

# Wpływ leczenia metforminą na wykładniki zaburzeń krzepnięcia u kobiet z zespołem policystycznych jajników i insulinoopornością

## Effects of metformin therapy on markers of coagulation disorders in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome

Serdyńska-Szuster Monika, Banaszewska Beata, Spaczyński Robert, Pawelczyk Leszek

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Katedry Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

### Streszczenie

**Cel pracy:** Zespół policystycznych jajników (PCOS) charakteryzuje hiperandrogenizacja ustroju, rzadkie owulacje lub ich brak. Zaburzenia metaboliczne towarzyszące PCOS, takie jak insulinooporność i nadwaga zwiększają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Prowadzą do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i zaburzeń krzepnięcia. Metformina jest stosowana w leczeniu insulinooporności u kobiet z PCOS, ale jej wpływ na śródbłonek naczyniowy i procesy krzepnięcia pozostaje nieznanymi.

Celem badania była prospektywna ocena wpływu 6-miesięcznej terapii metforminą na wskaźnik masy ciała (BMI), insulinooporność i procesy krzepnięcia u kobiet z PCOS i insulinoopornością.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 30 pacjentek z PCOS i insulinoopornością, bez towarzyszących innych chorób – średni wiek  $26 \pm 3,7$  lat. Kobiety przyjmowały metforminę w dawce 1700mg/d przez 6 miesięcy. W surowicy krwi oceniano stężenia glukozy i insuliny oraz markerów krzepnięcia: inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i czynnika von Willebranda (vWF). Wyliczono wskaźnik insulinooporności (ISI) i BMI.

**Wyniki:** Wszystkie kobiety zakończyły 6-miesięczną terapię metforminą bez efektów ubocznych. Wykazano znaczący spadek BMI o 8,5% ( $p < 0,0001$ ) oraz wzrost insulinooporności mierzony wskaźnikiem ISI o 41,5%,  $p = 0,0005$ . Zaobserwowano istotny spadek stężenia PAI-1 o 26% ( $p < 0,005$ ). Nie odnotowano istotnej zmiany stężenia t-PA i vWf.

**Wnioski:** Terapia metforminą wpływa korzystnie na układ krzepnięcia u kobiet z PCOS i insulinoopornością, co wyraża się obniżeniem stężenia PAI-1. Jednocześnie poprawia insulinooporność i BMI w tej grupie chorych. Długotrwałe przyjmowanie metforminy może stanowić potencjalną metodę farmakologicznej profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego u tych kobiet.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników / insulinooporność / zaburzenia krzepnięcia / metformina /

### Adres do korespondencji:

Monika Serdyńska-Szuster  
Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu  
Polska, 60-535 Poznań, ul. Polna 33  
tel./fax: 61-8419412  
e-mail: mserdyn@o2.pl

Otrzymano: 10.10.2010  
Zaakceptowano do druku: 30.03.2011

## Summary

**Objectives:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by hyperandrogenism and oligo-/anovulation and is associated with risk factors for cardiovascular disorders, such as insulin resistance and central adiposity. All these factors can lead to endothelial dysfunction and impaired coagulation processes. Metformin effectively treats hyperinsulinemia in women with PCOS. However, clinical trials assessing influence of metformin on endothelium and fibrinolysis are limited. Therefore, the objective of this study was to prospectively assess the effects of a 6-month metformin therapy on body mass index (BMI), insulin sensitivity and coagulation/fibrinolysis markers in hyperinsulinemic women with PCOS.

**Materials and Methods:** Thirty hyperinsulinemic PCOS women (aged  $26.0 \pm 3.7$  [mean  $\pm$ SD]) without any additional disorders were included into the study. Metformin was administered at a dose of 1700 mg daily for 6 months. Serum plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) concentrations and von Willebrand factor (vWf) levels were measured with specific assays, together with glucose and insulin concentrations. Insulin sensitivity index (ISI) and BMI were calculated.

**Results:** All patients completed the study and no side effects were reported. BMI decreased significantly (by 8.5%,  $p < 0.0001$ ). The metformin therapy improved insulin sensitivity, as evidenced by an increase in ISI by 41.5% ( $p = 0.0005$ ). A marked reduction in PAI-1 (by 26%,  $p < 0.005$ ) concentrations was observed. No significant changes were noted for t-PA and vWf.

**Conclusions:** Metformin administration decreases the circulating PAI-1 concentration and simultaneously improves insulin sensitivity and BMI in PCOS women with hyperinsulinemia. Long-term metformin administration may be a new prophylactic measure for the prevention of cardiovascular disorders in such patients.

