

Confronto tra clomifene citrato e metformina nell'induzione di cicli ovulatori in donne infertili non obese con sindrome dell'ovaio policistico

V. SANTONOCITO¹, V. RAPISARDA¹, SRM. ABRUZZO¹, R. POLLICINO¹, L. COCO¹, G. ZARBO²

RIASSUNTO: Confronto tra clomifene citrato e metformina nell'induzione di cicli ovulatori in donne infertili non obese con sindrome dell'ovaio policistico.

V. SANTONOCITO, V. RAPISARDA, SRM. ABRUZZO, R. POLLICINO, L. COCO, G. ZARBO

Presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Catania dal gennaio 2007 a gennaio 2009 sono state arruolate 36 donne con micropolicistici ovarica infertili e anovulatorie, di età compresa tra i 21 e i 35 anni (età media 28.8 ± 4.3), al fine di valutare l'efficacia della somministrazione di citrato di clomifene e di metformina cloridrato nell'induzione dell'ovulazione. Le pazienti sono state divise in maniera randomizzata in due gruppi. Un primo gruppo, composto da 19 pazienti, è stato trattato con clomifene citrato per 5 giorni, dal 5° al 9° giorno del ciclo, alla dose di 50 mg/die nel primo ciclo e con dosi fino a 150 mg/die nei cicli successivi in caso di mancata risposta al trattamento.

Il secondo gruppo, composto da 17 pazienti è stato trattato con metformina cloridrato alla dose di 500 mg/2 volte al giorno fino ad arrivare a dosi di 850 mg/2 volte al giorno. Per entrambi i gruppi sono stati effettuati fino a 6 cicli di trattamento. Le percentuali di ovulazione sono state statisticamente simili nei due gruppi: 67% in quello trattato con clomifene e 63.5% in quello in terapia con metformina. Dopo 6 mesi di trattamento, la percentuale di gravidanze è stata più alta tra le donne in terapia con metformina (62.5%) rispetto a quelle trattate con clomifene (33.3%). La percentuale di aborti è stata più alta nel gruppo in terapia con clomifene (33.3% contro il 10%). La percentuale di nati vivi è stata del 66.6% e del 90% rispettivamente.

SUMMARY: Comparison between Clomiphene citrate and Metformin for induction of ovulatory cycles in infertile nonobese women with Polycystic Ovary Syndrome.

V. SANTONOCITO, V. RAPISARDA, SRM. ABRUZZO, R. POLLICINO, L. COCO, G. ZARBO

Between January 2007 and January 2009 at the Obstetric and Gynecologic Clinic of Catania University, 36 infertile anovulatory women with micropolycystic ovaries, aged between 21 and 35 years (mean age 28.8 ± 4.3), were enrolled with the aim to evaluate the efficacy of clomiphene and metformin administration for ovulation induction. The patients were randomly divided into two groups. One group of 19 patients was treated with clomiphene citrate for 5 days at a dose of 50 mg/day in the first cycle and increased to 150 mg/day in subsequent cycles if ovulation was not achieved.

The second group of 17 patients was treated with a starting dose of metformin of 500 mg twice daily, that was gradually increased to target dose of 850 mg/two times daily. Six cycles of treatment were made up for both groups. The ovulation rates were statistically similar in both groups: 67% in clomiphene group and 63.5% in metformin group. After 6 months of treatment, the pregnancy rate was higher among women treated with metformin (62.5%) than in those treated with clomiphene (33.3%). The miscarriage rate was higher in clomiphene group (33.3% versus 10%). The rate of live births was 66.6% and 90%, respectively.

KEY WORDS: PCOS - Clomifene - Metformina - Anovulazione - Infertilità.
PCOS - Clomiphene - Metformin - Anovulation - Infertility.

