



V Corso Aggiornamento Ame in Endocrinologia Clinica

AGRIGENTO | **20/22 MARZO**
Museo Archeologico | **2014**

**MUSEO ARCHEOLOGICO REGIONALE «PIETRO GRIFFO»,
Contrada San Nicola, AGRIGENTO**

**ALTERAZIONI MESTRUALI ed
IPERANDROGENISMO**

Questionario Delphi

IPERANDROGENISMI FEMMINILI: dalla diagnosi alla terapia

- **Ciascuna domanda prevedeva una gamma di risposte**
- **La scala da 1 a 5 esprimeva il grado di accordo:**
 - 1 = massimo disaccordo**
 - 2 = disaccordo**
 - 3 = accordo**
 - 4 = più che d'accordo**
 - 5 = accordo assoluto**
- **Ogni domanda prevedeva da 2 a 5 sotto-articolazioni. Per ciascun doveva essere data la risposta mettendo una X nella casella corrispondente al "grading" di disaccordo o di accordo.**

- A) > 66 % delle risposte ai numeri 1 e 2 = CONSENSO NEGATIVO.** Consenso nel "NON ESSERE D'ACCORDO" con la opzione offerta
- B) > 66 % delle risposte ai numeri 3, 4 e 5 = CONSENSO POSITIVO.** Consenso nell' "ESSERE D'ACCORDO"
- C) Le risposte non raggiungono una ripartizione > al 66 % né nella opzione negativa (1 e 2) né in quella positiva (3, 4, 5)**

Vuole dire "MANCANZA DI CONSENSO"

Domanda n° 1: Quando si può parlare di ciclo mestruale irregolare?	1	2	3	4	5	% risposte
A. Quando fra i giorni di inizio di due mestruazioni successive c'è un intervallo di tempo <25 giorni o un intervallo >35 giorni	5	10	10	42	43	>66
B. Quando la quantità di flusso è <minore a 35 ml o superiore a 80 ml	19	19	19	29	14	NC
C. Se il sanguinamento è oltre i 7-8 giorni	24	14	14	43	5	NC
D. Devono essere presenti necessariamente e contemporaneamente sia alterazioni di ritmo sia di quantità	57	29	5	10	/	>66



PARAMETRI DI NORMALITA' del CICLO MESTRUALE

Ritmo

28 giorni (25-35 giorni)

Menstruazione

durata 3-7 giorni

perdita ematica 35-80 ml



ALTERAZIONI CICLO	
RITMO <25 gg	POLIMENORREA
RITMO >35 gg	OLIGOMENORREA
ASSENZA di mestruazioni per almeno 3 mesi	AMENORREA
Perdita ematica mestruale < 35 ml	IPOMENORREA
Perdita ematica mestruale > 80 ml	IPERMENORREA
Mestruazione abbondante e/o di durata superiore alla norma	MENORRAGIA
Mestruazione molto abbondante che si prolunga anche nel periodo intermestruale	MENOMETRORRAGIA
Perdita ematica abbondante che compare nel periodo intermestruale	METRORRAGIA

Domanda n° 2: Qual è la causa più frequente di iperandrogenismo nelle donne in età riproduttiva?

A. IRSUTISMO IDIOPATICO

**1 2 3 4 5 %
risposte**

19 10 19 38 14 >66

B. PCOS

5 / 5 19 71 >66

**C. IPERANDROGENISMO
SURRENALICO FUNZIONALE**

19 48 24 5 5 >66

D. DEFICIT ENZIMATICI

62 10 14 10 5 >66

PREVALENZA dell' IPERANDROGENISMO nella DONNA in ETA' FERTILE

- DA TUTTE LE CAUSE **~10%**
- PCOS **5-7%**
- IRSUTISMO IDIOPATICO **2-3%**
- IPERANDROGENISMO SURRENALICO
FUNZIONALE **1-2%**
- DEFICIT ENZIMATICI **~ 0.1%**
- TUMORI **assai rari**

Domanda n°3: Quale diagnosi utilizzereste per definire un quadro caratterizzato da: irsutismo, ciclo regolare ed ovulatorio, con modesto incremento degli androgeni?

La presenza ecografica di ovaie policistiche potrebbe fare formulare una diagnosi diversa?

A. La definizione più verosimile è quella di irsutismo idiopatico

B. La definizione più verosimile è di iperandrogenismo idiopatico

C. No, perché è solo un aspetto morfologico ed iconografico e non ha alcuna importanza nella definizione diagnostica

D. Sì, perché secondo una recente Consensus costituisce un criterio per fare diagnosi specifica

1	2	3	4	5	%
14	33	10	24	19	NC
5	33	14	33	14	NC
71	14	/	10	5	>66
5	5	5	24	62	>66

PCOS: CRITERI DIAGNOSTICI

Consensus of Rotterdam

Presenza di **almeno due** dei seguenti parametri:

- Oligomenorrea e/o anovulazione
- Iperandrogenismo (clinico o biochimico)
- Ovaie policistiche (12 follicoli, di 2-9 mm e/o volume ovarico >10 ml)

Esclusione di altre patologie (**tireopatia, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita**)

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

AES PCOS Phenotype Task Force Report

Presence of

- **Hyperandrogenism**
(hirsutism and/or increased free testosterone)

Associated with at least one of the following

- **Oligo-anovulation**
- **Polycystic ovaries** (as in Rotterdam criteria)

After exclusion of related disorders

Domanda n° 4 : qual è il cut-off, utilizzando un metodo di valutazione semiquantitativa, per definire una condizione di irsutismo?

1 2 3 4 5 %

A. Un vero e proprio cut-off non è ancora stato definitivamente stabilito

29 14 33 14 10 NC

B. Un cut-off che si basi sulla definizione del 95 centile dei dati raccolti dal primo lavoro di Ferriman-Gallwey (provenienti da una popolazione generale tra i 14 e i 74 anni)

5 33 19 29 14 NC

C. Non è possibile dare un cut-off, perché l'irsutismo può essere presente anche in una sola sede e può essere soggetto alla variabilità dell' osservatore

38 24 24 19 / NC

D. $\geq 6-8$

/ 24 / 33 38 >66

The Evaluation and Management of Hirsutism

Ricardo Azziz, MD, MPH

VOL. 101, NO. 5, PART 1, MAY 2003

© 2003 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Elsevier.

There are three general types of hair.¹² Lanugo is a dense, soft unmedullated hair over the surface of the fetus that is shed sometime late in gestation or early postpartum. Vellus hairs are soft, short (generally less than 2 mm in length), fine, unmedullated, and usually nonpigmented, and cover the apparently hairless areas of the body. Terminal hairs are long, coarse, medullated (ie, having a denser core of compacted melanocytes), and pigmented. This hair makes up the eyebrows, the eyelashes, the scalp hair, the pubic and axillary hair, etc.