Key words: **polycystic ovary syndrome / insulin resistance / coagulation disorders / metformin /**

## Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS) należy do grupy zaburzeń endokrynologicznych o niejednorodnej etiologii i heterogennym przebiegu. Dotyczy 5-8% kobiet w wieku rozrodczym [1]. Według konsensusu diagnostycznego sformułowanego w Rotterdamie w 2003 roku diagnostyka PCOS opiera się na obecności dwóch z trzech następujących kryteriów: rzadka owulacja lub całkowity brak owulacji, biochemiczne i/lub kliniczne wykładniki hiperandrogenizacji ustroju oraz obraz policystycznych jajników w badaniu ultrasonograficznym [2].

Kliniczne i biochemiczne cechy zespołu policystycznych jajników wykazują duże zróżnicowanie, a stopień ich nasilenia różni się u poszczególnych chorych. W ciągu ostatnich lat stało się jasne, że na obraz PCOS składa się nie tylko podwyższone stężenie androgenów w surowicy krwi i towarzyszące zaburzenia owulacji, lecz także długoterminowe konsekwencje zdrowotne w tej populacji kobiet.

Liczne badania naukowe potwierdzają, że u kobiet z PCOS częściej występuje insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia w porównaniu z grupą zdrowych kobiet w podobnym wieku i o porównywalnej masie ciała. Ocenia się, że w populacji ogólnej oporność na insulinę występuje u 10% kobiet z prawidłową masą ciała i u co najmniej 26% otyłych [3]. W grupie kobiet z rozpoznaniem PCOS nieprawidłowe działanie insuliny potwierdzono u 70% chorych kobiet z BMI powyżej  $25 \text{ kg/m}^2$  i 30-50% kobiet z BMI poniżej  $25 \text{ kg/m}^2$  [4, 5, 6].

Współistnienie zaburzeń hormonalnych i metabolicznych odpowiada za wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Główną rolę ochronną w układzie krążenia przypisuje się śródbłokowi naczyniowemu. Jego dysfunkcja oraz lokalne zaburzenia krzepnięcia przebiegające z upośledzeniem fibrylizacji sprzyjają rozwojowi ognisk miażdżycowych.

W ich obrębie obserwuje się ubytki śródbłonna, sprzyjające tworzeniu się mikrokrzepów. Dochodzi do przewagi procesów krzepnięcia nad fibrylizacją.

Głównymi regulatorami procesów fibrylizacji w układzie krążenia są tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA) oraz inhibitor aktywatora plazminogenu typu I (PAI-1). Do markerów nieprawidłowej aktywacji endotelium należy również czynnik von Willebranda (vWF), który syntetyzowany jest w megakariocytach, uczestniczy w pierwotnej hemostazie oraz pełni rolę białka transportowego dla czynnika VIII [7].

Zaburzenia fibrylizacji towarzyszące tworzeniu blaszki miażdżycowej u kobiet z PCOS odzwierciedla podwyższone stężenie PAI-1 i wzrost jego aktywności w surowicy krwi [8]. Doświadczenia wykazały, że pod wpływem insuliny dochodzi także do nieprawidłowego wydzielania t-PA, powodującego stan zmniejszonej zdolności do fibrylizacji u kobiet z PCOS i insulinoopornością [9, 10]. Potwierdzono, że podwyższone stężenia czynników hemostatycznych, takich jak PAI-1, t-PA i vWF są niezależnymi wykładnikami wzrostu ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [10].

Mechanizm działania androgenów i wpływu insulinooporności na komórki śródbłonna naczyniowego i towarzyszące zaburzenia krzepnięcia u kobiet z PCOS nie został do tej pory całkowicie wyjaśniony. Sugeruje się, że insulinooporność sprzyja wystąpieniu dysfunkcji śródbłonna, a nadmiar androgenów przyspiesza ten proces.

W leczeniu kobiet z rozpoznaniem PCOS i towarzyszącą insulinoopornością znajdują zastosowanie leki poprawiające wrażliwość na insulinę, do których należy pochodna biguanidów – metformina [11]. Na podstawie badań randomizowanych oceniono jej korzystny wpływ na liczbę owulacji, odsetek ciąż oraz żywych urodzeń u kobiet z PCOS [12].