Premessa

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, *Polycystic Ovary Syndrome*) è una delle più comuni endocrinopatie che coinvolgono la sfera riproduttiva, interessando il 5-10% della popolazione femminile in età

Università degli Studi di Catania
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele di Catania
Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Scienze Radiologiche
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia
(Direttore: G. Zarbo)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

fertile (1). La diagnosi risulta complicata dal fatto che la sindrome presenta un quadro clinico eterogeneo rappresentato da oligo-amenorrea, irsutismo, acne, infertilità, sovrappeso, ovaie policistiche, anomalie ormonali (elevati livelli di LH e bassi livelli di FSH nella prima fase del ciclo, elevati livelli di androgeni). Molte donne con PCOS mostrano inoltre un profilo metabolico alterato che si traduce in un significativo rischio di sviluppo di diabete mellito di tipo II e di malattie cardiovascolari.

Diversi sono stati i criteri proposti per la diagnosi di questa sindrome, finché nel 2003 a Rotterdam durante una conferenza organizzata dall'*American Society of Reproductive Medicine* e dall'*European Society of Human Reproduction and Embryology* si propose di considerare la diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico in presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche (2):

- oligo-anovulazione;
- segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo;
- ovaie policistiche ed esclusione di altri disordini endocrini come iperplasia congenita surrenalica, iperprolattinemia, disfunzioni tiroidee, tumori secernenti androgeni o iperandrogenismo farmaco indotto.

La terapia medica della sindrome dell'ovaio policistico si avvale di farmaci ovarostatici (estro-progestinici), antiandrogeni (ciproterone acetato, spironolattone, flutamide, finasteride), induttori dell'ovulazione (clomifene e gonadotropine). Il tipo di farmaco deve essere scelto in relazione al singolo caso clinico, alla gravità della PCOS e del grado di irsutismo e/o iperandrogenismo ed all'eventuale desiderio di gravidanza.

Diversi sono gli approcci proposti nel trattamento dell'infertilità legata ad anovulazione (3). Uno dei primi composti utilizzati è stato il clomifene citrato (4). Questo composto, nonostante sia stato introdotto nella pratica clinica negli anni '60, continua ad essere considerato da molti ginecologi ed endocrinologi uno dei farmaci di prima scelta nel trattamento dell'infertilità anovulatoria.

Il clomifene agisce a livello ipofisario in modo competitivo sui recettori per gli estrogeni bloccandoli e inducendo una produzione endogena di FSH da parte dell'ipofisi stessa, con riequilibrio del rapporto tra LH/FSH e conseguente maturazione di follicoli. Si creano così i presupposti per il verificarsi dell'ovulazione.

I dati della letteratura sul trattamento con clomifene in donne infertili da sindrome dell'ovaio policistico evidenziano che la percentuale di ovulazione è del 60-85% (5) e la percentuale di gravidanze del 30-40% (5).

Diversi Autori hanno provato l'efficacia della

metformina cloridrato, nell'indurre cicli ovulatori in pazienti con PCOS (6-13).

La metformina è un composto utilizzato normalmente nel trattamento del diabete non insulino dipendente che agisce sia riducendo la gluconeogenesi sia incrementando il consumo periferico di glucosio in presenza di insulina endogena.

È stato dimostrato che in pazienti con PCOS la metformina riduce i livelli plasmatici di LH, i livelli di androgeni ovarici e l'insulinemia migliorando così il profilo metabolico di queste pazienti (3).

Uno studio di Clark (15) e coll. ha mostrato l'effetto della perdita di peso e dell'attività fisica in donne con infertilità legata ad anovulazione, BMI > 30 kg/m² e resistenza al clomifene. La perdita di peso aveva un significativo effetto sulla funzione endocrina, l'ovulazione e la successiva gravidanza (3-15, 16). Una perdita pari al 5-10% del peso iniziale comporta una riduzione di circa il 30% del grasso viscerale che spesso è sufficiente a ristabilire l'ovulazione. È stato anche dimostrato che i trattamenti di induzione dell'ovulazione appaiono meno efficaci per BMI superiori a 28-30 kg/m² e che esiste una relazione tra obesità e percentuale di aborti (9).

Obiettivo di questo studio è quello di mettere a confronto metformina e clomifene, al fine di valutare la loro efficacia nell'indurre cicli ovulatori e nel favorire l'insorgenza della gravidanza in donne infertili con sindrome dell'ovaio policistico.

Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in un periodo compreso tra gennaio 2007 e gennaio 2009 su 36 donne infertili, di età compresa tra i 21 e i 35 anni.