DEFINIZIONI

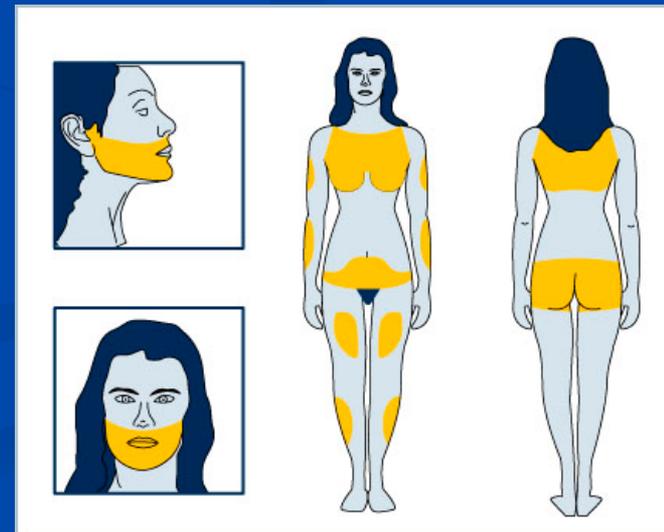
Irsutismo:

Eccessiva crescita di peli terminali in sedi caratteristiche del sesso maschile



Ipertricosi:

Eccessiva crescita di peli in sedi e con caratteristiche normali per la donna



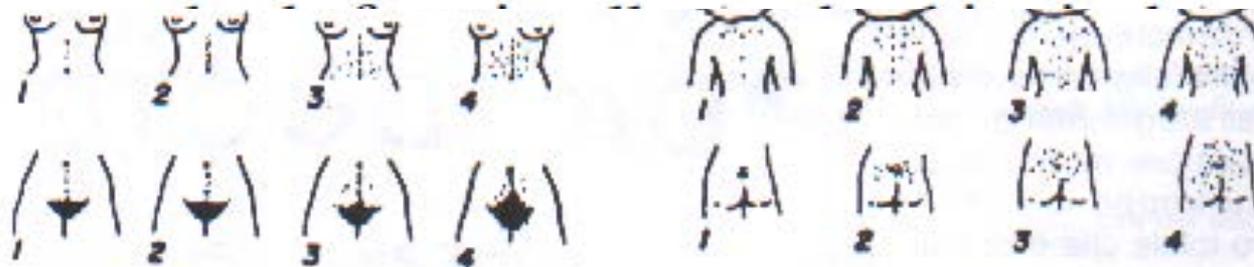




SCHEMA PER LA VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA DELL'IRSUTISMO

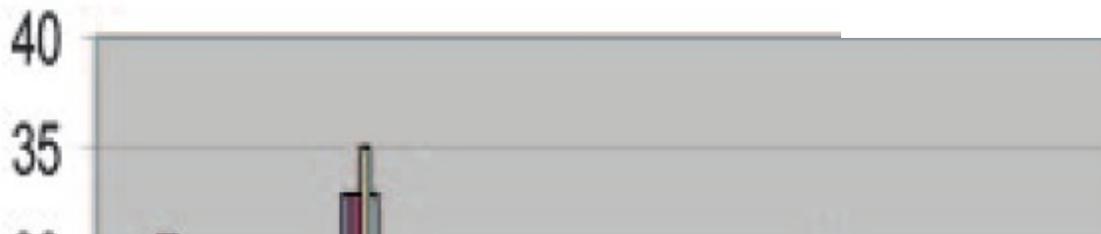


androgens. Considering only the remaining nine body areas, 4.3% of subjects studied had a score of greater than 7, leading these investigators to choose a score of 8 or more as defining hirsutism.

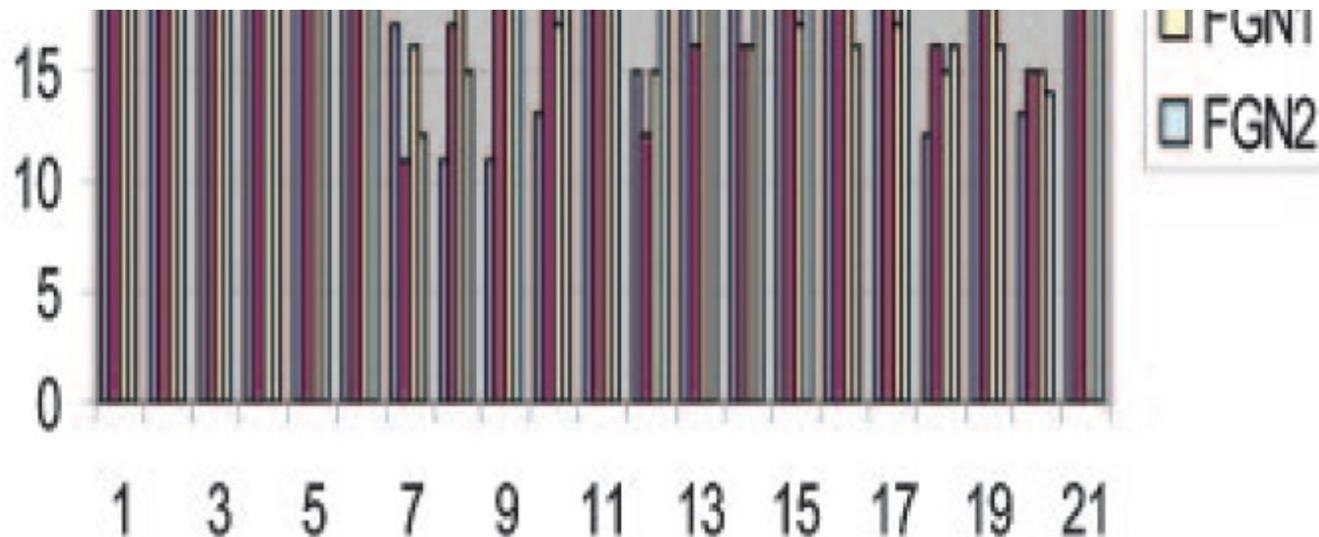


Comparison of blinded simultaneous Ferriman-Gallwey scores

J Clin Endocrinol Metab, July 2005, 90(7):4112-4114



Conclusion: The modified Ferriman Gallwey Map scoring system has too much variation to be clinically useful. (*J Clin Endocrinol Metab* 90: 4112-4114, 2005)



Domanda n° 5: In una donna con presenza di solo irsutismo, ciclo mestruale regolare, normopeso quali indagini chiedereste ?	1	2	3	4	5	%
A. TSH, PRL, 17 OH PROGESTERONE	19	10	29	33	10	>66
B. 1+DHEAS+TESTOSTERONE Tot	5	10	14	33	38	>66
C. 1+2 + ANDROSTENEDIONE/ PROGESTER	10	14	38	10	24	>66
D. NESSUNA DELLE PRECEDENTI, HO UN ALTRO SCHEMA	52	29	5	5	5	>66

CLINICAL PRACTICE

Hirsutism

Robert L. Rosenfield, M.D.