## Cel pracy

Celem pracy była prospektywna ocena wpływu metforminy na wykładniki zaburzeń krzepnięcia oraz BMI i insulinooporność u kobiet z PCOS.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 30 pacjentek z PCOS i towarzyszącą insulinoopornością hospitalizowanych w Klinice Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2005-2007. Średni wiek badanych chorych wynosił  $26 \pm 3,7$  lat. PCOS rozpoznawano według kryteriów diagnostycznych ESHRE/ASRM z 2003 roku. Wykluczono inne zaburzenia endokrynologiczne i choroby przewlekłe. Do badania nie zakwalifikowano pacjentek z obciążonym wywiadem kardiologicznym osobniczym i rodzinnym, palących papierosy, uczestniczących w programach dietetycznych bądź ćwiczeniowych. Chore miały zaburzenia miesiączkowania o charakterze *oligomenorrhoea*. U żadnej z nich nie stwierdzono wtórnego braku miesiączki.

Insulinooporność oceniano na podstawie doustnego testu obciążenia 75g glukozy ( $>60 \mu\text{IU/ml}$  w co najmniej jednym oznaczeniu w trakcie OGTT). Wyliczono również wskaźnik insulinooporności ISI wg Matsudy i DeFronzo  $\text{ISI} = 10 \cdot 000 / \sqrt{\text{stężenie insuliny na czczo} \times \text{stężenie glukozy na czczo} \times \text{średnie stężenie glukozy podczas OGTT} \times \text{średnie stężenie insuliny podczas OGTT}}$  [13].

Do oceny stężenia glukozy wykorzystano referencyjną metodę enzymatyczną z heksokinazą. Stężenie insuliny oznaczono przy pomocy testu AxSYM opartego na technologii makrocząsteczkowego oznaczania immunoenzymatycznego firmy Abbott. Stężenia testosteronu całkowitego, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEAS) oznaczono metodą kompetycyjną, natomiast do oceny stężenia prolaktyny (Prl) wykorzystano tzw. metodą kanapkową przy pomocy analizatora Elecsys 2010 firmy Roche Diagnostics.

Grupę badaną podzielono na dwie podgrupy według indeksu masy ciała ( $\text{BMI} = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost}^2 [\text{m}^2]$ ): kobiety szczupłe -  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  ( $n=13$ ) oraz kobiety z nadwagą -  $\text{BMI} \geq 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$  ( $n=17$ ).

Ocenę badanych parametrów wykonywano dwukrotnie: przed rozpoczęciem leczenia oraz po 6 miesiącach terapii. Wszystkie badania przeprowadzono w fazie folikularnej cyklu miesiączkowego, pomiędzy 5 a 8 dniem cyklu po 12 godzinach na czczo. U każdej pacjentki pobierano krew z żył przedramienia, na czczo w godzinach rannych (7.00-9.00) w ilości  $20 \text{ cm}^3$ . Po natychmiastowym odwirowaniu z przyspieszeniem 1500g przez 5 minut, surowicę przechowywano do momentu wykonywania oznaczeń w temperaturze  $-80^\circ\text{C}$ .

Pacjentki przyjmowały doustny preparat metforminy (Metformax 850, Polfa Kutno) w dawce  $1700 \text{ mg/dobę}$  przez okres 6 miesięcy. Żadna kobieta nie przerwała terapii z powodu skutków ubocznych stosowanego preparatu. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od każdej pacjentki uzyskano świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu.

Do oceny stężenia PAI-1 wykorzystano test ASSERACHROM PAI-1 firmy Roche Diagnostics (Warszawa, Polska). Oznaczenie stężenia antygenu t-PA wykonano przy pomocy testu ASSERACHROM t-PA, a do ilościowej oceny stężenia czynnika von Willebranda testu ASSERACHROM vWf firmy Roche Diagnostics (Warszawa, Polska). Wszystkie oznaczenia wykonano według zaleceń producenta.

Sprawdzono, że rozkłady danych są zgodne z rozkładem normalnym. Do obliczeń statystycznych pozwalających ocenić wpływ metforminy na badane parametry wykorzystano test Wilcoxon. Analizę korelacji przeprowadzono wykorzystując model regresji prostej. Wykorzystano program Statview 4.5<sup>TM</sup> (Abacus Concepts Inc., Palo Alto, CA, USA). Za istotne statystycznie uznano różnice wartości przy  $p < 0,05$ .

