweb.com.br

SUMMARY

There is still controversy concerning the effects of metformin in the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The aim of this study was to assess the effect of metformin on clinical, metabolic and hormone parameters in obese women with PCOS. Thirty obese, non-diabetic women with PCOS received 500 mg of metformin or placebo, TID, during 90 days. Assessed parameters included body mass index, waist to hip ratio, blood pressure, FSH, LH, total testosterone, SHBG, fasting insulinemia, insulin to glucose ratio, total, HDL and LDL cholesterol, triglycerides, and menstrual cycles before and after the use of the drugs. Before treatment, patients did not differ in both groups. After 90 days of metformin use, PCOS women presented significantly lower levels of total testosterone ($p = 0.030$), and total cholesterol ($p = 0.023$) as compared to the women that used placebo. The other parameters did not differ between the groups. In conclusion, obese women with PCOS may benefit from the use of metformin through the reduction of hyperandrogenemia, total cholesterol and possibly by restoration of regular menstrual cycles. Further studies with longer follow-ups are necessary to determine cardiovascular and endometrial metformin benefits, and insulin-resistance decrease in women with polycystic ovary syndrome.

Key Words: obesity, hyperandrogenism, insulin-resistance, anovulation, hyperinsulinemia, cholesterol, insulin-sensitizing drugs

INTRODUCTION

Polycystic ovary syndrome is one of the commonest endocrine disorders in women of reproductive age, with prevalence ranging from 5% to 10% (1). The diagnosis of PCOS involves the presence of chronic anovulation and hyperandrogenism (2). Lean or obese women with PCOS have higher incidence of insulin resistance, when compared to women without PCOS (3). They present a significantly higher risk to develop Type 2 Diabetes Mellitus in young age, whose prevalence is estimated to be around 1.5% for lean and 7.5% for obese women with PCOS (4). Hyperinsulinemia may be directly related to the deleterious effects on the vascular wall and/or of an unfavorable lipid profile. High serum levels of triglycerides, LDL and VLDL cholesterol, as well as the low HDL cholesterol, are known to be associated to the atherosclerosis process and increase on the risk of coronary artery disease, cerebrovascular disease and peripheral vascular disease (5-8). The relevance of insulin-resistance and compensatory hyperinsulinemia in the etiopathogeny of anovulation and hyperandrogenism has been shown by the use of insulin-sensitizing drugs, restoring ovulation and reducing hyperandrogenism in women with PCOS (9-13). However, there is still controversy about the metabolic and endocrine effects of metformin in PCOS patients (14-16). Therefore, the aim of this study was to characterize the action of metformin on anthropometric, biochemical and hormonal parameters, as well as menstrual patterns in obese women with polycystic ovary syndrome.

PATIENTS AND METHODS

Population

Thirty-two women from 16 to 42 years with PCOS were selected at the Gynecology Service, Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. PCOS was defined by oligomenorrhea, i.e., the presence of less than six spontaneous menstrual cycles in the last preceding months, and hyperandrogenism – high serum levels of total testosterone, or the presence of hirsutism, according to Ferriman and Gallwey's classification (17). All studied

women were obese according to WHO classification criteria (18), i.e. body mass index above 30 and normal glucose tolerance (19). All participants were non-smokers, they did not present kidney or liver disease and did not use any medication whatsoever in the three preceding months of the study. Pregnant patients and patients with hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, androgen-producing neoplasms, or late onset congenital adrenal hyperplasia were excluded (20).

Study Protocol

All patients were randomly assigned in two groups using the table of random numbers, and both researcher and patient did not know the administered drug (double-blind study). The placebo tablets were kindly provided by Biobrás, MG, Brazil. Fifteen women received tablets with 500 mg of metformin three times daily, and 17 women received placebo for three months. Before receiving the drug, all patients were referred for height and weight measurements, blood pressure, waist and hip girth. After an overnight fast, blood samples were drawn for insulin and glucose and two hours after the ingestion of 75 g of glucose were collected. Blood samples were also drawn for LH, FSH, total testosterone, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides. Serum were frozen to -20°C for further assessment of insulinemia and SHBG. The ratios of insulin to glucose (mIU/mg), free androgen index ($\text{TT} \times \text{SHBG}/100$), LH/FSH and triglycerides to HDL were calculated. After three months of use of metformin or placebo, clinical and laboratory tests were rigorously repeated as previously described. At the end of each month, patients were instructed to attend the clinic to check eventual changes perceived and to get the drug for the following month, objecting continuous research supervision and improved adherence to treatment. Patients were instructed to use a barrier method for contraception during the study period. The study protocol was approved by the local Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

Laboratory Assessment

Enzyme method (Cobas® Integra, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) was used for serum determinations of glucose, total cholesterol and its fractions (HDL and LDL), and triglycerides. The measurement of FSH and LH was done by chemiluminescence (Chiron Diagnostics ACS: 180® Automated Chemiluminescence Systems, Chiron Diagnostics Corporation, USA). Total testosterone was measured by RIA method (DPC, Los Angeles, California). Insulin was measured by RIA method (CIS Bio International, Massachusetts, EUA), and SHBG through chemiluminescence (DP, Los Angeles, California). Intra and interassay were less than 10% for all assays.

Statistical Analysis

The databank comparisons between metformin and placebo groups were calculated for quantitative variables as means \pm SD. In asymmetric situations, median and interquartile range was employed. All categorical variables were described in percentages. Quantitative data were compared within groups through Student's *t* test for independent samples or Mann Whitney for non-Gaussian variables. In categorical variables, contingency tables and chi-square were used to determine the level of significance. All data was processed and analyzed with the aid of EXCEL 2000, EPI-Info v. 6.04C, SPSS for Windows v. 8.0 and PEPI v. 3.0 software. Data were considered to be significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Clinical, hormone and metabolic features before treatment

Two women were excluded due to no-show to scheduled appointments, one from the placebo group and another from the metformin group. Thirty obese women with PCOS were assessed, 14 from the metformin group and 16 from the placebo group. Patients from both groups did not present any differences on age, body mass index, waist and hip girth ratio, blood pressure (table 1) and pattern of menstrual cycles (table 2). They did not differ in

serum levels of LH, total testosterone, SHBG, fasting glucose and insulinemia, total cholesterol, LDL and HDL, triglycerides and triglycerides to HDL ratio, before treatment.

