

Nuevas indicaciones de los agentes sensibilizantes a la insulina: hiperinsulinismo e hiperandrogenismo en la adolescencia y síndrome del ovario poliquístico

L. IBÁÑEZ TODA^a y N. POTAU VILALTA^b

^aSección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Esplugues de Llobregat. Barcelona. ^bLaboratorio Hormonal. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

El síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de comienzo peripuberal, y afecta aproximadamente a un 3% de la población femenina¹. La asociación de ovarios poliquísticos, amenorrea, hirsutismo y obesidad fue descrita por Stein y Leventhal en 1935². Posteriormente, se observó que estas pacientes presentaban además anovulación crónica, hiperandrogenismo y, en algunos casos, aumento de las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante (LH), inversión del cociente LH hormona foliculoestimulante (FSH), y presencia ecográfica de ovarios poliquísticos.

Sin embargo, el SOPQ es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica; algunas pacientes presentan las manifestaciones clínicas típicas en ausencia de obesidad, alteraciones de las gonadotropinas o imágenes ecográficas típicas de poliquistosis ovárica³⁻⁵. En un intento de homogeneizar la definición de los SOPQ, la reunión de expertos del National Institutes of Health consensuó las tres características que se consideran esenciales para definir la entidad: *a*) existencia de trastornos menstruales (oligomenorrea o amenorrea); *b*) presencia de hiperandrogenismo clínico o biológico, y *c*) ausencia de otros trastornos endocrinos como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia y disfunción tiroidea⁶.

El exceso de producción de andrógenos en el SOPQ se acompaña, casi siempre, y aun en ausencia de obesidad, de hiperinsulinismo, resistencia a la insulina y un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por un aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol total, y el cociente de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL)/lipoproteínas de alta densidad (HDL)^{4,7}. La resistencia a la insulina y la dislipemia son dos de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁸⁻¹⁰, por lo que se ha sugerido que el SOPQ podría considerarse como una de las entidades metabólicas que componen el denominado síndrome metabólico o síndrome X, caracterizado por la asociación de dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina¹¹. El riesgo de

desarrollar de forma temprana diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular se encuentra incrementado en mujeres con SOPQ, fundamentalmente si presentan, además, obesidad, y está en relación directa con el grado de resistencia a la insulina¹²⁻¹⁴.

La naturaleza exacta de la relación entre hiperinsulinismo e hiperandrogenismo ha sido ampliamente debatida. Algunos autores han preconizado el papel etiológico de los andrógenos en la génesis de la resistencia a la insulina^{15,16}. Sin embargo, la reversión del hiperandrogenismo mediante la administración de estroprogestágenos o de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en mujeres con SOPQ no parece modificar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado e incluso las empeora^{17,19}. El tratamiento con antiandrógenos del tipo de la flutamida disminuye el grado de hirsutismo, el hiperandrogenismo y las concentraciones de triglicéridos y de colesterol unido a LDL (cLDL)²⁰⁻²². Sin embargo, esta terapéutica tiene efectos variables sobre la regularización de los ciclos menstruales, y tampoco disminuye el riesgo cardiovascular, ya que no modifica el hiperinsulinismo ni aumenta las concentraciones de colesterol unido a HDL (cHDL)²²⁻²⁴. Los resultados de esta serie de estudios parecen indicar, por tanto, que el hiperandrogenismo no es el factor etiológico principal en la génesis del hiperinsulinismo.

Estudios recientes parecen demostrar que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo y mantenimiento del hiperandrogenismo en el SOPQ, de forma independiente de la existencia de obesidad^{25,26}. La insulina y los factores de crecimiento semejantes a la insulina, como el *insulin-like growth factor 1* (IGF-I) aumentan *in vitro* la producción de andrógenos en las células tecaales del ovario y en las células reticulares del córtex suprarrenal^{27,28}. Del mismo modo, *in vivo*, se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de insulina estimula la actividad del citocromo P450c17, la enzima clave en la síntesis androgénica suprarrenal y ovárica^{29,30}. La insulina también modula la actividad de la IGF-I y de su proteína transportadora, la IGFBP1, e inhibe la síntesis hepática de la proteína transportadora de las hormonas sexuales, la *sex hormone-binding globulin* (SHBG)^{31,32}, determinando un aumento de las concentraciones plasmáticas de testosterona libre y, por tanto, biológicamente activa.

