

A U T O R Z Y Z A P R O S Z E N I

Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS)

Metformin therapy in polycystic ovary syndrome

Jakimiuk Artur J.

Klinika Położnictwa i Ginekologii CSK MSWiA, Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) występuje u 5 do 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz jest najczęstszą przyczyną braku owulacji u kobiet bezpłodnych. Jest to choroba wieloobjawowa.

Lekiem stosowanym w indukcji owulacji u niepłodnych kobiet z PCOS jest cytrynian klomifenu. Po zastosowaniu leku owulacja jest osiągnięta u 56-73% pacjentek. Pozostałe kobiety wykazują różnego stopnia oporność. Klomifen nie ma wpływu na podstawowy czynnik zespołu, jakim wydaje się być insulinoooporność. Lekiem, który może mieć korzystny efekt wydaje się być metformina, pochodna biguanidu.

Na podstawie badań randomizowanych oceniono jej wpływ na odsetek owulacji, ciąż oraz żywych urodzeń u kobiet z PCOS. Do tej pory opublikowano kilkadziesiąt prac badających ten wpływ. Jednakże ich wyniki są rozbieżne, przez co nasza wiedza na ten temat nie jest usystematyzowana. W naszej pracy postanowiliśmy podsumować wyniki badań dotyczących roli metforminy w leczeniu PCOS.

Słowa kluczowe: **metformina / PCOS / owulacja /**

Abstract

Polycystic ovarian syndrom (PCOS) affects 5% to 10% of women of reproductive age, and is the most common reason of anovulation in infertile women. It is multi-symptom disease.

A drug which is used to induce ovulation in women with PCOS is clomiphene citrate. After clomiphene treatment, ovulation is achieved in 56%-73% of women. The rest of them has different level of opportunity to therapy. Clomiphene does not have influence on elementary factor in PCOS which seems to be opportunity to insulin.

The drug which can have positive effect is metformin, derivative from biguanid. Its influence on percent of ovulation, pregnancy and live births was evaluated based on randomized trials. Many trials have reserched this so far, but their results are divergent. In this article, we are aiming to systemize results of randomized trials concerning the role of metformin in PCOS therapy.

Key words: **metformin / PCOS / ovulation /**

Adres do korespondencji:

Artur J. Jakimiuk
Klinika Położnictwa i Ginekologii CSK MSWiA
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137
e-mail: jakimiuk@yahoo.com

Otrzymano: 21.12.2007

Zaakceptowano do druku: 02.01.2008

Jakimiuk A. J.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) występuje u 5 do 10% kobiet w wieku reprodukcyjnym [1] oraz jest najczęstszą przyczyną braku owulacji u kobiet bezpłodnych [2]. Jest to choroba wielobjawowa. Kryteriami, które pozwalają rozpoznać ten zespół są: brak lub rzadka owulacja, klinicznie przejawiająca się zaburzeniami cyklu, kliniczne lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu oraz policystyczna morfologia gonad [3]. U pacjentek często występuje otyłość, dyslipidemia i insulinooporność.

Lekiem stosowanym w indukcji owulacji u niepłodnych kobiet z PCOS jest cytrynian klomifenu, który selektywnie blokuje receptor estrogenowy w podwzgórzu, zakłócając mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, przez co zmniejsza częstość wydzielania GnRH, co zmniejsza sekrecję LH i wyrównuje stosunek LH/FSH. W konsekwencji dochodzi do dojrzewania pęcherzyka jajnikowego, a następnie owulacji. Jajczkowanie jest osiągnięte u 56-73% pacjentek przyjmujących klomifen [4, 5, 6].