Twelve women from the metformin group and 11 women from the placebo group presented hyperinsulinemia (fasting serum insulin higher than 25 μ IU/mL). Five women from the metformin group and 6 women from the placebo group had serum total cholesterol higher than 200 mg/dL and 3 women from the metformin group and 3 women from the placebo group had serum triglycerides higher than 160 mg/dL.

CLINICAL, HORMONE AND METABOLIC FEATURES AFTER TREATMENT

After 3 months of metformin or placebo treatment, body mass index, waist and hip girth ratio, and blood pressure did not present statistically significant differences between both groups (Table 3). In the metformin group, seven out of 12 hyperinsulinemic women had their insulin levels reduced at the end of the study, and one woman had a reduction on insulin to below of 25 μ IU/mL. Among eleven hyperinsulinemic women from the placebo group, eight had their insulin levels reduced, and one patient showed normalization of serum insulin levels.

Table 2 shows the menstrual cycle changes in both groups. Patients treated with metformin showed a 71% change in their menstrual cycles while the placebo group presented a change of 31% ($p=0.06$). Average levels of total cholesterol were lower in metformin group in comparison to placebo group (160.79 ± 20.12 mg/dl and 196.69 ± 54.02 mg/dL, respectively, $p=0.023$). It was observed a trend to lower levels of LDL in the group of metformin as compared to placebo group (99.4 ± 18.4 mg/dL and 127.5 ± 55 , respectively, $p=0.07$). Serum levels of HDL, triglycerides and triglycerides to HDL ratio did not differ between both groups. Women from the metformin group showed a lower average serum concentration of total testosterone than did the women from the placebo group (46 ± 19.4 ng/dL and 64.5 ± 25 ng/dL, respectively; $p=0.03$). Serum concentrations of SHBG, LH and LH to FSH ratio did not show any difference between both groups.

DISCUSSION

In the present study, after metformin treatment, there was a significant reduction in serum levels of total testosterone as compared to placebo. Nonetheless, it was not found a reduction of average serum fasting insulin in the same period. The fasting insulin to glucose ratio is one of the parameters used to estimate insulin sensitivity. A value higher than 23 mIU/mg denote insulin resistance in obese, PCOS women (21). Although the euglycemic-hyperinsulinemic clamp method is considered the golden standard for sensitivity assessment to insulin (22), such procedure has a high cost and is invasive. Thus, such test was not performed due to lack of feasibility and comfort. In the present study, the insulin to glucose ratio was calculated and mean values were higher than 23 mIU/mg in both groups, but no significant differences were observed as compared to the beginning of the study.

It is important to note that our patients had a body mass index above 30 kg/m² and presented no reduction on BMI or on insulin levels. It has been previously described (16,23) that the ability of metformin to alter insulin sensitivity in individuals with obesity of this magnitude appears to be limited. Substantial reductions in body mass index may be necessary to improve insulin sensitivity in individuals whose BMI exceeds 30 kg/m².

In contrast, there was a significant reduction in serum levels of total testosterone and total cholesterol in metformin users. Probably, the decline of total testosterone, combined with the absence of change in SHBG represents a real decline in androgen bioavailability in our patients during treatment. Moreover, as suggested by Pirwany et al., the effect of metformin on abnormal ovarian androgen metabolism in women with chronic anovulation and hyperandrogenism may include a direct ovarian sensitizing action (24).

Studies that involved metformin in subjects with type 2 Diabetes Mellitus showed a reduction of total cholesterol in association with the decrease of fasting insulinemia (25,26). Although the reduction of fasting insulin levels was not observed in the present study, it is possible that

the reduction of total testosterone may be the determining factor to the drop in the levels of total cholesterol (24,27).

In relation to menstrual cycles, women from metformin group had a 71.4% improvement in the pattern of menstrual cycles, similar to previous study (28). In contrast, women from the placebo group had a 31.3% benefit. The presented difference of 40% between the two groups represented a $p=0.06$. While this number is slightly above the adopted significance level, the 40% differences seems to be clinically relevant, but to confirm such hypothesis it would be necessary a longer time of following of these patients.

In conclusion, obese women with polycystic ovary syndrome might benefit from the use of metformin for hyperandrogenemia and total cholesterol reduction, and probably by the restoration of menstrual regularity. It may be useful for short period in anovulation infertility, by promoting or facilitating the ovulation (29,30), particularly in obese women, where weight reduction is considered hard to accomplish with diet or exercises only. The use of metformin still needs longer follow-up studies with adequate methodology to prove the reduction on insulin resistance and subsequent cardiovascular and endometrial benefits in women with polycystic ovary syndrome.

REFERENCES

- 1 Knochauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082
- 2 Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Evans JR, Hersaltine S, Marriam GR (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell: Boston, 1990: 377-384
- 3 Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.

- 4 Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169
- 5 Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422
- 6 Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191-1197
- 7 Guzick DS, Talbott E, Sutton-Tyrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome; initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-1232
- 8 Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, Clayton RN. Altered composition of high density lipoproteins in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-3394
- 9 Velazquez EM, Mendoza S, Hamer 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
- 10 Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1996;335:617-623
- 11 Ünlühizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999;51:231-236
- 12 Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. 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;85:139-146

13 Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. 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;85:2767-2774

14 Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Déchaud 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;80:2057-2062

15 Açıbay Ö, Gündoğdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996;65:946-949

16 Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:524-530

17 Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447

18 World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 797, Geneva:WHO, 1990:203

19 World health Organization Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva:World Health Organization, WHO Technical Report Series 844, 1994:100

20 Spritzer PM, Billaud L, Thalabard J, Kuttan F, Mauvais-Jarvis P. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:642-645

21 Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and

relationship with hormonal, metabolic and anthropometric measurements. *Hum Reprod* 2001; 16: 1340-1346

22 De Fronzo RA, Tobin JD, Adres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223

23 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;138:269-274

24 Pirwany LR, Yates RWS, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999;14:2963-2968

25 DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-1301

26 Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:550-554

27 Maturana MA, Spritzer PM. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri and postmenopausal women. *Metabolism* 2002; 51:238-243

