



Redaktion
 W. Janni, Ulm
 R. Kimmig, Essen
 N. Maass, Kiel

Philippos Edimiris · Rainer Kimmig · Angela Königer

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen (AöR), Essen, Deutschland

Bedeutung der Insulinresistenz beim polyzystischen Ovarsyndrom – prä- und postkonzeptionell

Die Insulinresistenz (IR) ist ein relevanter Faktor in der Pathogenese des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS) und scheint eine der Ursachen für die erhöhte Schwangerschaftskomplikationsrate bei PCOS und Übergewicht zu sein. Mögliche diagnostische und therapeutische Konsequenzen werden aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse derzeit kontrovers diskutiert.

Insulinresistenz

Die IR versteht sich als verminderte Insulinsensitivität des peripheren Gewebes, sodass zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase vermehrt Insulin mit konsekutiver Hyperinsulinämie [21] ausgeschüttet werden muss.

Die kostengünstigste und einfachste Methode zur Bestimmung einer IR ist der HOMA (Homeostasis Model Assessment)-Index, der sich aus Seruminsulin und -glukose im Anschluss an eine 12-stündige Nüchternperiode ermitteln lässt:

$$\frac{\text{Nücht.insul.}(\mu\text{U/ml}) \times \text{Nücht.blutz.}(\text{mg/dl})}{405}$$

Ein Cut-off-Wert für die Diagnose der IR wurde bisher nicht verbindlich definiert. Ein HOMA-Index von ≥ 2 wird als Hinweis auf eine IR angesehen [19].

Insulinresistenz beim PCOS

Frauen mit PCOS haben in 75–95 % eine IR [35], adipöse Frauen sind häufiger

betroffen als schlanke Frauen. Jedoch haben auch Normalgewichtige eine erhöhte Inzidenz für eine IR [9]. PCOS-Frauen mit Hyperandrogenämie weisen häufiger eine IR auf als PCOS-Frauen ohne Hyperandrogenämie [5].

Ursächlich für die IR ist u. a. eine genetisch bedingte intrinsische insulinunabhängige Serin-Phosphorylierung, welche die aktivierende insulinabhängige Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors hemmt [10].

» Intraovarielle Insulin-Hypersensitivität ist nicht immer durch den HOMA-IR messbar

Die IR und die Hyperinsulinämie nehmen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Hyperandrogenämie ein [11,3]. So führte Insulin in vitro zu einer verstärkten Androgenbiosynthese im Ovar durch Stimulation der Thekazellen. Dabei wirken Insulin und LH (luteinisierendes Hormon) synergistisch [3]. Außerdem führte die Hyperinsulinämie zu einer Verminderung des in der Leber synthetisierten Sexualhormon-bindenden Globulins und damit zu einer Erhöhung des freien Testosterons [29]. Die Effekte des Insulins werden dadurch verstärkt, dass eine mit der Hyperandrogenämie assoziierte verstärkte Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas vorliegt [12, 18]. Baillargeon und Nestler [3] stellten die Hypothese der „*intrinsischen intraovariellen Hypersensitivität der Insulin-Androgen-Interaktion*“ auf. Der therapeutische Einsatz von In-

sulinsensitizern führte in zahlreichen präklinischen und klinischen Studien mit PCOS-Patientinnen unabhängig vom Gewicht und Vorhandensein einer IR zu einer Abnahme der Androgene im Serum und zu einer Zunahme der Ovulationen [37]. Diese Daten geben einen wichtigen Hinweis auf die intraovarielle Hypersensitivität gegenüber Insulin, die nicht immer peripher durch Bestimmung des HOMA-IR messbar sein muss. Auch die Tatsache, dass nicht alle Frauen mit einer IR ein PCOS entwickeln, spricht für eine *PCOS-assoziierte hypersensible intraovarielle Androgen-Insulin-Interaktion* [3]. Die Hyperandrogenämie kann andererseits Mitverursacher der IR sein [8]. So führte eine antiandrogene Therapie mit Flutamid bei PCOS-Patientinnen zu einer Abnahme der IR [16].