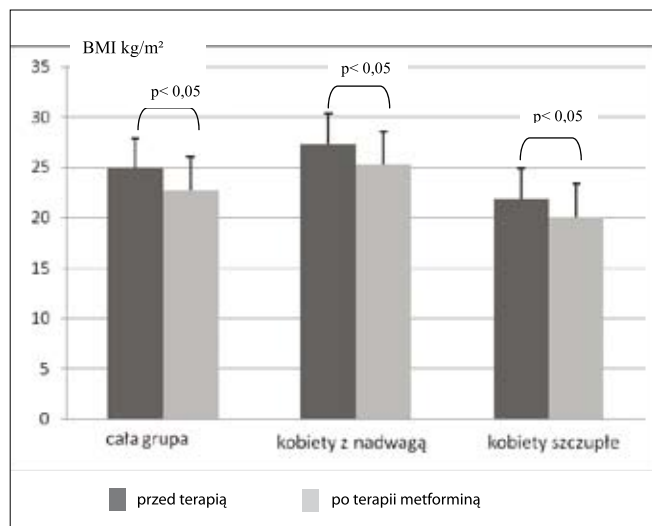
## Wyniki

Przeprowadzone badania mają służyć ocenie wpływu metforminy na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takie jak zaburzenia krzepnięcia i insulinooporność u kobiet z PCOS w całej grupie badanej, a także po uwzględnieniu BMI. Charakterystykę wyjściową badanej grupy prezentuje tabela I.

Table I. Charakterystyka grupy badanej.

Parametr (średnia $\pm$ SD)	Cała grupa badana	BMI $\geq 25 \text{ m/kg}^2$	BMI $< 25 \text{ m/kg}^2$
BMI	24,9 $\pm$ 2,8	27,4 $\pm$ 3,3	21,9 $\pm$ 3,4
stężenie insuliny na czczo ( $\mu\text{IU/ml}$ )	10,7 $\pm$ 4,6	11,5 $\pm$ 6,3	9,9 $\pm$ 2,9
stężenie glukozy na czczo (mg/dl)	85 $\pm$ 4	86 $\pm$ 2	84 $\pm$ 6
stężenie insuliny w OGTT (0-120') ( $\mu\text{IU/ml}$ )	68,2 $\pm$ 56,2	72,4 $\pm$ 58,4	66 $\pm$ 57,3
stężenie testosteronu całkowitego (ng/ml)	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,8	0,8 $\pm$ 0,7
stężenie prolaktyny (ng/ml)	19 $\pm$ 5,5	18,3 $\pm$ 6,7	19,7 $\pm$ 4,3
stężenie DHEAS ( $\mu\text{mol/l}$ )	11 $\pm$ 3,1	12,7 $\pm$ 0,9	9,3 $\pm$ 4,3
stężenie antygenu PAI-1 (ng/ml)	41,4 $\pm$ 22,3	42,6 $\pm$ 23,5	40,2 $\pm$ 12,1
stężenie antygenu t-PA (ng/ml)	7,4 $\pm$ 1,3	6,9 $\pm$ 1,5	7,9 $\pm$ 1,2
stężenie antygenu vWf (%)	124,1 $\pm$ 1,8	125,5 $\pm$ 1,2	122,6 $\pm$ 2,2

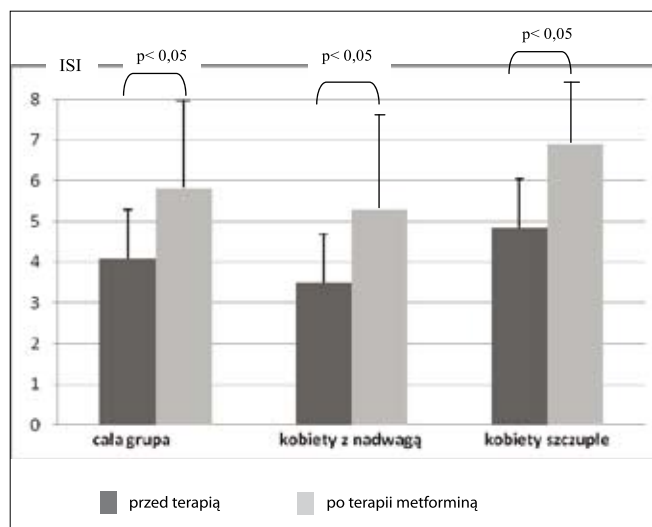
Zaobserwowano obniżenie wartości BMI w całej grupie badanej po 6-miesięcznej terapii metforminą. Spadek BMI wynosił 8,5% z wartości  $24,9 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$  do  $22,8 \pm 2,3 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,05$ ). U pacjentek z nadwagą wskaźnik masy ciała obniżył się o 9,6% ( $p < 0,05$ ), a u kobiet szczupłych o 6,7% ( $p < 0,05$ ). (Rycina 1).



**Rycina 1.** Wartość średnia BMI ( $\pm$ SD) w całej grupie badanej (N=30) oraz w podgrupie kobiet z nadwagą (N=17) i szczupłych (N=13) przed i po terapii metforminą.