28 Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen 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

29 Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880

30 De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282-285

Requests for reprints should be addressed to: Dra. Helena von Eye Corleta, Rua Ramiro Barcelos, 910 conj. 905, CEP 90035-001, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: hcorleta@portoweb.com.br.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank to Central Laboratory of Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre; Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

Table 1. Clinical, hormone and metabolic features of obese women with Polycystic Ovary Syndrome

Variable	Metformin (n=14)	Placebo (n=16)	p value
Age (years)	24 ± 5	24.5 ± 6.1	0.809
BMI (kg/m ²)	35.6 ± 4.9	37.4 ± 6	0.377
WHR ^a	1.0 (0.9 - 1.0)	0.9 ± 0.7 (0.1-1.0)	0.698
Systolic pressure	blood 120.1 ± 11.5	124.2 ± 12.8	0.372
Diastolic pressure	blood 86.8 ± 8.3	85.4 ± 6.7	0.609
LH (IU/L) ^a	7.4 (4.1 - 9.8)	9.4 (7.3 - 13.1)	0.109
LFR ^a	1.3 (1.0 - 2.0)	1.8 (1.3 - 2.3)	0.197
Total (ng/dL)	testosterone 58 ± 20	69.1 ± 31.8	0.291
SHBG (nmol/L) ^a	26.1 (17.3 – 36.7)	27.8 (20.0 - 40.6)	0.454
Fasting (μIU/mL) ^a	Insulin 40.3 (29.2 – 50.6)	33.4 (22.0 - 57.2)	0.617
Fasting (mg/dL)	glucose 101.8 ± 21.8	97.8 ± 14.3	0.562
Fasting IGR (mIU/mg) ^a	41 (27 - 62)	35 (24 - 56)	0.588
Total (mg/dL)	cholesterol 170.7 ± 28	198.2 ± 50.6	0.081

LDL (mg/dL)	102.8 ± 21.6	129.3 ± 49.4	0.073
HDL (mg/dL)	41.7 ± 10.4	43.4 ± 10.4	0.655
Triglycerides (mg/dL)	100.0 (72.0-142.0)	109.5 (82.0-130.0)	0.617
a			
TGL/HDL	3.5 ± 3.1	3.1 ± 1.5	0.611

Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-hip girth ratio; LFR: LH-FSH ratio; IGR: insulin-glucose ratio; TGL/HDL: tryglicerides-HDL ratio . Values are expressed as mean ± standard deviation for variables with symmetrical distribution or as median and interquartile interval for non-symmetrical variables. The values of p refer to the comparison between two groups for every variable. Significance was calculated through Student's t test for independent samples or a Mann-Whitney test. idem

Table 2. Frequency of patients in relation with the pattern of menstrual cycles in obese women with Polycystic Ovary Syndrome before and after daily 1,500 mg of metformin or placebo for 3 months.

Pattern of menstrual cycles	METFORMIN		PLACEBO	
	N (%)		N (%)	
	Before	After	Before	After
Regular (A)	0 (0%)	4 (28.6%)	0 (0%)	4 (25%)
Oligomenorreic (B)	3 (21%)	6 (42.8%)	4 (25%)	1 (6.25%)
Amenorreic (C)	11 (79%)	4 (28.6%)	12 (75%)	11 (68.75%)
Total (A+B)*	3 (21%)	10 (71.4%)*	4 (25%)	5 (31.3%)*
Total (A+B+C)	14 (100%)	14 (100%)	16 (100%)	16 (100%)

*The difference between the groups had $p=0.067$.

Table 3. Clinical, hormone and metabolic features of obese women with Polycystic Ovary Syndrome after daily 1,500 mg of metformin or placebo for 3 months.

Variable	Metformin (n=14)	Placebo (n=16)	P value
BMI (kg/m ²)	34.9 ± 5.0	37.2 ± 6.4	0.276
WHR	1.0 (0.9 - 0.9)	0.9 (0.9 - 1.0)	0.662
Systolic blood pressure	121.6 ± 10.5	126.1 ± 18.4	0.420
Diastolic blood pressure	84.6 ± 10	84.8 ± 10.9	0.963
LH (IU/L)	8.5 (5.7 - 12.5)	9.3 (6.1 - 11.0)	0.632
LFR	2.0 (1.3 - 3.3)	1.6 (1.2 - 2.0)	0.124
Total testosterone (ng/dL)	46 ± 19.4	64.9 ± 25	0.030
SHBG (nmol/L)	23.4 (16.4 – 30.8)	21.5 (16.3 - 27.2)	0.925
Fasting Insulin (µIU/mL)	39.7 (29.7 – 49.1)	32.0 (25.0 - 36.4)	0.228
Fasting glucose (mg/dL)	90.4 ± 12.3	91.4 ± 10.9	0.812
Fasting IGR (mIU/mg)	44 (34 - 54)	33 (28 - 44)	0.157
Total cholesterol (mg/dL)	160.8 ± 20.1	196.7 ± 54	0.023
LDL (mg/dL)	99.4 ± 18.4	127.5 ± 55	0.070
HDL (mg/dL)	38.8 ± 10.8	41.8 ± 8.7	0.402

Triglycerides (mg/dL)	112.0 (68.0-168.0)	127.5 (97.0-162.5)	0.417
TGL/HDL	4.8 ± 5.4	3.4 ± 1.5	0.561

Abbreviations: BMI: body mass index; WHR: waist-hip girth ratio; LFR: LH-FSH ratio; IGR: insulin-glycemia ratio; TGL/HDL: tryglicerides-HDL ratio. The values are expressed in mean ± standard deviation for variables with symmetrical distribution or in median and interquartile interval for non-symmetrical variables. The values of p refer to the comparison between two groups for every variable after 3 months of metformin or placebo use. Significance was calculated through Student's t test for independent samples. *Significant differences between the groups are in **bold**.

ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

PARÂMETROS CLÍNICOS, METABÓLICOS E ENDÓCRINOS EM RESPOSTA AO METFORMIN EM MULHERES OBESAS COM A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E COMPARADO COM PLACEBO

AUTORES: Chou, Kai Hua; Corleta, Helena von Eye; Capp, Edison; Spritzer, Poli Mara

RESUMO

Objetivo: Verificar a ação do metformin nos parâmetros antropométricos, bioquímicos e hormonais, assim como, nos padrões menstruais das mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

Delineamento: Ensaio clínico randomizado, uso de placebo e duplo-cego

Instituição: Ambulatório de ginecologia, setor endocrinologia-ginecológica e infertilidade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Métodos: Trinta mulheres com SOP, obesas e não diabéticas receberam 500 mg de metformin ou placebo, três vezes ao dia, durante 90 dias. Foram avaliados: IMC, RCQ, PA, FSH, LH, testosterona total, SHBG, insulinemia em jejum, relação glicemia e insulinemia, colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos e ciclos menstruais antes e depois do uso das substâncias.

Resultados: Antes do uso das substâncias as pacientes não diferiram nos dois grupos. Após 90 dias de uso de metformin, as mulheres com SOP apresentaram níveis significativamente menores de testosterona total ($p=0,030$) e de colesterol total ($p=0,023$) em relação às mulheres que usaram placebo. Outros parâmetros não diferiram nos dois grupos após 90 dias.

Conclusões: O fármaco metformin pode se tornar uma alternativa importante no manejo das mulheres com SOP. As mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos podem ser beneficiadas com o uso do metformin através da redução da hiperandrogenemia, do colesterol total e provavelmente pela restauração da regularidade das menstruações. O uso do metformin necessita ainda de estudos com seguimento a longo prazo e com metodologia adequada para comprovar os benefícios cardiovasculares, endometriais e sobre a diminuição da resistência à insulina nas mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das desordens endócrinas mais comum em mulheres na idade reprodutiva (1), com prevalência variando entre 5 a 10% (2). O diagnóstico de SOP envolve a presença de anovulação crônica e hiperandrogenismo (3, 4). As mulheres magras ou obesas com SOP têm maior incidência de resistência à insulina quando comparadas com mulheres sem SOP (5) e apresentam risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de Diabetes Mélico Tipo 2 em idade jovem, cuja prevalência é estimada em 1,5% para as magras e 7,5% para as obesas com SOP (6). A hiperinsulinemia pode estar diretamente relacionada a efeitos deletérios sobre a parede vascular ou ocasionar um perfil lipídico desfavorável, como o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos, do colesterol LDL e VLDL, e a diminuição do colesterol HDL, proporcionando, assim, o surgimento de aterosclerose e aumentando o risco de doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (7-10). A importância da resistência à insulina e da hiperinsulinemia na patogênese da anovulação e conseqüente hiperandrogenismo têm sido demonstradas pelas pesquisas com o uso de fármacos sensibilizadores de insulina, que restauram a ovulação e diminuem o hiperandrogenismo nas mulheres com SOP (11-14). Este estudo tem como objetivo verificar a ação do metformin nos parâmetros antropométricos, bioquímicos e hormonais, assim como, nos padrões menstruais das mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos.

PACIENTES E MÉTODOS

População

Foram estudadas trinta e duas mulheres em idade reprodutiva e portadoras de SOP, definida por oligomenorréia (presença de menos de seis menstruações espontâneas nos

doze meses precedentes) e hiperandrogenismo (concentração sérica elevada de testosterona total ou presença de hirsutismo de acordo com a classificação de Ferriman e Gallwey) (15). Todas as mulheres estudadas eram não fumantes, apresentavam obesidade, cuja classificação seguia os critérios da Organização Mundial da Saúde (16), isto é, índice de massa corporal acima de 30 (relação entre o peso em quilogramas sobre a altura em metros ao quadrado) e tolerância normal à glicose (17). As participantes do estudo não eram portadoras de nefropatia ou hepatopatia e não utilizaram qualquer medicação nos três meses anteriores ao início do estudo. Foram atendidas consecutivamente no ambulatório de ginecologia, setor endocrinologia-ginecológica e infertilidade da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Foram excluídas do estudo as mulheres que apresentaram oligomenorréia e hiperandrogenemia associados à gravidez e a alterações da prolactina, tireoidopatias, neoplasias produtoras de androgênios ou hiperplasia supra-renal congênita de início tardio (o teste foi realizado através da dosagem basal de 17-hidroxiprogesterona e 60 minutos após a aplicação de 0,25 mg de ACTH intramuscular - o diagnóstico da doença é firmado se a segunda dosagem for superior a 12 ng/ml) (18).

Protocolo de estudo

O estudo seguiu um delineamento tipo Ensaio Clínico Randomizado. As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos usando a tabela de números aleatórios, sendo que o pesquisador e as pacientes desconheciam o fármaco administrado (estudo duplo-cego). Antes da entrega do fármaco, as pacientes compareceram ao ambulatório para mensuração da altura, do peso corporal, da pressão arterial, da cintura e do quadril. Após a avaliação inicial e mantendo jejum de doze horas, as pacientes foram encaminhadas para o laboratório para a coleta de sangue no tempo zero e duas horas após a ingestão de setenta e cinco gramas de glicose, visando a análise de glicose, LH, FSH, testosterona total, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides. Os soros centrifugados foram congelados a -20°C para análise posterior de insulinemia e SHBG. Foram calculados: a razão glicose-insulina

e a razão LH-FSH. Ao final de três meses do uso do fármaco, a avaliação clínica e os exames laboratoriais foram rigorosamente repetidos conforme descrito anteriormente.

Cada uma das pacientes recebeu um dos seguintes esquemas:

- Grupo 1: comprimidos com 500 mg de metformin de 8 em 8 horas por três meses, totalizando 15 mulheres;
- Grupo 2: comprimidos com 500 mg de placebo de 8 em 8 horas por três meses, totalizando 17 mulheres.

Ao término de cada mês as pacientes compareceram ao ambulatório para avaliação sobre eventuais alterações percebidas e para o recebimento da medicação do mês seguinte, objetivando a supervisão contínua do pesquisador e maior aderência ao tratamento. As pacientes foram orientadas a utilizar o método de barreira para a contracepção durante o período do estudo. As informações foram obtidas a partir de entrevista consentida após a assinatura do termo de consentimento informado pela paciente bem como pelo registro de todas as variáveis através de um protocolo de pesquisa. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição, estando de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do conselho Nacional de Saúde).