If hirsutism is mild (i.e., with a Ferriman–Gallwey score of 8 to 15) and menses are regular, with none of the features described above to suggest a secondary cause, it is reasonable to forgo laboratory evaluation, given the very high likelihood that the hirsutism is idiopathic. (Historically, hirsutism

THE "IRSUTISM NIHILIST" APPROACH

If the goal is merely to identify women who have androgen-secreting tumors and treat all others similarly, it can be accomplished simply by measuring plasma level of total testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate.

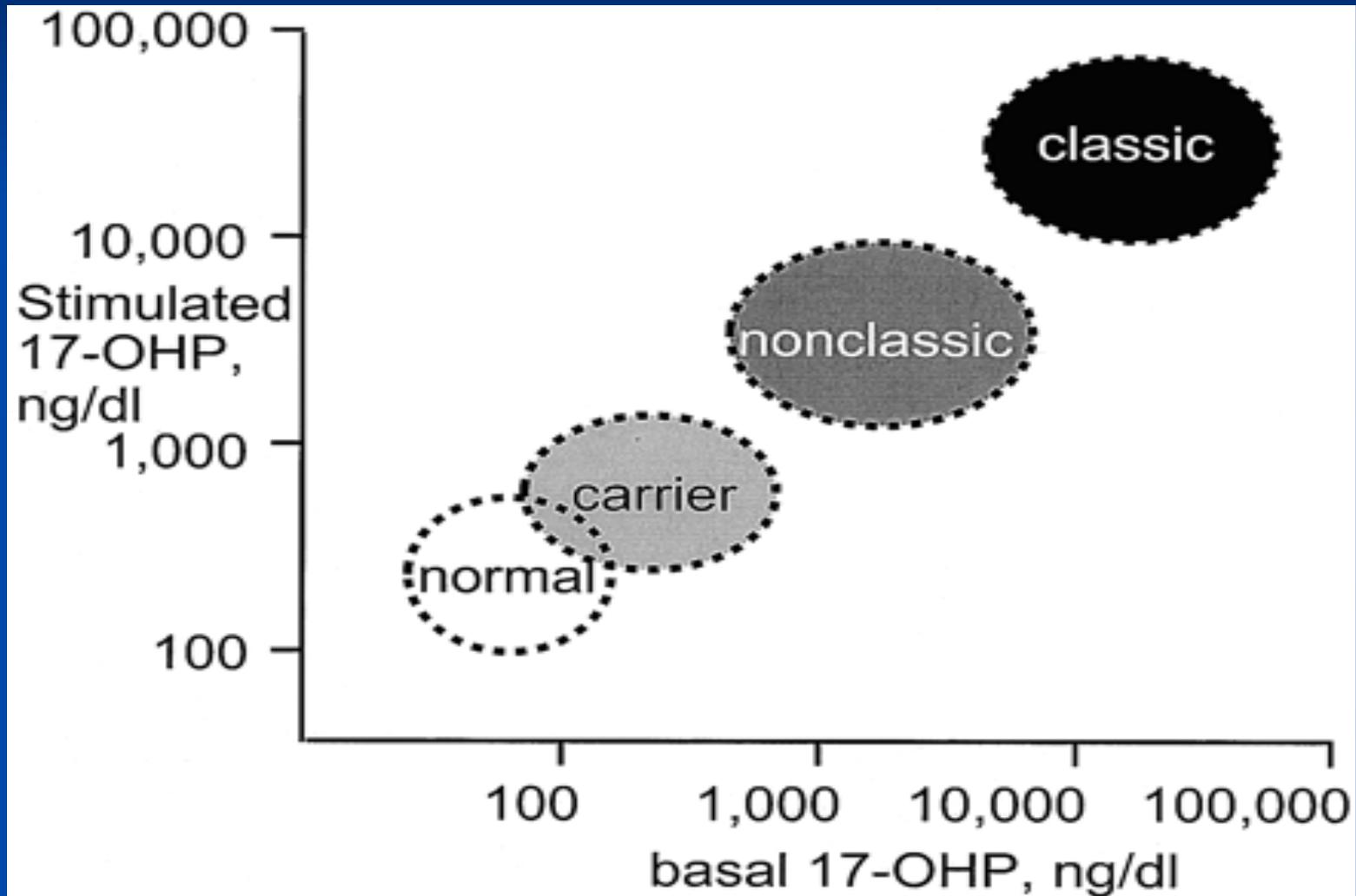
Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Kathryn A. Martin, R. Jeffrey Chang, David A. Ehrmann, Lourdes Ibanez, Rogerio A. Lobo, Robert L. Rosenfield, Jerry Shapiro, Victor M. Montori, and Brian A. Swiglo

1.1 Diagnosis of hirsutism

1.1.1 We suggest against testing for elevated androgen levels in women with isolated mild hirsutism because the likelihood of identifying a medical disorder that would change management or outcome is low (2⊕○○○○).

DIFETTI ENZIMATICI 17-OH PROGESTERONE (17-OHP)



Domanda n°6: nell' inquadramento iniziale di una donna con alterazione del solo ciclo mestruale senza alcuna evidenza di iperandrogenismo quali esami richiedereste ?	1	2	3	4	5	%
A. TSH+PRL+ESTRADIOLO	10	5	33	19	33	>66
B. 1 + FSH- LH	10	10	43	14	24	>66
C. 1+2 + TESTOSTERONE TOTALE/ PROGESTERONE	5	24	43	29	5	>66
D. nessuna delle risposte precedenti ma ho un altro schema	57	14	5	14	10	>66

Escludere gravidanza (β - HCG), disturbi del comportamento alimentare, esercizio fisico strenuo, malattie croniche (es. celiachia...).