Therapeutische Ansätze

Metformin ist das Mittel der Wahl zur Behandlung einer Hyperglykämie bei Diabetes mellitus Typ 2. Es wird als Insulinsensitizer bezeichnet, da es u. a. zu einer Aktivierung des Insulinrezeptors führt [13]. Durch die Verbesserung der Insulinsensitivität und die damit einhergehende Abnahme des Insulinspiegels wird die androgene Wirkung des Insulins an den Thekazellen des Ovars beim PCOS vermindert. Die LH-induzierte ovarielle Androgensynthese konnte nachgewiesenermaßen normalisiert werden [14, 30]. Metformin hat außerdem einen direkten inhibierenden Effekt auf die Androgenproduktion im Ovar [13].

Tab. 1 Verbesserung von PCOS-Symptomen unter 6-monatiger Metformin-Therapie [37]

	BMI < 25 kg/m ² (n = 44)		BMI 25–29,9 kg/m ² (n = 42)		BMI ≥ 30 kg/m ² (n = 102)	
	Baseline	Nach Therapie	Baseline	Nach Therapie	Baseline	Nach Therapie
BMI (kg/m ²)	22,0 ± 1,6	21,6 ± 1,6	26,8 ± 1,5	25,8 ± 2,3	38,1 ± 6,0	36,7 ± 8,9
HOMA-IR (μmol/l × mmol/l ²)	1,7 ± 1,0	1,2 ± 0,7	3,0 ± 1,7	2,0 ± 1,2	5,5 ± 3,4	3,7 ± 2,2
Normale Menstruationszyklen (%)	2,3	59,5	7,1	46,2	3,9	50
Akne (%)	31,8	11,6	53,7	22	42,2	27,8
Testosteron (nmol/l)	2,6 ± 0,9	1,8 ± 0,7	2,5 ± 0,9	1,9 ± 0,6	2,7 ± 0,9	2,1 ± 0,8

Eine klinische Studie an unserer Klinik zeigte 6 Monaten nach Metformin-Einnahme eine signifikante Senkung des BMI bei übergewichtigen PCOS-Patientinnen, eine signifikante Senkung des HOMA-IR-Index unabhängig vom BMI und einer vorhandenen IR, eine signifikante Verbesserung des Zyklusverhaltens, eine Verringerung von Akneläsionen und eine Senkung des Testosteronwertes (■ Tab. 1).

» Metformin wirkt direkt auf die Androgenproduktion im Ovar

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) empfehlen Metformin bei PCOS nur bei Vorliegen einer Glukosetoleranzstörung oder eines Diabetes mellitus Typ 2 [38].

Metformin in der Kinderwunschbehandlung

Zum Einsatz von Metformin in der Kinderwunschbehandlung gibt es widersprüchliche Daten.

Mittel der Wahl zur Ovulationsinduktion beim PCOS ist Clomifencitrat (CC). Legro et al. [25] publizierten eine kontrollierte randomisierte Studie mit 626 PCOS-Patientinnen (BMI 35 kg/m²). Verglichen wurde die Lebendgeburtenrate einer Ovulationsinduktion mit CC vs. Metformin (2000 mg/Tag) vs. der Kombination aus beidem [25]. Hierbei lag die Lebendgeburtenrate nach Ovula-

tionsinduktion mit CC und Metformin mit 26,8 % am höchsten, gefolgt von 22,5 % mit CC und 7,2 % mit Metformin. Eine weitere Studie [20] untersuchte denselben Sachverhalt an 171 PCOS-Patientinnen, jedoch mit einem BMI < 32 kg/m². Dabei gab es hinsichtlich der Lebendgeburtenrate keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit CC, Metformin (1500 mg täglich) oder der Kombination aus beiden. Eine Cochrane-Analyse demonstrierte eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Ovulations- und Schwangerschaftsrate für die Kombination aus CC und Metformin gegenüber einer Monotherapie mit CC oder Metformin, die Geburtenrate differierte jedoch nicht [36]. Die CC-assoziierte antiöstrogene und damit leicht abortive Wirkung am Endometrium könnte bei erhöhter Schwangerschaftsrate den fehlenden Einfluss auf die Lebendgeburtenrate erklären [42].

Aus diesen Gründen lassen sich aktuell keine abschließenden Schlüsse ziehen, ob PCOS-Patientinnen von einer ausschließlich präkonzeptionellen Hinzunahme von Metformin zu CC hinsichtlich der Lebendgeburtenrate profitieren [27].