Análises laboratoriais

Para a determinação de glicose plasmática, colesterol total e frações (HDL e LDL) e triglicerídeos foi utilizado o método enzimático (Cobas® Integra da Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha). As dosagens de FSH e LH foram analisadas pelo método de quimioluminescência (Chiron Diagnostics ACS:180® Automated Chemiluminescence Systems, Chiron Diagnostics Corporation, EUA). A dosagem de testosterona total foi medida pelo método RIA (DPC, Los Angeles, Califórnia). A dosagem de insulina foi determinada

pelo método RIA (CIS bio international, Massachusetts, EUA) e a da SHBG pelo método quimioluminescência (DPC, Los Angeles, Califórnia). Os coeficientes de variação intra-ensaio e interensaio foram menores de 10% para todos os ensaios. Todas as amostras foram analisadas em duplicata para evitar variações entre os ensaios.

Análise estatística

Inicialmente foram obtidas tabelas de frequência e estatísticas descritivas para todas as variáveis do banco de dados. Assim, estratificando-se os dados pelos grupos tratamento (metformin) e placebo, foram calculadas para as variáveis quantitativas a média e o desvio-padrão. Em situações de assimetria, foram utilizadas mediana e amplitude interquartil. As variáveis categóricas foram descritas em percentuais. Os dados quantitativos foram comparados entre os grupos através do teste *t* de Student para amostras independentes. Nas variáveis categóricas foram usadas tabelas de contingência e qui-quadrado para determinação de significância. O nível de significância adotado no estudo foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o auxílio dos programas EXCEL 2000, EPI-Info v 6.04C, SPSS for Windows v 8.0 e PEPI v 3.0.

RESULTADOS

Características iniciais das pacientes estudadas

Duas mulheres, uma do grupo placebo e outra do grupo metformin, foram excluídas por que não compareceram às consultas programadas. Foram analisadas trinta mulheres obesas com SOP, 14 no grupo metformin e 16 no grupo placebo. Doze mulheres no grupo metformin e onze no grupo placebo apresentavam hiperinsulinemia (insulinemia de jejum maior de 25 μ UI/ml); cinco mulheres do grupo metformin e seis do placebo tinham colesterol total acima de 200 mg/dl; três mulheres do grupo metformin e três do grupo placebo tinham

triglicérides acima de 160 mg/dl. As pacientes dos dois grupos não apresentaram diferença na idade, no índice de massa corporal, na razão cintura-quadril, na pressão arterial e na quantidade de ciclos menstruais. Elas também não diferiram nos níveis séricos de LH, testosterona total, SHBG, glicemia e insulinemia em jejum, relação glicemia e insulinemia, colesterol total, LDL, HDL e triglicérides antes do início da ingestão das substâncias. Tabela 1.

Características das pacientes estudadas ao final de 90 dias de uso das substâncias

Variáveis antropométricas

Após três meses de uso das substâncias, o índice de massa corporal, a razão cintura-quadril e a pressão arterial não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

Níveis séricos de insulina e glicose

Os níveis de insulinemia e glicemia em jejum e após a sobrecarga de glicose não mostraram diferença entre os dois grupos.

Perfil lipídico

Os níveis médios de colesterol total foram menores no grupo metformin em comparação com o grupo placebo ($160,79 \pm 20,12$ mg/dl e $196,69 \pm 54,02$ mg/dl, respectivamente; $p = 0,023$). Os níveis séricos de LDL, HDL e triglicérides não foram diferentes entre os dois grupos.

Perfil hormonal

As mulheres do grupo metformin exibiram uma concentração sérica média de testosterona total menor do que as mulheres do grupo placebo ($46 \pm 19,4$ ng/dl e $64,5 \pm 25$

ng/dl, respectivamente; $p = 0,03$). As concentrações séricas de SHBG, LH e a razão LH/FSH não mostraram diferença entre os dois grupos.

Ciclos menstruais

As mulheres do grupo metformin tiveram uma melhora nos ciclos menstruais em 71,4% (10/14), enquanto o grupo placebo obteve 31,3% (5/16). A diferença de 40% entre os dois grupos apresentou um $p = 0,06$. Tabela 2.

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso do metformin em mulheres obesas, não diabéticas e portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos. Foi formulada a hipótese de que o metformin tem uma atuação ampla que inclui uma melhora de várias ações periféricas da insulina, onde proporciona, desta maneira, níveis menores de androgênios, um favorecimento do perfil lipídico e a regularização dos ciclos menstruais. Estudos anteriores demonstraram que a resistência periférica à insulina com conseqüente hiperinsulinemia pode ser capaz de estimular as enzimas sintetizadoras de androgênios ovarianos e que o tratamento com metformin pode diminuir esta hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo em mulheres com SOP (11-14).

Neste estudo, após noventa dias de uso de 500 mg de metformin, três vezes ao dia, houve uma redução significativa dos níveis séricos de testosterona total quando comparadas com placebo. Porém, não foi encontrada uma diminuição sérica da insulina média de jejum neste período. No grupo que recebeu metformin, das 12 mulheres hiperinsulinêmicas, sete pacientes tiveram o nível de insulinemia reduzido ao final do estudo, sendo que uma mulher apresentou redução da insulinemia abaixo de 25 $\mu\text{UI/ml}$, e

das 11 hiperinsulinêmicas do grupo placebo, oito tiveram o nível de insulinemia reduzido, ao passo que, uma paciente apresentou normalização do nível de insulina sérica.

O método do clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico é considerado o padrão-ouro para a avaliação da sensibilidade à insulina (19, 20). Porém, este procedimento tem um custo elevado e é de caráter invasivo. Por questões, também, de praticidade e conforto às pacientes não foi realizado este teste.

A razão glicose-insulina, ambas de jejum, mostra-se como uma medida relacionada com a sensibilidade à insulina. Um valor menor do que 4,5 indica resistência à mesma em mulheres obesas com SOP (21). No presente estudo, esta razão foi calculada e os valores médios foram menores de 4,5 nos dois grupos, não apresentando diferenças nos resultados finais em relação aos resultados do início da pesquisa.