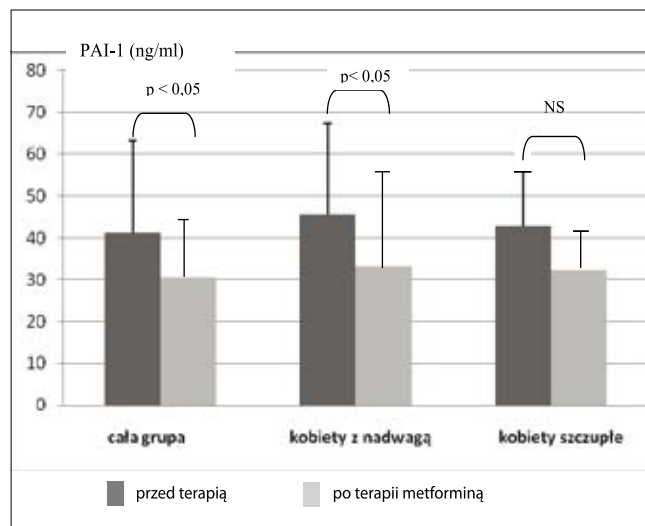
U kobiet z PCOS wrażliwość na insulinę mierzona wskaźnikiem ISI wg Matsudy i DeFronzo zwiększyła się istotnie po leczeniu metforminą przez okres 6 miesięcy. Istotny wzrost tego wskaźnika zaobserwowano u 84% badanych kobiet.

Wykazano istotny statystycznie wzrost tego wskaźnika o 41,5% z  $4,1 \pm 1,5$  do  $5,8 \pm 2,3$  ( $p < 0,05$ ). Wartość ISI zwiększyła się o 44,2% w podgrupie kobiet szczupłych, a o 38,9% u kobiet z nadwagą (dla obu podgrup  $p < 0,05$ ). (Rycina 2).



**Rycina 2.** Wartość średnia ISI ( $\pm$ SD) w całej grupie badanej (N=30) oraz w podgrupie kobiet z nadwagą (N=17) i szczupłych (N=13) przed i po terapii metforminą.

Po terapii metforminą zauważono istotny spadek stężenia PAI-1 w całej grupie badanej o 26% z wartości  $41,4 \pm 22,3 \text{ ng/ml}$  do  $30,6 \pm 15,8 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,05$ ). (Rycina 3).

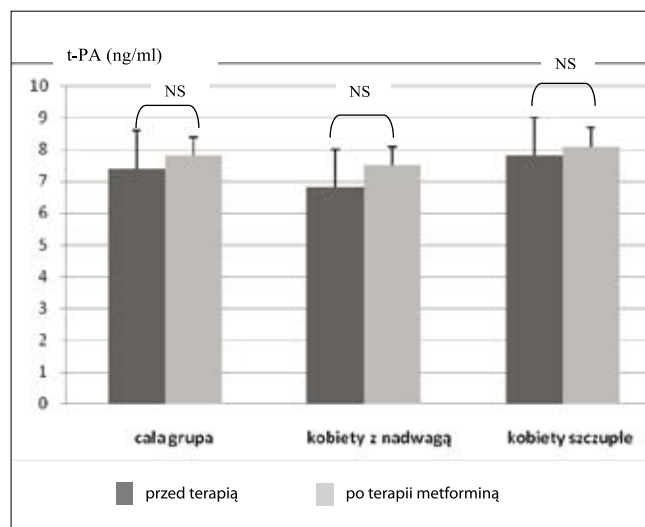


**Rycina 3.** Średnie stężenie PAI-1 ( $\pm$ SD) w całej grupie badanej (N=30) oraz w podgrupie kobiet z nadwagą (N=17) i szczupłych (N=13) przed i po terapii metforminą.

Porównując kobiety szczupłe i z nadwagą stwierdzono istotne obniżenie tego parametru w podgrupie z  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  o 26,8% ( $p < 0,05$ ). U pacjentek szczupłych spadek stężenia PAI-1 wynosił 24,2%, ale nie był istotny statystycznie ( $p = 0,06$ ).

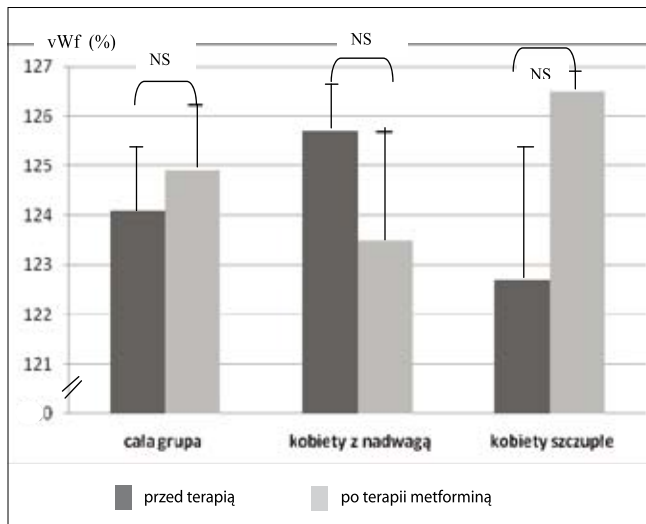
Analizując całą grupę badanych kobiet z PCOS nie stwierdzono istotnego wpływu metforminy na stężenie t-PA i vWf.