Hinsichtlich einer Therapie mit Gonadotropinen nach dem Low-dose-step-up-Protokoll mit dem Ziel einer Monoovulation ist die Datenlage zur Metformin-Gabe eindeutiger. So zeigte eine Metaanalyse bei anovulatorischen insulinresistenten PCOS-Patientinnen eine Verminderung der benötigten FSH(Follikelstimulierendes Hormon)-Dosis und der Länge der Stimulation bis zum Erreichen

einer Monoovulation, wenn Metformin zusätzlich zu rekombinantem FSH verabreicht wurde. Die Ovulations- und Lebendgeburtenraten differierten nicht [7]. In einer neueren Metaanalyse aus 4 prospektiv randomisierten Studien wurde eine erhöhte Schwangerschaftsrate bei der Zugabe von Metformin zu rekombinantem FSH im Vergleich zur FSH-Monotherapie nachgewiesen [28].

In einer 2014 veröffentlichten Metaanalyse zum Einsatz von Metformin in Kombination mit Gonadotropinen bei künstlicher Befruchtung [39] waren unter Metformin im Vergleich zum Placebo die Schwangerschaftsraten höher und das Risiko für eine Überstimulation deutlich niedriger, ohne Einfluss auf die Lebendgeburtenrate.

Als Erklärung für die widersprüchlichen Daten zum Nutzen von Metformin in der Kinderwunschbehandlung sind mehrere Faktoren denkbar:

- Die gewichtsadaptierte Metformin-Gabe zeigte einer Veröffentlichung [37] zufolge eine Wirksamkeit unabhängig vom BMI, während in anderen Studien ohne gewichtsadaptierte Metformin-Dosierung schlanke Frauen mehr zu profitieren schienen [26]. Möglicherweise wurde die Dosierung für Metformin bei übergewichtigen und adipösen Frauen in einigen Studien zu gering gewählt?
- Die Prävalenz der IR ist in den verschiedenen Kollektiven unterschiedlich und wurde nicht immer ermittelt. Dabei stellt sich die Frage, ob Metformin auch ohne den Nachweis einer peripheren IR einen in den Studien abbildbaren Effekt hatte. Die bessere Wirksamkeit von Metformin in Kombination mit dem rekombinantem FSH im Vergleich zur Kombination mit CC könnte z. B. darin begründet sein, dass Patientinnen, die nach Clomifen-Versagen rekombinantes FSH erhalten, meist ein schwereres PCOS mit einer ausgeprägteren IR haben [4].

In der im Juli 2015 veröffentlichten Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) und der Deutschen

Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) zum präkonzeptionellen Einsatz von Metformin wird neben einem Entscheidungspfad für verschiedene PCOS-Patientinnen (mit und ohne Adipositas; mit und ohne IR) auch die simultane Anwendung von Metformin und einer ovariellen Stimulation sowie der *Einsatz von Metformin bei allen PCOS-Patientinnen (mit und ohne IR)* als Option erwähnt [34]. Bei einer künstlichen Befruchtung wird eine additive Metformin-Gabe zur Reduktion des OHSS („ovarian hyperstimulation syndrome“)-Risikos empfohlen.

Insulinresistenz und PCOS in der Schwangerschaft

Schwangere Frauen mit PCOS sind einem deutlich erhöhten Risiko für Gestationsdiabetes, Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und Aborten ausgesetzt [32].

Eine 2013 publizierte Metaanalyse von Qin et al. [33] hat das geburtshilfliche Outcome von 4982 PCOS-Patientinnen im Vergleich zu 119.692 Kontrollpatientinnen untersucht (■ Tab. 2).

Ursächlich werden neben Übergewicht insbesondere die IR diskutiert [15]. Im 2. und 3. Trimenon tritt zur ausreichenden metabolischen Versorgung des Feten physiologischerweise eine zunehmende IR auf. Die Insulinsensitivität nimmt um ca. 50 % ab, während die glukosegetriggerte maternale Insulinausschüttung um 200–300 % ansteigt [17].

Frauen, die eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, eine Präeklampsie oder einen Gestationsdiabetes entwickeln, haben jedoch eine deutlich ausgeprägtere und häufig bereits präkonzeptionell existente IR [1, 2, 41].

Metformin als therapeutisch-präventive Option in der Schwangerschaft bei PCOS-Patientinnen?