Pozostałe wykazują różnego stopnia oporność na ten lek. Klomifen nie ma wpływu na podstawowy czynnik zespołu, jakim wydaje się być insulinooporność, prowadząca do hiperinsulinemii. Stan ten powoduje stymulację przez insulinę produkcji androgenów przez komórki tekalne w jajniku, co skutkuje wzrostem stężenia wolnego testosteronu i wynikającymi z tego powodu objawami klinicznymi [7]. Między innymi z tych powodów w leczeniu PCOS zaczęto myśleć o lekach obniżających stężenie insuliny. Lekiem takim jest pochodna biguanidu, metformina. Ma ona działanie hipoglikemizujące. Dowiedziono, że u kobiet z PCOS redukuje hiperinsulinemię, zmniejsza stężenie LH oraz testosteronu [2].

Ponadto, metformina korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, obniżając poziom cholesterolu i trójglicerydów we krwi oraz przyczynia się do redukcji masy ciała. Na podstawie badań randomizowanych oceniono także jej wpływ na odsetek owulacji, ciąży oraz żywych urodzeń u kobiet z PCOS. Do tej pory opublikowano kilkadziesiąt prac badających ten wpływ. Jednakże ich wyniki są rozbieżne, przez co nasza wiedza na ten temat nie jest usystematyzowana. W naszej pracy postanowiliśmy podsumować wyniki badań dotyczących roli metforminy w leczeniu PCOS.

Zainteresowanie zastosowaniem metforminy w PCOS miało swój początek w roku 1994, kiedy ogłoszono wstępne wyniki badania, jakoby metformina powodowała wzrost występowania ciąży u kobiet z PCOS [8]. W ciągu następnych lat, powstały prace badające wpływ metforminy u kobiet z PCOS. Ustalono, że u pacjentek traktowanych pierwotnie klomifenem, metformina powoduje zmniejszenie stężenia insuliny w surowicy krwi oraz wzrost częstości owulacji [9]. Kolejne randomizowane badanie także potwierdziło ten efekt [10].

W innym badaniu ustalono, że metformina może wywołać owulację u pacjentek, które nie przyjmowały klomifenu, ale także skraca u nich czas efektywnego oczekiwania na pierwszą owulację w porównaniu z *placebo*, powoduje szybki wzrost E2 w surowicy, zmniejsza masę ciała, zwiększa stężenie HDL [11].

Metaanaliza 13 randomizowanych badań do roku 2003 [12] porównujących efekt metforminy z *placebo* bądź w połączeniu z klomifenem wykazała, że metformina może być środkiem stosowanym w celu wywołania owulacji u kobiet

z PCOS, ale jej stosowanie w monoterapii w porównaniu z *placebo* nie wpływa na wzrost częstości zachodzenia w ciążę. W połączeniu z klomifenem daje oczekiwany rezultat. U pacjentek opornych na podawany klomifen, podanie metforminy nie tylko zmniejszało hiperandrogenizm, ale także wpływało pozytywnie na wyżej wymienione czynniki [13].

Wykazano, że połączenie obu tych leków w celu wywołania owulacji jest równie skuteczne, ale także o wiele tańsze w porównaniu z indukcją przy użyciu hMG [14]. Zgromadzone wyniki skłoniły badaczy do opracowania próby klinicznej [15], która bezpośrednio porównowywałaby efekt klomifenu z metforminą u kobiet z PCOS. Sześciomiesięczny okres stosowania leków w obu grupach wykazał podobny efekt w częstości owulacji, ale dwukrotnie większą liczbę ciąży w grupie zażywającej metforminę, czterokrotnie mniejszą częstość poronień, oraz wzrost częstości żywych urodzeń. Zastrzeżeniem przytaczanym w piśmiennictwie, dotyczącym tego badania jest to, że nie dotyczyło kobiet otyłych (BMI >30 kg/m²) a więc otrzymane wyniki nie mogą być uogólniane do całej grupy kobiet z PCOS.