Fase follicolare precoce, 4°-7° giorno del ciclo mestruale

- 1. TSH**
- 2. PROLATTINA**
- 3. FSH (LH), E2**
- 4 ECOGRAFIA ??**

1° LIVELLO

Cortisolo dopo Dex 1 mg

SOSPETTA S. CUSHING

EVALUTATION AND TREATMENT OF HIRSUTISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN: AN ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Si consiglia test per elevati livelli di androgeni in donne con

❖ **irsutismo moderato o grave**

❖ **Irsutismo di qualsiasi grado** quando è ad insorgenza improvvisa, rapidamente progressivo, o quando è associato con una delle caratteristiche seguenti:

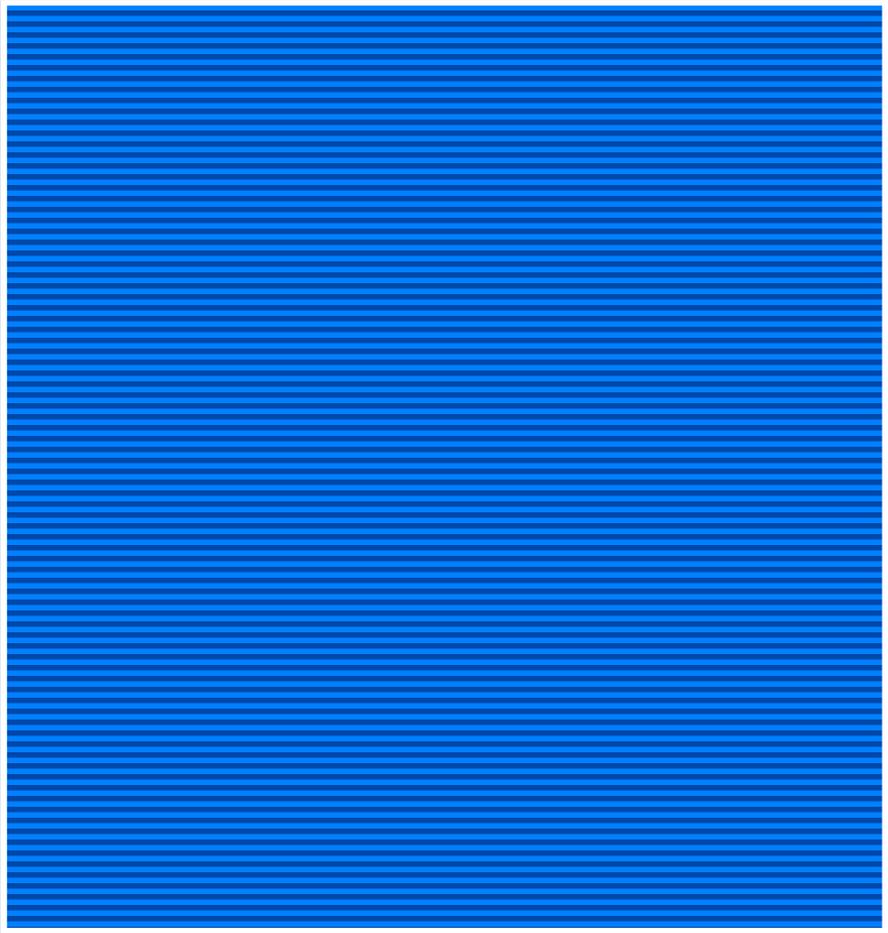
- IRREGOLARITA' MESTRUALI o INFERTILITA'
- OBESITA' CENTRALE
- ACANTHOSIS NIGRICANS
- RAPIDA PROGRESSIONE
- CLITORMEGALIA

Domanda n°7: il dosaggio del testosterone libero con i metodi attuali e' da richiedere ?	1	2	3	4	5	%
A.MAI	24	29	10	10	29	NC
B.SEMPRE	57	14	24	/	5	>66
C.SOLO in CASI SELEZIONATI	19	29	5	24	24	NC

Ordini di grandezza


fTT
10 pmol/L


tTT
5 nmol/L


tT₄
100 nmol/L

TESTOSTERONE TOTALE

Media di consenso = 0,59 ng/mL

Results processed by Istituto di Fisiologia Clinica CNR, Pisa

Testosterone, ng/mL

Lab. code: D5

your result

Target

±2SD

Sample: IM71a (08/02/2007)

Data processed: 28/02/2007

your result is: **0.85**

your method is: **NOT CODED**

+43.3% vs CONS

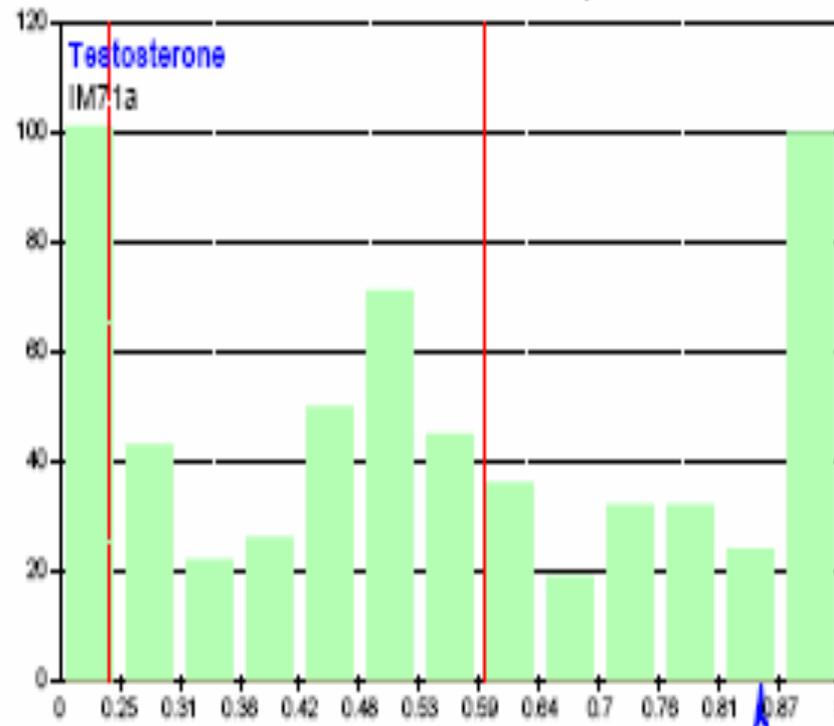
z-value vs CONS: 1.3

score: **2**

method	n.res	n.outl	mean	CV%	min	max
CONS	601	9	0.59	50.4	0.01	1.36

No statistic available for your method

VID	121	0	0.22	21.3	0.1	0.34
CENT	95	2	0.83	13	0.52	1.08
ELC	65	4	0.52	22.1	0.26	0.81
IMM2	59	4	0.48	18.6	0.28	0.74
ARC	48	0	1.1	13.9	0.72	1.48
MOD	43	3	0.56	10.4	0.41	0.71
ACC	37	0	0.59	10.5	0.48	0.71
AIA	31	0	0.37	25.2	0.19	0.52



Immunoassays for Testosterone in Women: Better than a Guess?