Metformin wurde zunehmend Bestandteil von Untersuchungen mit der Frage der Verbesserung des Schwangerschaftsoutcomes. Mittlerweile ist bekannt, dass eine orale Therapie mit

Gynäkologe DOI 10.1007/s00129-015-3788-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

P. Edimiris · R. Kimmig · A. Königer

Bedeutung der Insulinresistenz beim polyzystischen Ovarsyndrom – prä- und postkonzeptionell

Zusammenfassung

Die Insulinresistenz (IR) stellt einen bedeutenden Faktor in der Pathogenese des PCOS dar. Sie scheint Mitverursacher der erhöhten Komplikationsraten in der Schwangerschaft zu sein. Der differenzierte Einsatz des Insulinsensitizers Metformin zur Ovulationsinduktion wird durch die Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) empfohlen. Eine Therapie in der Schwangerschaft zur Verbesserung des geburtshilflichen Outcomes

bei Risikopatientinnen wird den aktuellen Leitlinien aufgrund fehlender Evidenzlage nicht empfohlen, erscheint jedoch unter kritischem Studium der verfügbaren Literatur vielversprechend.

Schlüsselwörter

Glukosetoleranz · Gestationsdiabetes · Hyperglykämie · Androgene · Perinatale Versorgung

Significance of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome—pre- and postconception

Abstract

Insulin resistance and compensatory hyperinsulinaemia are key factors in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Moreover it is associated with increased complication rates during pregnancy. The German Society of Obstetrics and Gynecology recommends the differentiated use of the insulin-sensitizer metformin for ovulation induction in PCOS. Current guidelines do not recommend its use in pregnancy to improve

pregnancy outcome, since randomized controlled trials are lacking; however, a critical view of the available literature shows the use of metformin to be also promising during pregnancy.

Keywords

Glucose tolerance · Gestational diabetes · Hyperglycemia · Androgens · Perinatal care

Metformin kein erhöhtes teratogenes Risiko in sich birgt [6]. Die Plazentagängigkeit ist hoch, kindliche Nachteile wurden bisher jedoch nicht beobachtet. Eine eingeschränkte intestinale Vitamin-B₁₂-Resorption wurde beschrieben.

Die vorhandenen Studien ergaben jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens von Metformin in der Schwangerschaft:

In einer prospektiven Kohortenstudie [22] zeigte sich eine signifikante Senkung des Auftretens eines Gestationsdiabetes in einem Kollektiv von 200 PCOS-Patientinnen, die Metformin in der gesamten Schwangerschaft und präkonzeptionell einnahmen, im Vergleich zu 160 Frauen, die Metformin ab Konzeption absetzten (Odds Ratio, OR, 0,17, 95 %-Konfidenzintervall, KI, 0,07–0,37). Gleichzeitig zeigte sich eine Senkung der Inzidenz einer Präeklampsie (OR 0,35; 95 %-KI

0,13–0,94) bei Metformin-Einnahme bis zur Geburt.

In einem prospektiven Kohortensetting wurde die Wirkung von Metformin auf das Abortrisiko an 200 PCOS-Patientinnen untersucht [23]. Dabei erhielten alle Patientinnen im Rahmen einer assistierten Reproduktion bereits präkonzeptionell Metformin. Das Kontrollkollektiv setzte dieses ab Konzeption oder in der frühen Schwangerschaft ab. Das andere Kollektiv nahm Metformin bis zur Geburt ein. Die Rate der Frühaborte betrug 11,6 % im Metformin- und 36,3 % im Kontrollkollektiv.

Im Jahr 2010 wurde eine multizentrische, randomisierte doppelblinde Studie zum Einfluss von Metformin (2000 mg täglich) auf das Schwangerschaftsoutcome bei 257 PCOS-Patientinnen veröffentlicht. Die Studie ergab keine Risikoreduktion für Präeklampsie, Gestations-

Tab. 2 Metaanalyse zum geburtshilflichen Outcome bei PCOS [33]

	Anzahl der Studien	PCOS (n)	Kontrolle (n)	OR	95%-KI
Gestationsdiabetes	21	4841	1.196.705	2,81	1.99–3.98
Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie	14	991	2682	3,07	1.81–5.18
Präeklampsie	15	4564	1.194.098	3,28	2.06–5.22
Frühgeburtlichkeit	14	9719	192.866	1,34	0.56–3.23

OR Odds Ratio; KI Konfidenzintervall; PCOS polyzystisches Ovarsyndrom.

diabetes und Frühgeburtlichkeit [40]. Es zeigte sich lediglich eine geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft.