Foram observadas diminuições significativas na concentração sérica de testosterona total e colesterol total nas usuárias de metformin. Provavelmente, o declínio da testosterona total combinado com a não modificação na SHBG representa um declínio real na biodisponibilidade dos androgênios nestas mulheres durante o tratamento. O decréscimo nos valores de colesterol total ao final do uso do metformin torna-se importante na diminuição do risco cardiovascular das mulheres com SOP uma vez que o índice representativo deste risco envolve a relação entre o colesterol total e o de HDL (10, 22). O mecanismo de diminuição na concentração sérica de colesterol total está por ser definido. Os estudos que envolvem metformin em sujeitos com Diabete Mérito tipo 2 mostram redução do colesterol total em associação com o decréscimo da insulinemia em jejum (23, 24). Como não foi observada a diminuição na insulina de jejum no presente estudo, é possível que a diminuição da testosterona total possa estar relacionada diretamente ao uso do fármaco, por um mecanismo ainda não estudado; ou a diminuição da testosterona total possa ser o fator que determinou a queda nos níveis de colesterol total (25).

Os dados indicam que os efeitos do metformin sobre o metabolismo androgênico ovariano anormal em mulheres com anovulação crônica e hiperandrogenismo podem ter um efeito sensibilizador tecidual direto no tecido ovariano. E seus efeitos não devem ser mediados apenas pela influência direta da hiperinsulinemia (25). Não é possível demonstrar uma associação simples entre a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia no grupo estudado de mulheres obesas com SOP.

Em relação aos ciclos menstruais, as mulheres do grupo metformin tiveram uma melhora de 71,4% em seus ciclos menstruais, cujo resultado foi semelhante ao estudo de Morin-Papunen (26) e as do grupo placebo um benefício de 31,3%. A diferença apresentada de 40% entre os dois grupos obteve um $p = 0,06$. Pode-se entender que apesar do resultado apresentar um número um pouco acima do nível de significância adotado, a diferença de 40% é relevante clinicamente, porém, para poder confirmar esta hipótese, é necessário um aumento no número da amostra.

Finalizando, as mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos podem ser beneficiadas com o uso do metformin através da redução da hiperandrogenemia, do colesterol total e provavelmente pela restauração da regularidade das menstruações.

O fármaco metformin pode se tornar uma alternativa importante no manejo das mulheres com SOP. Pode ser de grande utilidade nas inférteis por anovulação, sendo usado por curto período, uma vez que, melhora as condições bioquímicas e hormonais, promovendo ou facilitando a ovulação (27, 28) e principalmente nas obesas em que a redução do peso é considerada de difícil resolução com dietas ou exercícios. A importância do acompanhamento e da correção das desordens bioquímicas e hormonais nessas mulheres deve-se à elevada prevalência de diabetes mérito (6), alterações lipídicas (7-10) e alterações da hemostasia sangüínea (29) que contribuem para a doença cardiovascular, e da possibilidade do desenvolvimento futuro de alterações no endométrio devido à

anovulação. O uso do metformin necessita ainda de estudos com seguimento a longo prazo e com metodologia adequada para comprovar os benefícios cardiovasculares, endometriais e sobre a diminuição da resistência à insulina nas mulheres com a Síndrome dos Ovários Policísticos.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Central da ISCMPA, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

Tabela 1. Características das mulheres obesas com Síndrome dos Ovários Policísticos antes e após 3 meses de uso de 1500 mg por dia de metformin ou placebo.

Variável	Metformin (n=14)		Placebo (n=16)		Valor de p
	Antes	Depois	Antes	Depois	
Idade (anos)	24 ± 5	-	24.5 ± 6.1	-	-
IMC (kg/m ²)	35.6 ± 4.9	34.9 ± 5.0	37.4 ± 6	37.2 ± 6.4	0.276
RCQ	1.0 (0.9 - 1.0)	1.0 (0.9 - 0.9)	0.9 ± 0.7 (0.1-1.0)	0.9 (0.9 - 1.0)	0.662
Pressão arterial sistólica	120.1 ± 11.5	121.6 ± 10.5	124.2 ± 12.8	126.1 ± 18.4	0.420
Pressão arterial diastólica	86.8 ± 8.3	84.6 ± 10	85.4 ± 6.7	84.8 ± 10.9	0.963
LH (mUI/ml)	7.4 (4.1 - 9.8)	8.5 (5.7 - 12.5)	9.4 (7.3 - 13.1)	9.3 (6.1 - 11.0)	0.632
RLF	1.3 (1.0 - 2.0)	2.0 (1.3 - 3.3)	1.8 (1.3 - 2.3)	1.6 (1.2 - 2.0)	0.124
Testosterona total (ng/dl)	58 ± 20	46 ± 19.4	69.1 ± 31.8	64.9 ± 25	0.030
SHBG (nmol/l)	26.1 (17.3 - 36.7)	23.4 (16.4 - 30.8)	27.8 (20.0 - 40.6)	21.5 (16.3 - 27.2)	0.925
Insulina jejum (μUI/ml)	40.3 (29.2 - 50.6)	39.7 (29.7 - 49.1)	33.4 (22.0 - 57.2)	32.0 (25.0 - 36.4)	0.228
Glicose jejum (mg/dl)	101.8 ± 21.8	90.4 ± 12.3	97.8 ± 14.3	91.4 ± 10.9	0.812
RGI jejum	2.47 (1.6 - 3.70)	2.27 (1.9 - 3.0)	2.8 (1.8 - 4.2)	3.0 (2.3 - 3.6)	0.157
Colesterol total (mg/dl)	170.7 ± 28	160.8 ± 20.1	198.2 ± 50.6	196.7 ± 54	0.023
LDL (mg/dl)	102.8 ± 21.6	99.4 ± 18.4	129.3 ± 49.4	127.5 ± 55	0.070
HDL (mg/dl)	41.7 ± 10.4	38.8 ± 10.8	43.4 ± 10.4	41.8 ± 8.7	0.402
Triglicerídeos (mg/dl)	100.0 (72.0 - 142.0)	112.0(68.0 - 168.0)	109.5 (82.0 - 130.0)	127.5 (97.0 - 162.5)	0.417

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; RCQ: razão cintura-quadril; RLF: relação LH-FSH; RGI: razão glicemia-insulina. Os valores estão expressos em média ± desvio padrão, para as variáveis com distribuição simétrica ou em mediana e intervalo inter-quartil para as variáveis não simétricas. Os valores de p referem-se à comparação entre os 2 grupos, para cada variável, depois de 3 meses de uso de metformin ou placebo. A significância foi calculada através do teste t de Student para amostras independentes. *Diferenças significativas entre os grupos estão em negrito.