Bardzo interesującym zagadnieniem terapeutycznym wydawało się zastosowanie metforminy u pacjentek przygotowywanych do zapłodnienia pozaustrojowego (IVF) lub indukcji owulacji (OI). Pierwsze randomizowane badanie dotyczące tego zagadnienia opublikowano w roku 2004 [16], a przesłankami dla niego były prace badaczy sugerujące, że wstępne stosowanie metforminy przed IVF powoduje powstawanie większej ilości dojrzałych oocytów, zwiększa częstość zapłodnień oraz częściej prowadzi do ciąży i żywych urodzeń. W innym badaniu na mniejszej populacji, stosowanie metforminy prowadziło do zwiększenia ilości pobieranych oocytów u wystymulowanych pacjentek z PCOS [17, 18].

Jednakże wyniki badania randomizowanego jak i innych następnych prób klinicznych, nie potwierdziły tych wczesnych doniesień. Udowodniono natomiast, że u pacjentek poddanych OI, lub gdzie zastosowano IVF, metformina powoduje zmniejszenie dawki FSH, zastosowanego podczas OI oraz obniża stężenie surowiczego estradiolu w dniu zastosowania hMG. Zastosowana metformina przed IVF ma wpływ na odpowiedź ze strony jajników, gdyż znacząco obniża ryzyko wystąpienia zespołu hiperstymulacji jajników [19, 20, 21].

Ciekawym podejściem do leczenia bezpłodnych kobiet z PCOS, była próba porównania zastosowania metforminy u pacjentek opornych na wcześniejszą terapię klomifenem, z metodą operacyjną leczenia bezpłodności, którą jest laparoskopowa diatermia jajnika (*Laparoscopic Ovarian Diathermy*). Okazało się, że obydwie metody mają zbliżony wpływ na wzrost częstości owulacji, natomiast metformina znacząco zwiększa częstość zachodzenia w ciążę, zmniejsza ilość poronień, oraz zwiększa ilość żywych urodzonych noworodków, z czego można by wnioskować o większej jej skuteczności w przypadku PCOS u kobiet opornych na klomifen w porównaniu z metodą chirurgiczną [22].

Co ciekawe, w kolejnym badaniu [23] porównano grupę poddaną LOD, której w terapii dołączono metforminę z grupą poddaną tylko leczeniu laparoskopowemu, która otrzymywała *placebo*. Wykazano, że dodanie metforminy, powoduje znaczący wzrost ilości owulacji oraz zwiększa częstość zachodzenia w ciążę u kobiet z PCOS poddawanych zabiegowi

Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS)

laparoskopowemu u kobiet, które nie poddawane były wcześniej terapii kłomifenem. Niestety, niewielka ilość badań randomizowanych dotyczących tego zagadnienia nie pozwala na ostateczne wyciągnięcie wniosków przemawiających za lub przeciw łączeniu metforminy z LOD. Jednakże metaanaliza badań wykazuje brak efektu połączenia metforminy z LOD [24].

Największym randomizowanym badaniem (626 pacjentek) porównującym wpływ metforminy, kłomifenu bądź terapii połączonej jest praca z 2007 roku [25]. Celem nadrzędnym badania było uzyskanie prawidłowej ciąży oraz urodzenie zdrowego dziecka. Wyniki pokazały, że większą skuteczność, zarówno, jeżeli chodzi o uzyskanie prawidłowej ciąży jak i urodzenie zdrowego dziecka uzyskano w grupie łączonej (kłomifen + metformina). Wśród pacjentek, u których uzyskano owulację do koncepcji doszło u 46% chorych przyjmujących oba leki równocześnie, u 39,5% chorych przyjmujących jedynie kłomifen oraz u 21,7% pacjentek przyjmujących jedynie metforminę, co stanowiło różnicę istotną statystycznie. Podobne, niekorzystne dla metforminy wyniki uzyskano w odniesieniu do punktu końcowego, którym było urodzenie żywego dziecka – odpowiednio u 26,8% chorych przyjmujących oba leki równocześnie, u 22,5% chorych przyjmujących jedynie kłomifen oraz u 7,2% pacjentek przyjmujących metforminę. Na podstawie tego badania można wnioskować, że kłomifen jest nadrzędnym lekiem w stosunku do metforminy celem wywołania owulacji u kobiet z PCOS, a dodanie metforminy wzmacnia nieznacznie statystycznie jego efekt. Monoterapia kłomifenem częściej prowadzi jednak do wystąpienia ciąż bliźniaczych. Potwierdzeniem braku addycyjnego wpływu metforminy, są wyniki zawarte w pracy, obejmującej również liczną grupę badanych (jednak trzykrotnie mniejszą), pokazującą, że kombinacja metforminy z kłomifenem nie przynosi żadnych statystycznych korzyści u kobiet z nowo rozpoznany PCOS [26]. Jednak w innym badaniu ze stycznia 2007 roku przyjmującym jako cel końcowy uzyskanie owulacji u kobiet z PCOS wyniki były przeciwstawne.