» **Metformin scheint in einem Risikokollektiv in der Schwangerschaft von Nutzen zu sein**

Die Studie wies jedoch methodische Mängel auf, welche die Ergebnisse relativieren: Es handelte sich um PCOS-Patientinnen, die zu etwa 30 % bereits präkonzeptionell Metformin eingenommen hatten. Die IR wurde nicht bestimmt. Die Randomisierung erfolgte zwischen der 5. und 12. Schwangerschaftswoche (SSW), sodass die Patientinnen vor Randomisierung in beiden Kollektiven in diesem Zeitraum noch Metformin einnahmen bzw. Metformin teilweise erst im 2. Trimenon begonnen wurde. Hinzu kommt eine Definition des Gestationsdiabetes ab einem Nüchternblutzuckerwert von > 126 mg/dl. Diese Definition unterscheidet sich wesentlich von den in den aktuellen Leitlinien angegebenen Definitionen und den ihnen zugrundeliegenden großen und bedeutsamen Studien, wie der ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women)- und der Mild-GDM (Gestational Diabetes Mellitus)-Studie.

Zusammenfassend zeigten zahlreiche nichtrandomisierte Studien einen deutlichen Benefit von Metformin in der Schwangerschaft bei PCOS-Patientinnen im Sinne einer Risikoreduktion eines Gestationsdiabetes, Frühgeburtlichkeit und einer Präeklampsie, während die wenigen und methodisch kritikwürdigen randomisierten Studien dies, bis auf die Frühgeburtlichkeit, nicht belegen konnten [43].

In der von DGGG, DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) und DGGEF (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin) veröffentlichten Stellungnahme zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei PCOS wird Metformin in der Schwangerschaft aufgrund fehlender Evidenz durch prospektive, randomisierte Studien nicht empfohlen. Detaillierte Empfehlungen zur Beratung von Patientinnen, die eine Metformin-Einnahme in der Schwangerschaft fortführen möchten, werden ausgesprochen.

In unserer Klinik erhalten aktuell alle Frauen mit PCOS auch ohne Nachweis einer IR während der Stimulationsbehandlung Metformin additiv zu CC oder FSH. Rationale ist die Theorie der hypersensiblen intraovariellen Androgen-Insulin-Interaktion. Außerdem wird im Off-label-Use bei insulinresistenten PCOS-Patientinnen mit habituellen Aborten Metformin in der Schwangerschaft bis zur 12. SSW angewendet. Bei ausgeprägter Adipositas oder anderen Risikofaktoren (z. B. rezidivierende Spätaborte/extreme Frühgeburtlichkeit in der Vorgeschichte) setzen wir Metformin bis zur 35. SSW fort. Alle Patientinnen werden intensiv aufgeklärt und die Therapie wird nach „informed consent“ mit sehr gutem klinischem Erfolg und hervorragender Patientencompliance durchgeführt.

Da die Vitamin-B₁₂-Resorption unter Metformin eingeschränkt sein kann und dies ein wichtiger Kofaktor des Folsäurestoffwechsels ist [31], empfehlen wir die höherdosierte Folsäuredosierung (5 mg) in Kombination mit Vitamin B₁₂ in der Schwangerschaft.

Die aktuelle Forschung konzentriert sich auch auf Surrogatparameter einer IR, um die Detektion von Risikopatientinnen zu vereinfachen.

In unserer eigenen Arbeitsgruppe konnten wir bereits einen vielversprechenden, mit der IR korrelierenden Faktor für oxidativen Stress bei PCOS-Patientinnen identifizieren, das Vitamin-E-bindende Afamin [24].

Fazit für die Praxis

- Alle Patientinnen mit PCOS sollten einen 75 g OGTT (oraler Glukose-toleranztest) mit Bestimmung des HOMA-Indexes erhalten.
- Präkonzeptionell verbessert Metformin die Parameter des PCOS unabhängig von einer nachweisbaren Insulinresistenz, reduziert die erforderliche Menge an FSH in der Low-dose-Stimulation und erhöht einzelnen Studien gemäß die Schwangerschaftsrate (Off-Label-Use).
- Postkonzeptionell scheinen Risikopatientinnen (habituelle Aborte, metabolisches Syndrom) von Metformin in der Schwangerschaft zu profitieren (Off-Label-Use). Bei Einsatz von Metformin in der Schwangerschaft sollte die Patientin über die Evidenzlage aufgeklärt und einem Vitamin-B₁₂-Mangel vorgebeugt werden.