Tabela 2. Frequência de pacientes em relação ao padrão dos ciclos menstruais em mulheres obesas com a Síndrome dos Ovários Policísticos, antes e após o uso diário de 1.500 mg de metformin ou placebo durante 3 meses.

Padrão dos ciclos menstruais	METFORMIN		PLACEBO	
	n (%)		n (%)	
	Antes	Depois	Antes	Depois
Regular (A)	0 (0%)	4 (28.6%)	0 (0%)	4 (25%)
Oligomenorréia (B)	3 (21%)	6 (42.8%)	4 (25%)	1 (6.25%)
Amenorréia (C)	11 (79%)	4 (28.6%)	12 (75%)	11 (68.75%)
Total (A+B)*	3 (21%)	10 (71.4%)*	4 (25%)	5 (31.3%)*
Total (A+B+C)	14 (100%)	14 (100%)	16 (100%)	16 (100%)

*A diferença entre os grupos apresentou um $p=0.067$.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-861.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082.
3. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98 Suppl 1A:33S-39S.
4. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(4):893-912.
5. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
6. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169.
7. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
8. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1191-1197.

9. Guzick DS, Talbott E, Sutton-Tyrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson Jr SK. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome; initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-1232.
10. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, et al. Altered composition of high density lipoproteins in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3389-3394.
11. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1996;335:617-623.
12. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:511-519.
13. 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;85:139-146.
14. 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;85:2767-2774.
15. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447.

16. World Health Organization. Diet, nutrition and prevention of chronic disease. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 797, Geneva:WHO, 1990:203.
17. World health Organization Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. Geneva:World Health Organization, WHO Technical Report Series 844, 1994:100.
18. Spritzer PM, Oppermann-Lisboa K, Mattiello S, Lhulier F. Diagnóstico e prevalência da hiperplasia adrenal congênita forma não clássica em uma amostra de 122 pacientes hirsutas. *Reprod Climat* 1996;11:38-42.
19. De Fronzo RA, Tobin JD, Adres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
20. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 1985;06:45-86.
21. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
22. Barakat HA, Mooney N, O'Brien K, Long S, Khazani PG, Pories W, et al. Coronary heart disease risk factors in morbidly obese women with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1993;16:144-149.
23. DeFronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1294-1301.
24. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:550-554.

25. Pirwany LR, Yates RWS, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhoea. *Hum Reprod* 1999;14:2963-2968.
26. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruukonen A, Martikainen 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.
27. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.
28. De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:282-285.
29. Velazquez EM, Mendoza S, 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 the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997;46:454-457.

ANEXOS

ANEXO 1: Termo de Consentimento Informado

I - Conteúdo

Este texto é direcionado às pacientes que possuem características das mulheres obesas com Síndrome dos Ovários Policísticos, isto é, mulheres com irregularidade menstrual (pouca menstruação ou com sangramento uterino anormal) ou problemas com aumento de pêlos ou queda de cabelos, acne, espinhas aumentadas, seborréia ou dificuldade para engravidar espontaneamente. Estas mulheres devem ser atendidas no ambulatório de ginecologia-endócrina da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Por este texto, chamado de Consentimento Informado, estamos informando sobre a pesquisa que queremos realizar nestas pacientes utilizando um remédio (o metformin) que parece diminuir todos esses problemas.

Este texto será aplicado, através do médico responsável, em todas as candidatas da pesquisa e antes do estudo, para que sejam esclarecidas sobre todo o trabalho e tudo o que as envolver. A pesquisa não será aplicada nas mulheres que não quiserem participar do estudo após a leitura do Consentimento Informado. As que aceitarem, deverão deixar ao término do Consentimento Informado a sua assinatura.

II - Justificativa e os objetivos da pesquisa

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é caracterizada por mulheres que apresentam problemas devidos à desregulação endocrinológica do organismo. Envolve a pouca ação da insulina (hormônio que faz com que o açúcar do sangue entre nas células) nas células, deixando o sangue cheio de insulina e de açúcar (às vezes provocando diabetes e aumento de peso). Essa insulina aumentada provoca, também no ovário, um aumento na quantidade de andrógenos (hormônios masculinos que normalmente estão presentes nas mulheres mas em pouca quantidade), provocando pêlos aumentados em locais que deveriam ter poucos pêlos, queda de cabelos, espinhas, acne, voz engrossada e falta de menstruação ou menstruações irregulares. Também pode dar problemas para engravidar,

aumento do colesterol ruim no sangue e peso bem aumentado na mulher. Para contornar esses problemas estamos estudando o **Metformin**, que é um remédio que deixa a insulina entrar livremente nas células (é como se ele estivesse dando a “chave” para abrir a fechadura das células) ocasionando diminuição da mesma, do açúcar, do colesterol ruim e dos hormônios masculinos no sangue. Assim, as mulheres que usam o remédio deixam de estar desreguladas e pode voltar tudo ao normal - as menstruações se tornam regulares; as que não conseguem engravidar têm chance de engravidar normalmente e as mulheres que têm pêlos aumentados, podem ter estes pêlos diminuídos, após vários meses de uso.