Nie zaobserwowano również zmiany stężenia tego parametru u kobiet z prawidłową masą ciała i nadwagą. (Rycina 4, Rycina 5).



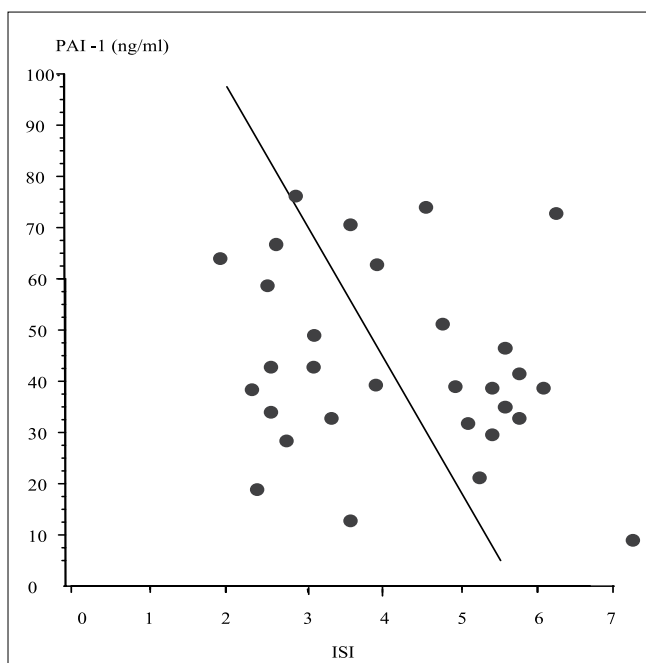
**Rycina 4.** Średnie stężenie t-PA ( $\pm$ SD) w całej grupie badanej (N=30) oraz w podgrupie kobiet z nadwagą (N=17) i szczupłych (N=13) przed i po terapii metforminą.

Wpływ leczenia metforminą na wykładniki zaburzeń krzepnięcia...



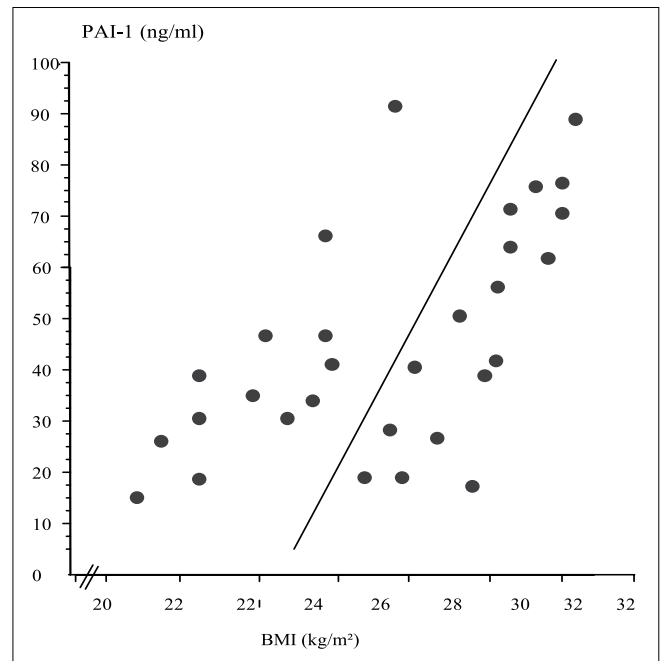
**Rycina 5.** Średnie stężenie vWf ( $\pm$ SD) w całej grupie badanej ( $N=30$ ) oraz w podgrupie kobiet z nadwagą ( $N=17$ ) i szczupłych ( $N=13$ ) przed i po terapii metforminą.

Dokonano analizy korelacji badanych parametrów z wykładnikami dysfunkcji śródbłonna naczyń i układu krzepnięcia oraz profilem hormonalnym i biochemicznym. Ze względu na dużą liczbę badanych korelacji poniżej wykazano te, które były istotne statystycznie. Analiza parametrów oceniających insulinooporność wykazała ujemną korelację pomiędzy wskaźnikiem ISI wg Matsudy i DeFronzo a wyjściowym stężeniem PAI-1 ( $p=0,03$ ,  $r^2=0,15$ ). (Rycina 6).