I criteri di inclusione comprendevano:

- a) diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico formulata in base alla presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche: oligoanovulazione (assenza di follicoli di dimensioni >10 mm e livelli sierici di progesterone < 3 ng/ml), segni di iperandrogenismo (irsutismo, acne, alopecia androgenica, ipertrofia clitoridea, elevati livelli sierici di progesterone libero); riscontro ecografico di ovaie policistiche;
- b) età compresa tra i 20 e i 35 anni;
- c) indice di massa corporea inferiore a 30 kg/m²;
- d) storia di infertilità da almeno 18 mesi.

I criteri di esclusione erano invece rappresentati da:

- a) età inferiore a 20 e superiore a 35 anni;
- b) indice di massa corporea (BMI) superiore a 30 kg/m²;
- c) mancata pervietà tubarica bilaterale riscontrata mediante isterosalpingografia;

- d) endometriosi;
- e) riscontro all'esame del liquido seminale del partner di azospermia o di grave oligoteratozoospermia;
- f) pregresse neoplasie ovariche o surrenaliche androgeno secernenti;
- g) iperplasia congenita corticosurrenalica;
- h) iperprolattinemia;
- i) disfunzioni tiroidee;
- j) disturbi metabolici come l'intolleranza ai carboidrati;
- k) patologie cardiovascolari e/o renali;
- l) anamnesi positiva per uso di glucocorticoidi, antiandrogeni, contraccettivi orali, antidiabetici, farmaci induttori dell'ovulazione da meno di sei mesi.

Cambiamenti dello stile di vita, come dieta ed esercizio fisico, sono stati considerati come fattori di interferenza, per cui non sono state reclutate nello studio tutte le donne che intendevano iniziare una dieta e non sono stati considerati i risultati ottenuti dal trattamento di soggetti che avevano perso più del 5% del peso iniziale durante i cicli di trattamento.

Per ciascuna donna sono stati valutati: il peso, l'altezza, l'indice di massa corporea (rapporto tra peso misurato in kg e il quadrato dell'altezza misurata in metri), la circonferenza addominale.

Tutte le donne all'ingresso nello studio sono state sottoposte a prelievi ematici al fine di valutare: i livelli di FSH, LH, E₂, 17-OH progesterone, testosterone, *sex hormone binding globulin* (SHBG), TSH, le frazioni libere degli ormoni tiroidei (fT₃, fT₄), prolattina, DHEAS, il profilo lipidico, insulinemia e glicemia.

I livelli di glucosio e di insulina sono stati rilevati a digiuno e dopo 2 ore dalla somministrazione per via orale di 75 g di glucosio. In accordo con i criteri dell'OMS (17) è stata fatta diagnosi di alterata tolleranza al glucosio in presenza di livelli di glucosio nel sangue compresi tra 110 e 126 mg/dl a digiuno e >140 fino a 199 mg/dl dopo carico di glucosio.

Per valutare l'irsutismo è stato usato lo score di Ferriman-Gallwey (18): veniva considerato significativo uno score ≥ 8 .

Tutte le pazienti sono state sottoposte ad ecografia con sonda endovaginale. La diagnosi ecografica di PCOS era basata sulla presenza di 10 o più follicoli di diametro compreso tra i 2 e i 9 mm presenti in una o in entrambe le ovaie.

Le pazienti sono state divise in maniera randomizzata in due gruppi. Un primo gruppo, composto da 19 pazienti, è stato trattato con clomifene citrato a partire dal quinto giorno di flusso mestruale progesterone indotto, per 5 giorni e alla dose di 50 mg/die nel primo ciclo; in caso di mancata risposta al trattamento le dosi venivano aumentate nei cicli successivi fino a 150 mg/die.

Il secondo gruppo, composto da 17 pazienti, è stato trattato con metformina cloridrato partendo da una dose di 500 mg due volte al giorno fino ad arrivare a dosi di 850 mg/due volte al giorno. Per entrambi i gruppi si sono effettuati fino a 6 cicli di trattamento.