Anche usando approcci statistici rigorosi, i risultati "inventati" sono comparabili, e in certi casi nettamente migliori, di quelli di molti metodi del commercio!

David A. Herold*
Robert L. Fitzgerald

LETTER TO THE EDITOR

An Extraordinarily Inaccurate Assay for Free Testosterone Is Still with Us

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

Vol. 86, No. 6

“...straordinariamente_inaccurato”

William Rosner
Department of Endocrinology
St. Luke's-Roosevelt Hospital Center
New York, New York 10019

IPERANDROGENISMO BIOCHIMICO

↘ Quale androgeno misurare?

- **Esistono convincenti evidenze contro l'uso del testo libero**
- **Alternativa l'indice di androgeni liberi (free androgen index, FAI)**

The Free Androgen Index (FAI) :

$$\frac{\text{Total Testosterone}}{\text{SHBG}} \times 100$$

The Biological Variation of Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) in Polycystic Ovarian Syndrome: Implications for SHBG as a Surrogate Marker of Insulin Resistance

V. JAYAGOPAL, E. S. KILPATRICK, P. E. JENNINGS, D. A. HEPBURN, AND S. L. ATKIN

Department of Medicine, University of Hull (V.J., P.E.J., D.A.H., S.L.A.), Department of Clinical Biochemistry and Immunology, Hull Royal Infirmary (E.S.K.), and York District General Hospital (P.E.J.), Hull, United Kingdom HU3 2RW

“ Il basso Indice di Individualità conferma che, quando usata isolatamente, la testosteronemia totale è inadeguata come test di screening per la presenza di iperandrogenemia.”

Domanda n°8 : secondo i criteri stabiliti dalla Consensus di Rotterdam quali delle seguenti affermazioni pensate siano vere?	1	2	3	4	5	%
A. La diagnosi di PCOS si pone in presenza di almeno 2 criteri tra: eccesso di androgeni, disfunzione ovulatoria, ovaie policistiche	/	10	/	24	67	>66
B. Prima di fare diagnosi di PCOS si deve escludere in tutte le donne la presenza: tireopatia, iperPRL, iperplasia surrenalica congenita	5	5	14	29	38	>66
C. In una adolescente la presenza di anovulazione ed ovaie policistiche è sufficiente per porre diagnosi di PCOS?	33	14	29	24	/	NC
D. Nessuna delle affermazioni precedenti è vera	71	24	/	/	5	>66

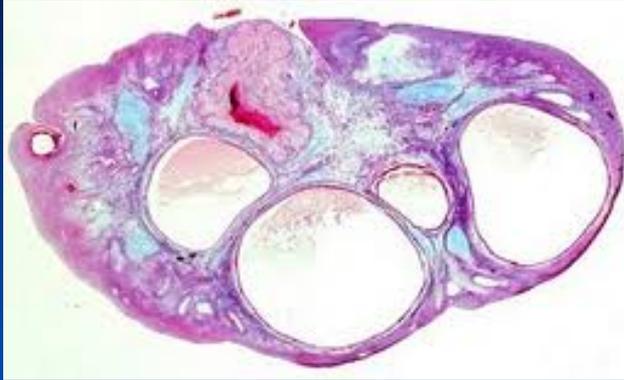
PCOS: CRITERI DIAGNOSTICI

Consensus of Rotterdam

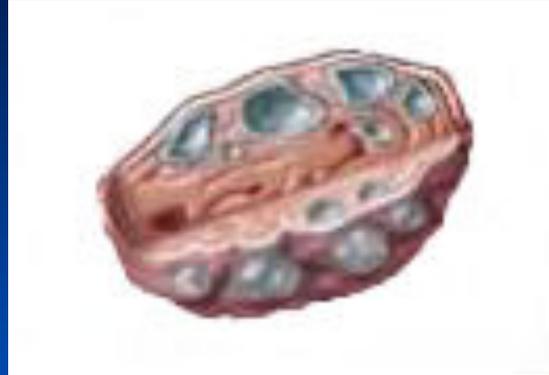
Presenza di **almeno due** dei seguenti parametri:

- Oligomenorrea e/o anovulazione
- Iperandrogenismo (clinico o biochimico)
- Ovaie policistiche (12 follicoli, di 2-9 mm e/o volume ovarico >10 ml)

Esclusione di altre patologie (**tireopatia, iperprolattinemia, iperplasia surrenalica congenita**)



NORMAL



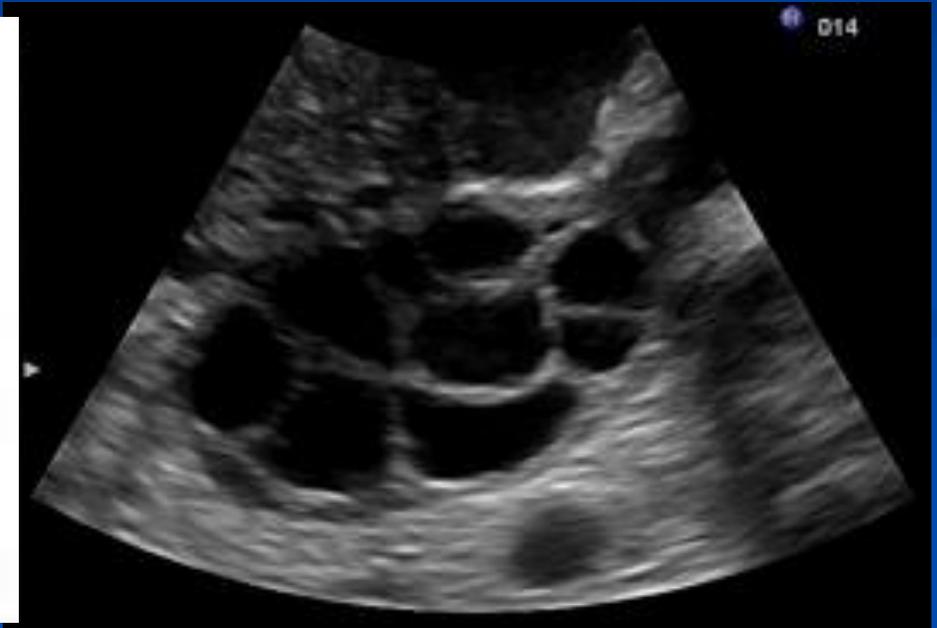
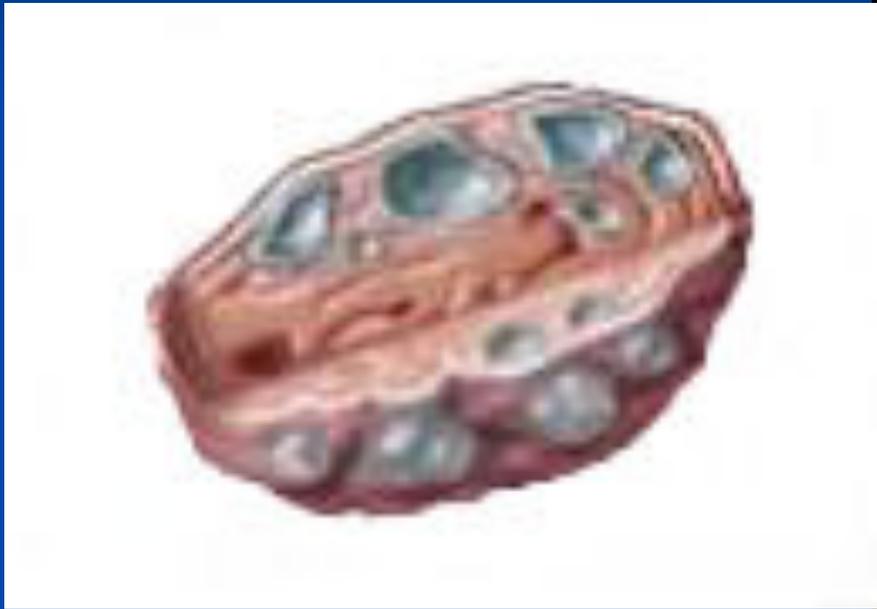
**MULTIFOLLICULAR
OVARY**