III- Procedimentos que serão realizados

Antes do uso do remédio procederemos à coleta de sangue para análise de: curva glicêmica (açúcar no sangue em várias medidas), insulinemia de jejum (insulina no sangue dosada em jejum), prolactina sérica, LH, FSH, TSH, T3, T4 (hormônios que avaliam a pituitária e a tireóide), perfil lipídico (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos), SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), 17-hidroxiprogesterona basal e 60 minutos após estímulo com ACTH (que diagnostica problema com a glândula que fica acima do rim - a supra-renal, que quando doente pode dar esses mesmos problemas encontrados na SOP) e testosterona total (medida dos hormônios masculinos). Após, segue-se a tomada dos comprimidos durante 3 meses seguidos, sendo que um grupo de pacientes receberá comprimidos com a substância ativa - o remédio metformin (grupo casos) e outro grupo receberá comprimidos sem a substância em estudo - comprimidos “de farinha”, isto é, as pacientes deste grupo receberão comprimidos sem ação alguma sobre a sua doença (grupo controle). Então, realizaremos medidas sangüíneas dos mesmos elementos citados anteriormente após o final dos três meses para comparação. A paciente não pagará por nenhum exame ou comprimido durante o estudo.

IV- Riscos ou desconfortos potenciais

Os efeitos ruins que poderão ocorrer com a ingestão do comprimido são: náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia, que ocorrem mais no início do tratamento e

desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Tais efeitos geralmente são raros de ocorrer porém se os sintomas gastrointestinais forem incômodos e se não puderem ser tolerados, deve-se parar com o tratamento e procurar o médico responsável pela pesquisa.

V- Benefícios esperados

Com a correção dos distúrbios endócrinos, haverá regularização dos problemas característicos das pacientes com SOP, isto é, aqueles problemas descritos anteriormente em relação à menstruação, infertilidade, obesidade e pêlos incômodos ou queda de cabelos com acne e espinhas serão corrigidos. Além de proporcionar uma proteção (diminui os fatores ruins) para as dislipidemias (colesterol aumentado) e doenças cardiovasculares.

VI- Formas de acompanhamento e assistência

As pacientes serão acompanhadas durante todo o estudo, ficando à disposição, no ambulatório de ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelos telefones de contato, a equipe médica responsável pela pesquisa, esclarecendo sob quaisquer dúvidas que surgirem.

Pelo presente Consentimento Informado, declaro que fui esclarecida, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetida, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente Projeto de Pesquisa, todos acima listados. Fui, igualmente, informada:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do meu cuidado e tratamento;
- da segurança de que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações relacionadas com a minha privacidade;
- do compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade em continuar participando.

* O Pesquisador Responsável por este Projeto de Pesquisa é a Dra. CHOU KAI HUA, tendo este documento sido revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição de atenção à saúde em 15/03/1998.

Nome e assinatura da Paciente:

Data: ____/____/____

Nome e assinatura do Responsável Legal, quando for o caso:

ANEXO 2: Banco de Dados**1. Identificação:**

Número: _____

Data: ___/___/___ Registro: _____

Nome: _____

D.N.: ___/___/___ (idade: ___ anos) Raça: ()b ()p ()m ()a ()___

Endereço: _____

Fone : _____

2. Queixa Principal: _____**3. Antecedentes Gineco-obstétricos:**

G__ P__ C__ Ab__ Ect__

Método anticoncepcional: ()ACO ()DIU ()Condom ()Injetável ()Nenhum

()outro: _____

Ciclos menstruais: ()reg ()irreg _____ DUM: ___/___/___

Cirurgias ginecológicas: _____

4. Antecedentes mórbidos:

Enfermidades: _____

Cirurgias: _____

Alergias: _____

5. Perfil psico-social:

Tabagismo: ()sim ()não Cigarros/dia:___ Etilismo: ()sim ()não

Uso de drogas: ()sim ()não Tipo: _____

6. Exame Físico:Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ kg/m²

Perímetro Braquial: _____ cm Desconto: _____ e _____

Pressão Arterial com desconto: _____x_____ mm Hg

Medida cintura: _____ cm Medida quadril: _____ cm

Índice de Gallwey e Ferriman: ___/___/___/___/___/___/___/___/___/___/___ Total: _____

7. Exames Laboratoriais iniciais (data ___/___/___):

Glicemia de jejum: _____ mg/dl; 120min após ingesta de 75 g glicose: _____ mg/dl

Insulinemia de jejum: _____ μ UI/ml

Prolactina: _____ ng/ml LH: _____ mUI/ml FSH: _____ mUI/ml TSH: _____ mUI/ml

T3: _____ ng/dl T4: _____ ng/dl

Colesterol total: _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL: _____ mg/dl TG: _____ mg/dl

SHBG: _____ nmol/L Testosterona total: _____ ng/ml

17-OHP basal: _____ ng/ml 17-OHP-60 min após ACTH: _____ ng/ml

8. Avaliações mensais:

1° mês:

Queixas: _____

Efeitos colaterais: _____

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ kg/m²

Perímetro Braquial: _____ cm Desconto: _____ e _____

Pressão Arterial com desconto: _____ x _____ mm Hg

Medida cintura: _____ cm Medida quadril: _____ cm

2° mês:

Queixas: _____

Efeitos colaterais: _____

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ kg/m²

Perímetro Braquial: _____ cm Desconto: _____ e _____

Pressão Arterial com desconto: _____ x _____ mm Hg

Medida cintura: _____ cm Medida quadril: _____ cm

3º mês:

Queixas: _____

Efeitos colaterais: _____

Altura: _____ m Peso: _____ kg IMC: _____ kg/m²

Perímetro Braquial: _____ cm Desconto: _____ e _____

Pressão Arterial com desconto: _____ x _____ mm Hg

Medida cintura: _____ cm Medida quadril: _____ cm

Índice de Gallwey e Ferriman: ____/____/____/____/____/____/____/____/____ Total: _____

9. Exames laboratoriais finais (data: ____/____/____):

Glicemia de jejum: _____ mg/dl; 120min após ingesta de 75 g
glicose: _____ mg/dl

Insulinemia de jejum: _____ µUI/ml

LH: _____ mUI/ml FSH: _____ mUI/ml

Colesterol total: _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL: _____ mg/dl TG: _____ mg/dl

SHBG: _____ nmol/L Testosterona total: _____ ng/ml

10. Fármaco Administrado:

Número: _____

Posologia: 500 mg 8/8 h

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

Metformin () Placebo ()