A partire dal settimo giorno dall'inizio del trattamento le pazienti venivano sottoposte ad ecografie transvaginali seriate per misurare il diametro dei follicoli e la risposta endometriale. L'esame ecografico veniva ripetuto ogni due giorni fino a che il diametro follicolare raggiungeva i 15 mm, dopo di che le misurazioni venivano eseguite giornalmente.

Nel momento in cui i follicoli raggiungevano una dimensione preovulatoria (diametro superiore ai 18 mm) veniva somministrata gonadotropina corionica (2.000 UI).

Al fine di ottenere una gravidanza, alla coppia veniva consigliato di avere rapporti mirati dopo 36 ore dalla somministrazione di hCG.

Al 22-24° giorno del ciclo veniva poi dosato il progesterone ed eseguita una ecografia: valori plasmatici di progesterone superiori a 10 ng/ml e la scomparsa del follicolo erano indicativi dell'avvenuta ovulazione.

Ad ogni ciclo le donne che non avevano avuto l'ovulazione ricevevano un'ulteriore dose di 10 mg di progesterone al fine di provocare un sanguinamento simile a quello mestruale ed iniziare un nuovo ciclo di trattamento.

Per ciascun gruppo di studio sono state calcolate: la percentuale dei cicli ovulatori sul totale dei cicli, la percentuale di gravidanze, di aborti e di nati vivi.

Risultati

Delle 36 donne reclutate inizialmente nello studio, 1 donna del primo gruppo e 1 del secondo gruppo sono state escluse in quanto avevano subito un calo del peso corporeo superiore al 5% di quello misurato al loro ingresso nello studio. I risultati di questo studio sono stati quindi ottenuti da 34 pazienti: 18 donne trattate con clomifene citrato e 16 donne trattate con metformina cloridrato (Tab. 1), per un totale di 88 e 74 cicli osservati, rispettivamente.

La Tabella 2 mostra la percentuale di cicli ovulatori e di gravidanze nei due gruppi per ogni mese di trattamento. Dai risultati si evince una tendenza all'incremento delle percentuali di cicli ovulatori con il procedere del trattamento nel gruppo in terapia con metformina, mentre nel gruppo trattato con clomifene sembra esserci un trend opposto.

Per entrambi i gruppi è stata calcolata la percentuale cumulativa di ovulazione intesa come il rapporto tra il numero dei cicli ovulatori osservati e il numero dei cicli studiati nell'arco dei sei mesi. Le percentuali

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO.

	Gruppo trattato con clomifene	Gruppo trattato con metformina
Età media (anni)	27,4±2,7	28,1±2,5
BMI (kg/m ²)	27,1±2,9	26,8±2,7
Durata dell'infertilità (mesi)	20,2±4,1	19,6±4,5
Punteggio di Ferriman-Gallwey	15,9±3,6	16,7±3,3
FSH (mUI/ml)	7,8±2,1	8,2±1,9
LH (mUI/ml)	18,5±4,7	18,9±4,9
Testosterone (ng/ml)	1,1±0,3	1,0±0,3

sono state statisticamente simili nei due gruppi: 67% (59/88) nelle donne trattate con clomifene e 63.5% (47/74) in quelle in terapia con metformina.

Dopo 6 mesi di trattamento, avevano ottenuto la gravidanza 6 delle 18 donne (33.3%) alle quali era stato somministrato clomifene e 10 delle 16 donne (62.5%) trattate con metformina, mentre 5 pazienti (27.8%) del primo gruppo e 1 (6.25%) del secondo gruppo erano ancora oligomenorriche. Inoltre 7 (38.9%) delle donne sottoposte a terapia con clomifene citrato e 5 (31.25%) di quelle trattate con metfor-

mina hanno avuto cicli ovulatori ma non hanno concepito (Tab. 3).

Le pazienti che avevano concepito sono state seguite fino alla fine della gravidanza. La percentuale di aborti è stata del 33.3% (2/6) nel gruppo trattato con clomifene (in accordo con i dati della letteratura) e del 10% (1/10) in quello trattato con metformina. La percentuale di nati vivi è stata del 66.6% (4/6) (3 parti spontanei e 1 taglio cesareo) e del 90% (9/10) (6 parti spontanei e 3 tagli cesarei), rispettivamente, nel primo e nel secondo gruppo.