**POLYCYSTIC
OVARY**

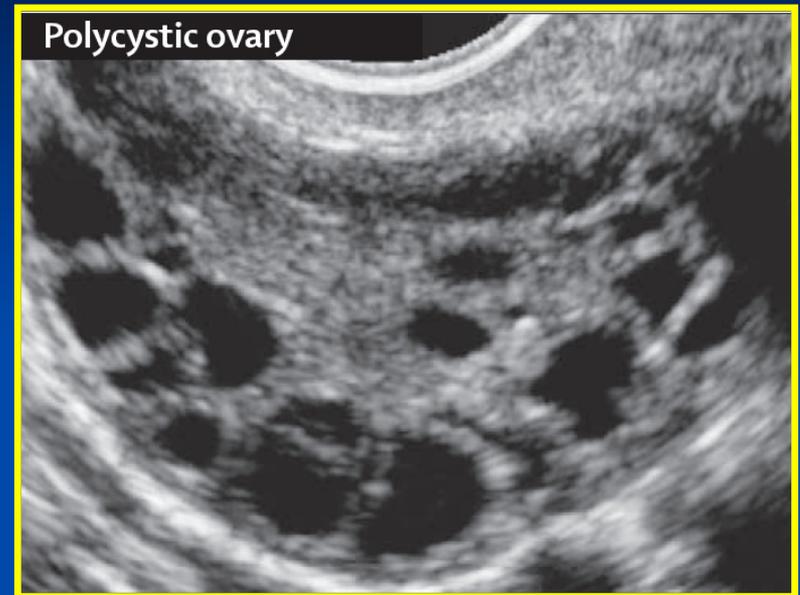
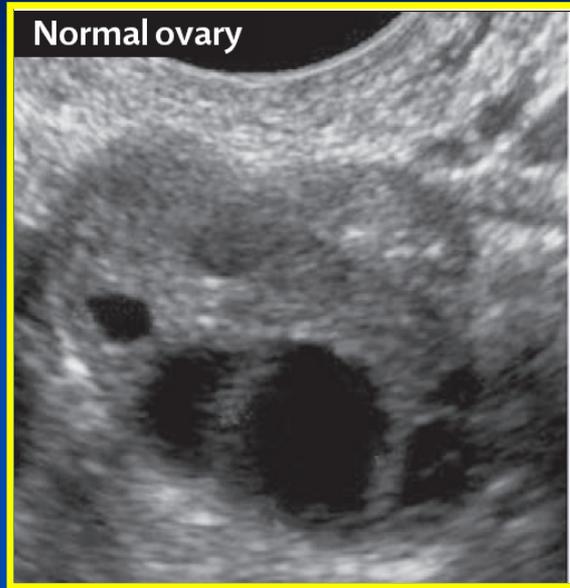


Multifollicular ovaries (MFO) are normal in size or slightly enlarged and filled by six or more cysts 4-10 mm in diameter (**macrofollicular** \emptyset 9-13 mm, **microfollicular** \emptyset 3-9 mm); in contrast to women with **polycystic ovaries (PCO)**, stroma is not increased



Adams J, et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985 Dec 21-28;2(8469-70):1375-1379.

Polycystic ovaries on ultrasonography (US)



Does absence of polycystic ovary by US exclude PCOS?

↓
NO

Are polycystic ovaries detected by US, as a sole finding, sufficient to make the diagnosis of PCOS?

↓
NO

FENOTIPI DI PCOS

Menstruo regolare

Ovulazione

Irsutismo

Ovaio Policistico

Menstruo regolare

Anovulazione

Non irsutismo

Ovaio Policistico



PCOS ?

NON PCOS ?

POSITION STATEMENT:

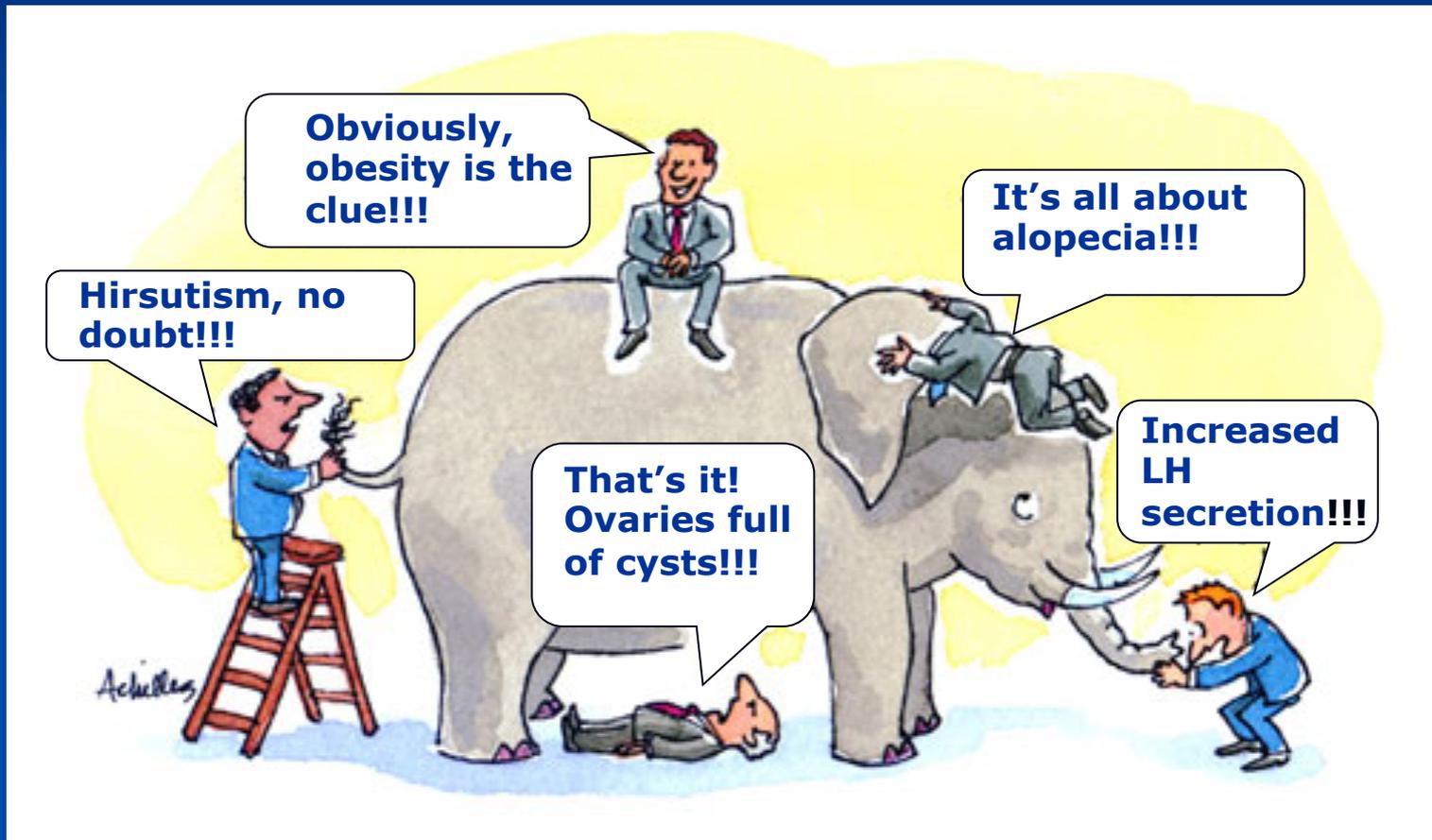
**CRITERIA FOR DEFINING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AS A PREDOMINANTLY
HYPERANDROGENIC SYNDROME: AN ANDROGEN EXCESS SOCIETY GUIDELINE**

Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome
of The Androgen Excess Society

Table 5. All possible phenotypes based on the presence or absence of oligo-anovulation, hyperandrogenemia, hirsutism, and polycystic ovary syndrome.

FEATURES	POTENTIAL PHENOTYPES															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hyperandrogenemia	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutism	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulation	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polycystic ovaries	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 criteria	√	√	√	√	√	√										
Rotterdam 2003 criteria	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006 criteria	√	√	√	√	√	√	√	√	√							

So we usually end like the five blind men describing an elephant!!!



PCOS ESISTE

Il problema :

sono troppe !!!!



Domanda n9 : Quali considerazioni sulla terapia per PCOS ritenete possano rientrare nelle raccomandazioni recenti dell' Endocrine Society ?	1	2	3	4	5	% risposte
A. L'uso di contraccettivi orali è terapia di prima scelta per le irregolarità mestruali e per l'irsutismo anche nelle donne con PCOS?	14	5	14	29	38	>66
B. li anti-androgeni possono essere associati ai contraccettivi orali in pazienti con PCOS ed irsutismo severo	/	10	24	33	33	>66
C. In pazienti con PCOS e DM tipo II si possono usare indifferentemente metformina o insulino-sensibilizzanti (esempio glitazoni)	33	24	29	10	5	NC
D. La metformina deve essere sempre associata ai contraccettivi orali in pazienti obese con PCOS	14	38	19	14	10	NC

**Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary
Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice
Guideline**

3.1 Si raccomanda l'uso dei **contraccettivi ormonali** come terapia di prima scelta per le **irregolarità mestruali e per l'irsutismo/acne**

3.2 si raccomanda di indagare la **presenza di controindicazioni** all'uso dei contraccettivi ormonali.

Tabella 6

Considerazioni per l'uso degli estroprogestinici (orali, transdermici o vaginali) nelle donne con PCOS

Criteri		Rischio
Età	Dal menarca ai 40 aa	1
	≥ 40 aa	2
Fumo	Età < 35 aa	2
	Età ≥ 35 aa e < 15 sigarette/die	3
	Età ≥ 35 aa e ≥ 15 sigarette/die	4
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ²	2
Ipertensione	Anamnesi di ipertensione gestazionale	2

Donne con PCOS ed irsutismo severo o con controindicazioni all'uso dei contraccettivi ormonali possono aver bisogno di altre terapie come anti-androgeni (**spironolattone, flutamide, finasteride**)

Diabete	Anamnesi di diabete gestazionale	1
	tipo 1 o tipo 2, senza vasculopatia	2
	Con vasculopatia, neuropatia, nefropatia, retinopatia	3-4
	Durata > 20 aa	3-4

Rischio 1: nessuna restrizione all'uso del contraccettivo

Rischio 2: i vantaggi del contraccettivo sono generalmente superiori ai rischi

Rischio 3: i rischi teorici o dimostrati del contraccettivo sono solitamente maggiori dei vantaggi

Rischio 4: l'uso del contraccettivo comporterebbe un rischio inaccettabile per la salute

J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec;98(12):4565-92. doi: 10.1210/jc.2013-2350. Epub 2013 Oct 22.

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline.

Legro RS¹, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK.

3.3 Si suggerisce **ESERCIZIO FISICO** come terapia per le donne con PCOS in sovrappeso o obese

3.4 Si suggerisce ottenimento **CALO del PESO** in tutte le donne con PCOS obese o in sovrappeso

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline.

Legro RS¹, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK.

3.5 Si **suggerisce di non usare la metformina** come terapia di prima scelta per le manifestazioni cutanee, per la prevenzione delle complicanze in gravidanza o per l'obesità

3.6 Si **raccomanda l'uso della metformina** in donne con PCOS in presenza di DM tipo II o di IGT. Si suggerisce la metformina come terapia di seconda scelta in donne con PCOS ed irregolarità mestruali che non possono assumere o non tollerano i contraccettivi ormonali

Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline.