Korrespondenzadresse



P. Edimiris
 Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen (AÖR)
 Hufelandstraße 55, 40223 Essen, Deutschland
 Philippos.Edimiris@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Edimiris, R. Kimmig und A. Köninger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abhari FR et al (2014) Estimating rate of insulin resistance in patients with preeclampsia using HOMA-IR index and comparison with nonpreeclampsia pregnant women. *Biomed Res Int*. Article ID 140851, 6 pages. doi:10.1155/2014/140851
2. Anim-Nyame N et al (2015) Relationship between insulin resistance and tissue blood flow in preeclampsia. *J Hypertens* 33(5):1057–1063
3. Baillargeon JP, Nestler JE (2006) Commentary: Polycystic Ovary Syndrome: A syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab* 91(1):22–24
4. Balen A (1998) Endocrine methods of ovulation induction. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 12(4):521–539
5. Barber TM et al (2007) Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 66(4):513–517
6. Cassina M et al (2014) First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reproduction Update* 20(5):656–669
7. Costello MF, Chapman M, Conway U (2006) A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction* 21(6):1387–1399
8. Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A (2012) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 33(6):981–1030
9. Dunaif A et al (1987) Characterization of groups of Hyperandrogenic women with Acanthosis Nigricans, impaired glucose tolerance, and/or Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol & Metab* 65(3):499–507
10. Dunaif A (1997) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18(6):774–800
11. Dunaif A et al (1989) Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 38(9):1165–1174
12. Dunaif A, Finegood DT (1996) Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 81(3):942–947
13. Dunn CJ, Peters DH (1995) Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 49(5):721–749
14. Ehrmann DA et al (1997) Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):524–530
15. Fauser BCJM et al (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reproduction* 27(1):14–24
16. Gambineri A et al (2006) Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91(10):3970–3980
17. Hodson K et al (2013) Mechanism of insulin resistance in normal pregnancy. *Horm Metab Res* 45(8):567–571
18. Holte J et al (1994) Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 78(5):1052–1058
19. Jensterle M et al (2008) Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet* 102(2):137–140
20. Johnson NP et al (2010) PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with polycystic ovary syndrome evaluating Metformin for infertility with Clomiphene. *Hum Reproduction* 25(7):1675–1683
21. Kahn CR, White MF (1988) The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J Clin Invest* 82(4):1151–1156
22. Khattab S et al (2011) Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 27(10):789–793
23. Khattab S et al (2006) Metformin reduces abortion in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol* 22(12):680–684
24. Köninger A et al (2014) Serum concentrations of afamin are elevated in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect* 3(3):120–126
25. Legro RS et al (2007) Clomiphene, Metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356(6):551–566
26. Maciel GAR et al (2004) Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 81(2):355–360
27. Misso ML et al (2013) Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reproduction Update* 19(1):2–11
28. Moll E, van der Veen F, van Wely M (2007) The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reproduction Update* 13(6):527–537
29. Nestler JE et al (1991) A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72(1):83–89
30. Nestler JE, Jakubowicz DJ (1996) Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 335(9):617–623
31. Niafar M et al (2015) The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med* 10(1):93–102
32. Palomba S et al (2015) Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction Update* 21(5):575–592
33. Qin JZ et al (2013) Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *RB&E* 11:56
34. Schäfer-Graf et al (2015) Stellungnahme zum Einsatz von Metformin vor und während der Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS und Kinderwunsch. Aktuelle Stellungnahmen: Dggg : (<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/aktuelle-stellungnahmen/>). Zugegriffen am: 21.08.2015
35. Stepto NK et al (2013) Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod* 28(3):777–784
36. Tang T et al (2010) Insulin-sensitising drugs (Metformin, Rosiglitazone, Pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD003053
37. Tan S et al (2007) Metformin improves Polycystic Ovary Syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 157(5):669–676
38. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2008) Consensus on infertility treatment related to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility Steril* 89(3):505–522
39. Tso LO et al (2014) Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD006105
40. Vanky E et al (2010) Metformin versus placebo from first trimester to delivery in Polycystic Ovary Syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(12):E448–E455
41. de Wilde MA et al (2015) Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes. *Hum Reprod* 30(6):1447–1453
42. Wu CH (1997) Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment. *Early Pregnancy: Biol Med* 3(4):301–305
43. Zhuo Z, Wang A, Yu H (2014) Effect of Metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. Article ID 381231, 13 pages. doi:10.1155/2014/381231