**Rycina 6.** Wykres zależności między insulinowrażliwością mierzoną ISI a stężeniem wyjściowym PAI-1 ( $p=0,03$ ,  $r^2=0,15$ ).

Wykazano również dodatnią korelację między BMI a wyjściowym stężeniem PAI-1 ( $p=0,02$ ,  $r=0,41$ ), [13]. (Rycina 7).



**Rycina 7.** Wykres zależności między BMI a stężeniem wyjściowym PAI-1 ( $p=0,02$ ,  $r=0,41$ ).

## Dyskusja

Współistnienie insulinooporności, nieprawidłowej wysokiej masy ciała oraz podwyższonego stężenia czynników krzepnięcia wpływa na wzrost ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że kobiety z zespołem policystycznych jajników, zarówno szczupłe, jak i te z wysokim wskaźnikiem masy ciała, stosując metforminę mogą zmniejszyć to ryzyko.

Insulinooporność i kompensacyjna hiperinsulinemia są pierwotnymi czynnikami etiologicznymi zaburzeń endokrynologicznych i biochemicznych, predysponujących kobiety z PCOS do wystąpienia dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i zaburzeń krzepnięcia. Matsuda i DeFronzo do oszacowania wrażliwości tkanek na insulinę wykorzystali dynamikę zmian stężenia glukozy i insuliny w teście OGTT [13]. Sugeruje się, że proponowany przez nich wskaźnik ISI w sposób najbardziej adekwatny umożliwia ocenę faktycznego stanu wrażliwości na insulinę. Po sześciomiesięcznej terapii metforminą zaobserwowano istotny wzrost wartości tego wskaźnika u 84% badanych kobiet z PCOS. Korzystny wpływ metforminy nie dotyczy tylko kobiet z nadwagą czy otyłością [14]. Prawidłowa masa ciała nie ogranicza zdolności pochodnej biguanidów do poprawy wrażliwości na insulinę, co potwierdził również Yilmaz [15].

Otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy, a około 70% kobiet z PCOS ma wskaźnik BMI  $>25\text{kg/m}^2$  [16]. U kobiet tych zaleca się stosowanie diety niskokalorycznej i umiarkowany wysiłek fizyczny. Jednak stosowanie reżimu dietetycznego i długi czas oczekiwania na efekty takiego postępowania nie sprzyja zmianie stylu życia. U niektórych chorych konieczne jest więc włączenie wspomagającego leczenia farmakologicznego. Crave i wsp. porównując efekty diety niskokalorycznej (1500kcal/d) z leczeniem metforminą (1500mg/d) uzupełnionym dietą przez

okres 6 miesięcy wykazali większy spadek masy ciała w grupie pacjentek leczonych farmakologicznie [17]. W prezentowanym badaniu sześciomiesięczna obserwacja leczonych pacjentek potwierdziła istotne zmniejszenie masy ciała. Spadek BMI związany był tylko z bezpośrednim wpływem leku, gdyż pacjentki nie stosowały żadnej specjalnej diety ani w trakcie terapii nie zmieniły codziennej aktywności fizycznej.

W niniejszej pracy zwrócono uwagę na wpływ terapii metforminą na parametry krzepnięcia. Zaobserwowano obniżenie stężenia PAI-1. Spadek ten był istotny statystycznie w całej grupie badanej i u kobiet z nadwagą. Potwierdzają to również inne badania [18]. Obecność polimorfizmu 4G genu dla PAI-1 predisponuje kobiety z PCOS do podwyższonej aktywności PAI-1 [19]. W badaniach *in vitro* potwierdzono, że insulina, proinsulina i triglicerydy stymulują syntezę PAI-1 w komórkach śródbłonna i wątroby [20]. W procesie tym uczestniczy również tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna [21].

W prezentowanej pracy wykazano ujemną korelację między insulinowrażliwością mierzoną ISI a wyjściowym stężeniem PAI-1 oraz dodatnią korelację między BMI a początkowym stężeniem PAI-1. Tak więc terapia metforminą poprzez wzrost insulinowrażliwości i spadek masy ciała może sprzyjać spadkowi stężenia PAI-1 u kobiet z PCOS, zwłaszcza gdy BMI wynosi  $>25\text{kg/m}^2$ . Lek ten obniżając stężenie PAI-1 promuje procesy fibrynolizy w układzie krążenia.