Estudios recientes han demostrado que la administración de agentes sensibilizadores de la insulina, como la metformina y la troglitazona, en mujeres con SOPQ, reduce los valores de insulina y la actividad del citocromo P450c17

Correspondencia: Dra. L. Ibáñez.
Sección de Endocrinología. Hospital Sant Joan de Déu.
Passeig de Sant Joan de Déu, 2.08950 Esplugues de Llobregat.
Barcelona.
Correo electrónico: libañez@hsjdbcn.org

Palabras clave: Síndrome del ovario poliquístico.
Sensibilizantes de la insulina.

Key words: Polycystic ovary syndrome. Insulin sensitizing agents.

ovárico y suprarrenal, disminuye las concentraciones de andrógenos circulantes y restablece la ciclicidad menstrual y la función ovulatoria^{18,33,34}. Estos cambios se observan incluso en ausencia de variaciones en el índice de masa corporal; sin embargo, en mujeres obesas, la efectividad de la metformina es mayor si el tratamiento se acompaña de una pérdida de peso.

La reducción de las cifras de insulina después de administrar metformina se asocia a una disminución de las concentraciones plasmáticas de *plasminogen activator inhibitor* tipo 1 (PAI-1)^{42,43}. El PAI-1 es el inhibidor fisiológico más potente que la fibrinólisis; las concentraciones plasmáticas elevadas de PAI-1 se asocian a hiperinsulinismo y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁴⁴.

Aunque la efectividad de ambos fármacos sobre las alteraciones endocrinometabólicas que caracterizan al SOPQ parece ser similar, sus potenciales efectos secundarios son muy distintos; por ejemplo, la toxicidad hepática de la troglitazona, perteneciente al grupo de las tiazolidinedionas, y comercializada sólo en Estados Unidos, ha motivado su retirada del mercado.

La metformina es un agente sensibilizante de la insulina que se utiliza, desde hace varias décadas, en el tratamiento de la diabetes tipo 2, incluso durante el embarazo. A pesar de ello, el mecanismo de acción de este fármaco no es del todo conocido. La metformina inhibe la producción de glucosa hepática y aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. El efecto antihiper glucémico de la metformina parece estar mediado por un efecto inhibidor sobre la producción de ácidos grasos libres¹⁹. *In vitro*, la metformina estimula la actividad tirosinasa de la subunidad β del receptor de insulina^{45,46}. Los efectos secundarios más comúnmente asociados a la terapéutica con metformina, en las ya numerosas series publicadas, son las alteraciones gastrointestinales, específicamente diarrea y dolor abdominal. Estas alteraciones son en general transitorias y pueden obviarse si el tratamiento se instaura de manera gradual. También existe el riesgo de desarrollar acidosis láctica; esta complicación suele observarse casi exclusivamente en individuos de edad avanzada y con insuficiencia renal, aunque de forma individual se ha observado en pacientes ancianos con función renal normal⁴⁷.

Recientemente, se ha descrito la efectividad de la metformina en el tratamiento del SOPQ en adolescentes con historia de pubarquia precoz (aparición del vello pubiano antes de los 8 años)^{48,49}. Estas pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollar hiperandrogenismo ovárico en la adolescencia, típicamente después de un intervalo libre de 3 años o más después de la menarquia⁵⁰. Durante el período que precede al desarrollo de hiperandrogenismo clínico existe ya una disfunción ovulatoria y una secreción exagerada de andrógenos ováricos^{51,52}, mientras que el hiperinsulinismo y la dislipemia son ya detectables antes del inicio de la pubertad, y persisten a lo largo de la misma^{53,54}. Las pacientes con mayor riesgo de desarrollar el cuadro clínico y biológico completo de SOPQ son aquellas que tuvieron un peso bajo al nacer⁵⁵; en estas adolescentes, se produce un incremento marcado del hiperinsulinismo inmediatamente después de la menarquia⁵⁶. El estudio de este subgrupo poblacional apoya la hipótesis de que el hiperinsulinismo puede desempeñar un papel importante en la génesis del SOPQ y del síndrome metabólico, y de que en muchos casos estas alteraciones son ya detectables antes de la adolescencia. Por consiguiente, el tratamiento con metformina durante el período que sigue a la finalización de la pubertad en adolescentes hiperinsuli-

némicas de riesgo podría atenuar o incluso prevenir el desarrollo de SOPQ⁵⁷.