Legro RS¹, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK.

3.7 Si raccomanda l'uso di **CLOMIFENE** come terapia di prima scelta per l'infertilità da anovulazione nelle donne con PCOS

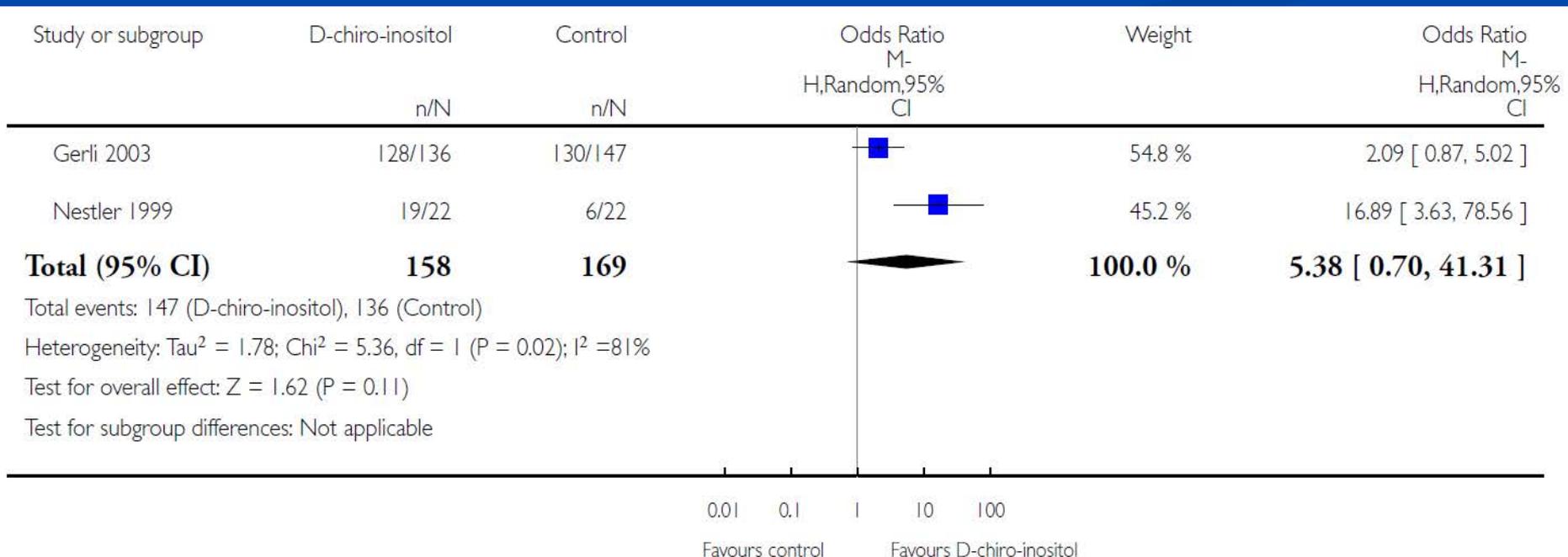
3.8 Si **suggerisce la metformina** come adiuvante per prevenire la sindrome da iperstimolazione ovarica in donne sottoposte a fertilizzazione in vitro

3.9 **Si raccomanda** di non usare insulino sensibilizzanti come inositolo e glitazoni

D CHIRO INOSITOLO versus PLACEBO o nessun trattamento

Non è possibile tirare delle conclusioni perché:

- solo due studi
- scarsa numerosità totale
- dati disponibili solo per il **tasso di ovulazione** che risulta **non migliorato** (OR 5.38 con CI 0.70 - 41.31; 2 RCTs, 327 partecipanti; I² = 81%)



METFORMINA vs PLACEBO o vs NESSUNA TERAPIA

La metformina migliora:

- il tasso di gravidanza (OR 2.31 con CI 1.52 - 3.51) limitatamente ai soggetti non obesi;
- il tasso di ovulazione (OR 1.81 con CI 1.13 - 2.93);
- il pattern mestruale (OR 1.72 con CI 1.14 to 2.61);
- la pressione sistolica (MD di -3.59 mmHg con CI -5.13 to -2.04);
- i livelli di testosterone (MD of -0.60 nmo/L con CI -0.73 to -0.48) soprattutto nelle non obese
- insulinemia a digiuno nelle non obese (MD -5.65 mIU/L con CI -10.25 to -1.06)

Non ha migliorato:

- tasso di nati vivi
- BMI
- profilo lipidico
- SHBG

Non ha mostrato un maggior numero di aborti

Ha avuto una maggiore incidenza di effetti avversi gastrointestinali.

METFORMINA+CLOMIFENE vs CLOMIFENE

La metformina associata a clomifene ha migliorato:

- il tasso di gravidanza (OR 1.51, CI 1.17 - 1.96; 11 RCTs, 1208 partecipanti, moderata eterogeneità I² = 49%) limitatamente ai soggetti obesi,
- il tasso di ovulazione (OR 1.74, CI 1.50 to 2.00; 18 RCTs numero di cicli = 3265; moderata eterogeneità I² = 62%);

Non ha migliorato:

- tasso di nati vivi

Dati non disponibili per:

- la frequenza mestruale
- dati antropometrici
- dati biochimici

Non ha mostrato un maggior numero di aborti né un maggior numero di gravidanze gemellari.

Ha avuto una maggiore incidenza di effetti avversi gastrointestinali.

METFORMINA vs CLOMIFENE

Clomifene ha un miglior:

- tasso di nati vivi nelle obese (OR 0.30, CI 0.17 to 0.52; I2 = 0%; 2 RCTs);
- tasso di gravidanza nelle obese (OR 0,34, CI 1.21 to 0.55; 2 RCTs, 500 partecipanti; I2 = 0%);
- tasso di ovulazione nelle obese (OR 0.43, CI 0.36 to 0.51; 2 RCTs, numero di cicli = 2044; I2 = 0%)

Metformina ha un miglior tasso di gravidanza nelle non obese (OR 1.94, CI 1.19 to 3.16; 3 RCTs, 349 partecipanti; I2 = 44%).

L'effetto è simile per clomifene e metformina:

- sul tasso di ovulazione nelle non obese (OR 0.87, CI 0.60 to 1.26; 2 RCTs, numero di cicli = 497; I2 = 0%)
- gravidanze gemellari: nessuna differenza
- aborti: troppa eterogeneità

Non sono disponibili dati per i dati antropometrici e biochimici.