Największy odsetek owulacji uzyskano w grupie pacjentek przyjmujących metforminę (75,4%), lub oba leki (63,4%). U chorych przyjmujących wyłącznie kłomifen owulację stwierdzono u 50%. Wyniki odnośnie uzyskania ciąży były podobne w trzech grupach [27].

W opublikowanej w grudniu 2007 roku metaanalizie większości randomizowanych badań wykazano, że metformina nie ma wpływu na liczbę żywych urodzeń, gdy porównywano jej efekt z kłomifenem lub w połączeniu z nim u pacjentek wcześniej nie poddawanych próbom leczenia. W grupie pacjentek opornych na kłomifen, metformina w połączeniu z kłomifenem prowadziła do wzrostu liczby żywych urodzeń w porównaniu z monoterapią.

Analiza ta nie potwierdziła także wcześniej wymienianego addycyjnego efektu metforminy w połączeniu z IVF czy LOD [24]. Wydaje się, że farmakoterapia metforminą nie ma wpływu na ciążę, w przeciwieństwie do większości leków hipoglikemizujących, ale także ogranicza negatywny wpływ androgenów na płód, zmniejsza częstość występowania cukrzycy ciążowych, nie działa teratogennie, nie ma negatywnego wpływu na prawidłowy rozwój dziecka [28, 29, 30].

Skąd mogą się brać rozbieżne wyniki randomizowanych badań, a co z tego wynika metaanaliz przygotowywanych na ich podstawie, dotyczących wpływu metforminy w PCOS?

Podstawowym problemem mogą być wady metodologiczne, różnorodność w doborze grupy badanej, zastosowanym leczeniu, i zakładanym efekcie końcowym. Większość badań, gdzie pokazywano korzystny wpływ metforminy dotyczyło pacjentek z PCOS opornych na zastosowany wcześniej kłomifen [4]. Jeżeli przyjęto jako efekt końcowy urodzenie żywego dziecka [25] okazywało się, że efekt metforminy jest niewielki. Niewątpliwym wpływ może mieć także stopień otyłości u pacjentek [15, 31, 32] oraz liczebność pacjentek kwalifikowanych do badań. Większość badań gdzie wykazano lepszy bądź zbliżony w porównaniu z kłomifenem efekt metforminy były to małe randomizowane badania.

Na podstawie przytoczonych badań wydaje się, że kłomifen jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentek bezpłodnych w zespole policystycznych jajników w porównaniu do metforminy, która potęguje jego działanie u pacjentek opornych na wcześniejsze jego stosowanie oraz może znosić negatywne efekty terapii bezpłodności, jakimi są wzrost ciąż wielopłodowych oraz zespół hiperstymulacji jajników.