Nessuna delle pazienti dei due gruppi ha riportato effetti collaterali gravi relativi al trattamento con i due farmaci.

Discussione

Dai risultati del nostro studio si evince che la somministrazione di clomifene in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico è associata ad alte percentuali di ovulazione (67%), anche se alla fine dei sei cicli di trattamento il 27.8% delle donne presentava ancora cicli anovulatori e il 38.9% aveva ovulato ma non concepito. La percentuale delle donne che nel corso dello studio hanno ottenuto la gravidanza è stata solo del 33.3%.

TABELLA 2 - PERCENTUALI DI OVULAZIONE E GRAVIDANZE IN DONNE CON SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO INFERTILI E NON OBESE TRATTATE CON CLOMIFENE CITRATO O CON METFORMINA CLORIDRATO.

Cicli di trattamento	Gruppo trattato con clomifene citrato		Gruppo trattato con metformina cloridrato	
	N° cicli ovulatori / N° cicli (%)	N° gravidanze / N° cicli (%)	N° cicli ovulatori / N° cicli (%)	N° gravidanze / N° cicli (%)
1	14/18 (77,8%)	2/18 (11,1%)	7/16 (43,7%)	1/16 (6,3%)
2	12/16 (75,0%)	1/16 (6,3%)	9/15 (60%)	1/15 (6,7%)
3	10/15 (66,7%)	1/15 (6,7%)	9/14 (64,3%)	1/14 (7,1%)
4	8/14 (64,2%)	1/14 (7,1%)	8/12 (66,7%)	2/12 (16,7%)
5	8/13 (53,8%)	1/13 (7,7%)	8/10 (80%)	3/10 (30%)
6	7/12 (58,3%)	0/12 (0,0%)	6/7 (85,7%)	2/7 (28,6%)

TABELLA 3 - PERCENTUALI DI RESISTENZA AL TRATTAMENTO, DI GRAVIDANZA, DI DONNE CICLI OVULATORI NON GRAVIDE, DI ABORTO E DI NATI VIVI DOPO SEI CICLI DI TRATTAMENTO CON CLOMIFENE CITRATO O CON METFORMINA CLORIDRATO.

	Gruppo trattato con clomifene citrato	Gruppo trattato con metformina cloridrato
Donne resistenti al trattamento	5/18 (27,8%)	1/16 (6,25%)
Donne con cicli ovulatori non gravide	7/18 (38,9%)	5/16 (31,25%)
Gravidanze	6/18 (33,3%)	10/16 (62,5%)
Aborti	2/6 (33,3%)	1/10 (10%)
Nati vivi	4/6 (66,6%)	9/10 (90%)

Ciò è probabilmente imputabile agli effetti antiestrogenici del clomifene a livello dell'endometrio [riduzione dello spessore (21, 23) o della densità ghiandolare (24)], sul muco cervicale, sul flusso delle arterie uterine, sulla crescita e sulla maturazione dei follicoli (19-22).

I nostri dati confermano che la metformina è efficace nell'indurre cicli ovulatori in donne con sindrome dell'ovaio policistico non obese. La percentuale di cicli ovulatori trovata risulta simile a quella ottenuta nel gruppo trattato con clomifene (63.5% contro 67%). La percentuale di gravidanze è invece risultata più alta tra le donne che assumevano metformina (62.5% contro il 33.3% delle donne trattate con clomifene).

La somministrazione di gonadotropina corionica in fase preovulatoria alla dose di 2.000 UI/ml non ci ha permesso di ottenere percentuali di ovulazione e di gravidanze significativamente superiori a quelle di altri studi in cui non era stata eseguita (12).