Według wiedzy autorów nie opublikowano do tej pory danych o wpływie pochodnych biguanidów na stężenie vWf i t-PA u kobiet z PCOS. Jest to więc pierwsze doniesienie na ten temat. W prezentowanym badaniu nie wykazano wpływu terapii metforminą na stężenie t-PA i vWf u badanych kobiet. Istnieją pojedyncze doniesienia o dominującej roli t-PA w rozwoju zaburzeń hemostazy u kobiet z PCOS [10]. Nie potwierdzono natomiast podwyższonego stężenia vWF w tej grupie chorych [22].

Do tej pory korzystny wpływ pochodnej biguanidów na obniżenie stężenia t-PA oceniano u pacjentów zarażonych HIV z towarzyszącą insulinopornością, lecz nie z PCOS [23]. Z kolei pozytywny wpływ metforminy na aktywność czynnika von Willebranda udowodniono u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy i cukrzycą oraz otyłych pacjentów bez cukrzycy [24]. Prawdopodobnie główną przyczyną zaburzeń w układzie krzepnięcia u kobiet z PCOS jest podwyższone stężenie PAI-1, a nie t-PA, czy vWf. Te spostrzeżenia mogą tłumaczyć korzystny wpływ metforminy na stężenie inhibitora tkankowego aktywatora plazminogenu typu I i brak efektu na dwa pozostałe parametry. Poza tym vWf, którego synteza przebiega nie tylko w śródbłonku naczyniowym, lecz również w megakariocytach może podlegać różnym mechanizmom regulacyjnym, na które metformina nie ma wpływu.

## Wnioski

1. Terapia metforminą wpływa pozytywnie na proces fibrynolizy w układzie krzepnięcia u kobiet z PCOS i insulinopornością, co potwierdza obniżenie stężenia antygeny PAI-1, natomiast nie powoduje zmiany stężenia czynnika von Willebranda oraz antygeny t-PA.
2. Prawdopodobne profibrynolityczne działanie metforminy może być związane z poprawą insulinowrażliwości i obniżeniem indeksu masy ciała pod wpływem wdrożonej terapii.

3. Długotrwałe przyjmowanie metforminy może stanowić potencjalną metodę farmakologicznej profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet z PCOS i insulinopornością.

## Piśmiennictwo

1. Azziz R, Woods K, Reyna R, [et al.]. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2745-2749.
2. The 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. Kousta E, Tolis G, Franks S. Polycystic ovary syndrome. Revised diagnostic criteria and long-term health consequences. *Hormones (Athens).* 2005, 4, 133-147.
4. Carmina E, Rosato F, Janni A, [et al.]. Extensive clinical experience: Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 2-6.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997, 18, 774-800.
6. Legro R, Kusanman A, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001, 111, 607-613.
7. Ruggeri Z. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost.* 2003, 1, 1335-1342.
8. Atiomo W, Bates S, Condon J, [et al.]. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1998, 69, 236-241.
9. Carmassi F, De Negri F, Fioriti R, [et al.]. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thromb Res.* 2005, 116, 207-214.
10. Kelly C, Lyall H, Petrie J, [et al.]. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 287-3290.
11. Kołodziejczyk B, Duleba A, Spaczyński RZ, Palwelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000, 73, 1149-1154.
12. Jakimiuk A. Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Ginekol Pol.* 2008, 79, 8-11.
13. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999, 22, 1462-1470.
14. Serdyńska-Szuster M. Wpływ metforminy na wykładniki dysfunkcji śródbłonna naczyń u kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Rozprawa doktorska.* Poznań: Uniwersyte Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, 2007.
15. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005, 20, 3333-3340.
16. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, [et al.]. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, 2500-2505.
17. Crave J, Fimbel S, Lejeune H, [et al.]. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80, 2057-2062.
18. Velazquez E, Mendoza S, Wang P, Glueck C. 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.
19. Glueck C, Sieve L, Zhu B, Wang P. Plasminogen activator inhibitor activity, 4G5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene, and first-trimester miscarriage in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2006, 55, 345-352.
20. Sampson M, Kong C, Patel A, [et al.]. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996, 45, 623-629.
21. Alessi M, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2007, 18, 240-245.
22. Moran L, Hutchison S, Meyer C, [et al.]. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond).* 2009, 116, 761-770.
23. Hadigan C, Meigs J, Rabe J, [et al.]. Increased PAI-1 and tPA antigen levels are reduced with metformin therapy in HIV-infected patients with fat redistribution and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 939-943.
24. Charles M, Morange P, Eschwege E, [et al.]. Effect of weight change and metformin on fibrinolysis and the von Willebrand factor in obese nondiabetic subjects: the BIGPRO1 Study. Biguanides and the Prevention of the Risk of Obesity. *Diabetes Care.* 1998, 21, 1967-1972.