Piśmiennictwo

1. Sheehan M. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin Med Res.* 2004, 2, 13-27.
2. Krysiak R, Okopień B, Gdula-Dymek A, [et al.]. Update on the management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacol Rep.* 2006, 58, 614-25.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, [et al.]. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 4237-4245.
4. Guzick D. Treating the polycystic ovary syndrome the old-fashioned way. *N Engl J Med.* 2007, 356, 622-624.
5. Hammond M, Halme J, Talbert L. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol.* 1983, 62, 196-202.
6. Imani B, Eijkemans M, te Velde E, [et al.]. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, 1617-1622.
7. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005, 352, 1223-1236.
8. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, [et al.]. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994, 43, 647-654.
9. Nestler J, Jakubowicz D, Evans W, [et al.]. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998, 338, 1876-1880.
10. Vandermolen D, Ratts V, Evans W, [et al.]. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril.* 2001, 75, 310-315.
11. Fleming R, Hopkinson Z, Wallace A, [et al.]. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 569-574.
12. Lord J, Flight I, Norman R. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMI.* 2003, 327, 951-953.
13. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, [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. George S, George K, Irwin C, [et al.]. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 2003, 18, 299-304.
15. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, [et al.]. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90, 4068-4074.
16. Klotz S, von Düring V, Carlsen S. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1315-1322.
17. Stadtmayer L, Toma S, Riehl R, [et al.]. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril.* 2001, 75, 505-509.

Jakimiuk A. J.

18. Fedorcsak P, Dale P, Storeng R, [et al.]. The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an open-label randomized cross-over trial. *Gynecol Endocrinol.* 2003, 17, 207-214.
19. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, [et al.]. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2005, 20, 2879-2886.
20. Tang T, Glanville J, Orsi N, [et al.]. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 2006, 21, 1416-1425.
21. Costello M, Chapman M, Conway U. 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 Reprod.* 2006, 21, 1387-1399.
22. Palomba S, Orio F Jr, Nardo L, [et al.]. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 4801-4809.
23. Kocak I, Ustün C. Effects of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006, 32, 292-298.
24. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007, 13, 527-537.
25. Legro R, Barnhart H, Schlaff W, [et al.]. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007, 356, 551-566.
26. Moll E, Bossuyt P, Korevaar J, [et al.]. 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.
27. Neveu N, Granger L, St-Michel P, [et al.]. 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, 113-120.
28. Glueck C, Goldenberg N, Pranikoff J, [et al.]. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1323-1330.
29. Glueck C, Wang P, Goldenberg N, [et al.]. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002, 17, 2858-2864.
30. Vanky E, Salvesen K, Heimstad R, [et al.]. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod.* 2004, 19, 1734-1740.
31. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, [et al.]. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod.* 2007, 22, 2967-2973.
32. Tang T, Glanville J, Hayden C, [et al.]. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod.* 2006, 21, 80-89.

KURS ULTRASONOGRAFII
SEKCJI USG PTG

„Kontrowersje w prenatalnej
diagnostyce
ultrasonograficznej”

FORUM SZKOLENIOWO-DYSKUSYJNE

z udziałem
POŁOŻNIKÓW, NEONATOLOGÓW, CHIRURGÓW,
NEUROCHIRURGÓW, KARDIOCHIRURGÓW, KARDIOLOGÓW

18.04.2008

POZNAŃ

Centrum Kongresowo-Dydaktyczne Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Przybyszewskiego 37

Kierownik Naukowy:
prof. dr hab. n. med. Jacek Brzązert

Organizatorzy:
**Sekcja Ultrasonografii Polskiego Towarzystwa
Ginekologicznego**

**Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych Uniwersytetu
Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**

Stowarzyszenie na Rzecz Zdrowia Matki i Dziecka

Kurs specjalistyczny – 40 pkt. akredytacyjnych Sekcji USG PTG
oraz 10 pkt. edukacyjnych OIL

Zgłoszenia listownie, faxem lub e-mailem
**Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych, 60-535
Poznań, ul. Polna 33
fax.:061 8419-647, tel.: 061 8419-334, 560
e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl**

Szczegółowe informacje na stronie internetowej:
www.gpsk.am.poznan.pl/su_ptg/