Es evidente que antes de indicar el uso de la metformina (o de otro sensibilizante de la insulina) en el tratamiento del SOPQ, son necesarios ensayos clínicos prolongados con grupos numerosos de pacientes que establezcan la eficacia y tolerancia a largo plazo de este tipo de fármacos, fundamentalmente en adolescentes. Del mismo modo, el uso de agentes sensibilizantes de la insulina en el tratamiento de la infertilidad en mujeres con SOPQ sólo estará indicado si se demuestra, en estudios aleatorizados, que los efectos beneficiosos de estos agentes en la inducción de la ovulación son sostenidos y permiten incrementar significativamente el porcentaje de embarazos a término⁵⁸.

Finalmente, el uso de sensibilizantes de la insulina, ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2, precisan ensayos clínicos aleatorizados que apoyen la efectividad de estos fármacos en una nueva indicación, como es la asociación de hiperinsulinismo e hiperandrogenismo en la adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Ávila S, Escobar-Morreale H. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
- Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-902.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-353.
- Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 307-333.
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editores. *Polycystic ovary syndrome. Current Issues in endocrinology and metabolism*. Boston: Blackwell Scientific, 1992; 4.
- Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A et al. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 277-284.
- Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.
- Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality: a 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 107-113.
- De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
- 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.
- Cibula D, Cifková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of noninsulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785-789.
- Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-156.
- Polderman KH, Gooren LJJ, Asscheman H, Bakker A, Heine R. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 265-271.
- Diamond MP, Grainger D, Diamond MC, Sherwin RS, Defronzo RA. Effects of methyltestosterone on insulin secretion and sensitivity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4420-4425.
- Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of a desogestrel containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentra-

- tions in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3074-3077.
18. 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.
 19. Dale PO, Tanbo T, Djøseland O, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 132-136.
 20. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, La Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 99-102.
 21. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2699-2705.
 22. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism in non-obese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3251-3255.
 23. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM, Platanisiotis D, Kakkas N, Spina J et al. Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 525-531.
 24. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaoli B, Bagnoli A et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1304-1310.
 25. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-122.
 26. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
 27. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kristner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-910.
 28. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR, Buster PR, Buster JE, Hornsby PJ. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-1 in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids* 1997; 62: 258-265.
 29. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Evidence that hyperinsulinemia induces dysregulation of P450c17 activity and increases serum free testosterone in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-623.
 30. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E et al. Insulin infusion amplifies 17 α -hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20 lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 881-886.
 31. Suikkary AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Järvinen H, Karonen SL, Seppälä M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 266-272.
 32. Plymate SR, Hoop RC, Jones RE, Matej LA. Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. *Metabolism* 1990; 39: 967-970.
 33. Velázquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduced hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-654.
 34. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-623.
 35. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 α activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4075-4079.
 36. 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.
 37. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 985-989.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Velázquez EM, Mendoza SG, Wanf 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.
 43. 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.
 44. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
 45. Bailey CJ, Path MRC, Turner RC. Drug therapy. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
 46. Stith BJ, Woronoff K, Wiernsperger N. Stimulation of the intracellular portion of the human insulin receptor by the antidiabetic drug metformin. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 533-536.
 47. Bhargava A, Iqbal Z, Kathula S, Premanadan J. Metformin associated lactic acidosis (MALA) in a patient with normal renal function [resumen]. Proceedings of the 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society. Toronto, Canadá, 2000; 443.
 48. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche -normal variant of forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671-696.
 49. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3526-3530.
 50. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M et al. Postpubertal outcome in girls diagnose of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-1603.
 51. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Street ME, Carrascosa A. Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertil Steril* 1997; 67: 849-855.
 52. Ibáñez L, De Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691-2695.
 53. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decrease insulin-like growth factor binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2283-2288.
 54. Ibáñez L, Potau N, Chacón P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-1063.
 55. Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-3662.
 56. Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birth-weight effect. *J Clin Endocrinol Metab*. En prensa.
 57. Oberfield SE. Editorial: metabolic lessons from the study of young adolescents with polycystic ovary syndrome. Is insulin, indeed, the culprit? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3520-3525.
 58. Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril* 2000; 73: 1097-1098.