Bibliografia

1. FRANK S. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med. 1995; 333:853-61.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2004;81:19-25.
3. BALEN A. *Ovulation induction*. Current Obstetrics & Gynaecology 2004;14: 261-268
4. HOLTkamp DE, GRESLIN JG, ROOT CA, LERNER LJ. *Gonadotropin inhibiting and anti-fecundity effects of chlormiphene*. Proc Soc Exp Biol Med 1960;105:197-201.
5. HUGHES E, COLLINS J, VANDERKERCKHOVE P, LILFORD R. *Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD000056.
6. LORD JM, FLIGHT IHK, NORMAN RJ. *Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome* (Cochrane Review), The Cochrane Library, Issue 2, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, 2004
7. LORD JM, FLIGHT IHK, NORMAN RJ. *Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. BMJ. 2003;327:951-6.
8. VALEZQUEZ EM., et al., *Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduce hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenaemia and systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy*. Metabolism 1994; 43: 647-654.
9. LEGRO RS, BARNHART HX, SCHLAFF WD, CARR BR, DIAMOND MP, CARSON SA, et al. *Clomiphene, Metformin, or both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome*. N Engl J Med. 2007;356:551-66.
10. NEVEU N, GRANGER L, ST-MICHEL P, LAVOIE HB. *Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril. 2007;87:113-20.
11. VANDERMOLLEN DT, RATTTS VS, EVANS WS et al. *Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate*. Fertil Steril 2001; 75: 310-315.
12. PALOMBA S, ORIO F, FALBO A, MANGUSO F, RUSSO T, CASCELLA T, TOLINO A, CARMINA E, COLAO A, ZULLO F. *Prospective parallel randomized, double-blind, double dummy controlled clinical trial comparing Clomiphene Citrate and Metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with Polycystic Ovary Syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90 (7): 4068-4074.
13. KOCAK M, CALISKAN E, SIMSIR R et al. *Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2002; 77: 101-106.
14. MOLL M, BOSSUYT PMM, KOREVAAR JC, LAMBALK CB, VAN DER VEEN F. *Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double-blind clinical trial*. BMJ. 2006;332:1485-9.
15. CLARK AM, LEDGER W, GALLETTY C, TOMLINSON L, BLANEY F, WANG X, NORMAN RJ. *Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women*. Human Reprod 1995;10:2705-12.
16. CLARK AM, THORNLEY B, TOMLINSON L, GALLETTY C, NORMAN RJ. *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment*. Hum Reprod. 1998;13:1502-5.
17. MODAN M, HARRIS MI, HALKIN H. *Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples*. Diabetes 1989; 38:1630-1635.
18. FERRIMAN D, GALLWEY JD. *Clinical assessment of body hair growth in women*. J Clin Endocrinol Metab 1961;21:1440-1444.
19. KOUSTA E, WHITE DM, FRANKS S. *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Hum Reprod Update. 1997;3:359-65.
20. CHECK JH, DIETTERICH C, LURIE D. *The effect of con-*

Per quanto riguarda la percentuale di nati vivi è stata più alta nel gruppo in trattamento con metformina (90% contro il 66.6% nel gruppo trattato con clomifene) mentre la percentuale di aborti è stata più alta nelle donne alle quali era stato somministrato clomifene (33.3% contro il 10% dell'altro gruppo).

Conclusioni

I nostri risultati dimostrano che sia il clomifene che la metformina sono altamente efficaci nell'indurre cicli ovulatori in donne con sindrome dell'ovaio policistico non obese ed infertili.

Differenze significative si osservano invece tra i due composti nella percentuale di gravidanze ottenute, significativamente maggiore nella pazienti trattate con metformina.

- secutive cycles of clomiphene citrate therapy on endometrial thickness and echo pattern.* Obstetrics and Gynecology 1995;86 (3): 341-345.
21. HARITHA S, RAJAGOPALAN G. *Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles.* International Journal of Gynecology and Obstetrics 2003; 81:287-292.
22. HUNEEUS, HESS R, TRIANTAFILO Y, PARADA M, ALAM V. *Follicular and endometrial growth profiles in stimulated cycles with clomiphene citrate.* Rev Chil Obstet Ginecol 1994;59: 463-468.
23. NAKAMURA Y, ONO M, YOSHIDA Y, SUGINO N, UEDA K, KATO H. *Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium.* Fertil Steril 1997;67:256-260.
24. SEREEPAPONG W, SUWAJANAKORN S, TRIRATANA-CHAT S, SAMPATANUKUL P, PRUKSANANONDA K, BOONKASEMSANTI W, et al. *Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women.* Fertil Steril 2000;73:287-291.
-

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI