

Metformina w leczeniu niepłodności u kobiet z zespołem policystycznych jajników



Royal College of
Obstetricians and
Gynaecologists

Ustalenie standardów postępowania
w celu poprawy zdrowia kobiet

Scientific Advisory Committee, Opinion Paper numer 13, grudzień 2008

1. Wstęp

Kluczowymi objawami klinicznymi zespołu policystycznych jajników (polycystic ovary syndrome, PCOS) są hiperandrogenizm (hirsutyzm, trądzik, łysienie) oraz nieregularne miesiączkowanie i związana z nim niepłodność wynikająca z braku owulacji.¹ Zgodna z konsensusem definicja PCOS uznaje otyłość za objaw związany z zespołem, ale ponieważ tylko 40-50% kobiet z PCOS ma nadwagę, nie włącza jej do kryteriów diagnostycznych.¹ Hiperandrogenizm pochodzenia jajnikowego u szczupłych kobiet związany jest głównie z nadmiarem hormonu luteinizującego (luteinising hormone, LH), natomiast u otyłych pacjentek jego działanie może być wzmacniane przez insulinę.¹ U kobiet z zespołem policystycznych jajników częściej obserwuje się insulinooporność w porównaniu z kobietami o podobnej masie ciała, ale z prawidłową czynnością jajników. Insulinooporność stwierdza się u 10-15% szczupłych

oraz u 20-40% otyłych kobiet z PCOS i są to pacjentki, u których występuje zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 w przyszłości.²

2. Insulinooporność

Insulinooporność definiowana jest jako nieadekwatnie małe zmiany glikemii w odpowiedzi na daną ilość insuliny i zwykle jest spowodowana zaburzeniami funkcjonowania receptora insulinowego lub mechanizmów postreceptorowych. Insulinooporności towarzyszy zwiększone stężenie insuliny we krwi. Insulinooporność nie dotyczy wszystkich przejawów działania insuliny. Uważa się, że wysokie stężenie krążącej insuliny przyczynia się do nadmiernego wytwarzania androgenów w jajniku i do zaburzeń owulacji. Istnieje kilka skomplikowanych i kosztownych metod oceny insulinooporności, jednak w codziennej praktyce klinicznej nie stosuje się ich rutynowo. Wydaje się, że istotniejsze znaczenie ma badanie upośledzenia tolerancji glukozy.² Proste badanie przesiewowe obejmuje ocenę wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) oraz obwodu talii. Jeżeli stężenie glukozy na czczo nie przekracza 5,2 mmol/l, ryzyko upośledzenia tolerancji glukozy jest małe. U pacjentek z grupy zwiększonego ryzyka (BMI ponad 30 kg/m² u kobiet rasy białej lub 25 kg/m² u kobiet pochodzących z Południowej Azji, u których występuje większy stopień insulinooporności przy mniejszej masie ciała) można wykonać standardowy 2-godzinny do-

ustny test obciążenia 75 g glukozy (oral glucose tolerance test, OGTT).^{1,2}

3. Leczenie metforminą w zespole PCO

Otyłość ma istotne znaczenie zarówno dla naturalnej płodności, jak i rozrodu wspomaganego medycznie, wpływa na prawdopodobieństwo uzyskania ciąży oraz szanse, że będzie ona przebiegała bez powikłań.³ Narastająca otyłość wiąże się z nasileniem insulinooporności. Metformina hamuje wątrobowe wytwarzanie glukozy, nasila insulinooporność na poziomie komórkowym i, jak się wydaje, ma również bezpośredni wpływ na czynność jajników. Zatem logiczne jest założenie, że leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia insuliny oraz poprawę insulinooporności tkanek, a takie jest działanie metforminy i tiazolidynedionów (rosiglitazon, pioglitazon), powinno złagodzić objawy i poprawić płodność u kobiet z PCOS.⁴

Większość ze wstępnych badań poświęconych metforminie w leczeniu PCOS było obserwacyjnych. Wyniki wstępnych przeglądów systematycznych, w których większość objętych nimi badań cechowała mała liczebność badanych grup oraz brak obliczeń mocy statystycznej uzyskanego efektu, sugerowały istotny wpływ metforminy na zmniejszenie stężenia androgenów w osoczu i powrót cykli miesięczkowych w porównaniu z placebo, jak również skuteczne wywoływanie owulacji w przypadku metforminy stosowanej w monoterapii lub w połączeniu

W imieniu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists przygotował Professor AH Baken FRCOG, Leeds

i zrecenzowali:

Professor R Fleming, Honorary Professor of Reproductive Medicine, University Department of Obstetrics and Gynaecology, Royal Infirmary, Glasgow, Professor S Franks FRCOG, London, Dr SD Keay FRCOG, Coventry, Dr T McFarlane FRCOG, Manchester, Professor N Sattar, Department of Pathological Biochemistry, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow.

Głównymi recenzentami z ramienia Scientific Advisory byli: Professor S Thornton FRCOG, przewodniczący, Professor R Anderson FRCOG, wiceprzewodniczący. Za ostateczną wersję odpowiada Scientific Advisory Committee RCOG.

z kломifenem.⁵ Kolejne, szerzej zakrojone badania randomizowane nie potwierdziły tych wstępnych korzystnych wyników. Co więcej, o ile niektóre z badań wskazywały na skuteczność leczenia metforminą w zmniejszeniu masy ciała,⁶ większe randomizowane badania kontrolowane oraz systematyczne przeglądy piśmiennictwa nie zdołały potwierdzić tego działania.^{5,7,11}

Wydaje się, że metformina jest mniej skuteczna u kobiet z otyłością znacznego stopnia (BMI powyżej 35 kg/m²),^{6,7} chociaż nie ma zgody dotyczącej czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, odpowiedniej dawki leku lub jej dostosowywania do masy ciała lub innych czynników. Zwykle stosowano dawki 500–3000 mg/24 h, a najczęściej stosowany schemat dawkowania obejmował 500 mg metforminy podawanej 3 razy na dobę lub 850 mg dwa razy na dobę. Postaci długodziałające związane są z mniejszą liczbą działań niepożądanych dotyczących głównie przewodu pokarmowego. Wydaje się, że metformina stosowana w czasie ciąży jest bezpieczna, zaleca się jednak zaprzestanie przyjmowania leku w przypadku potwierdzenia ciąży. Brakuje niezbitych dowodów na to, że metformina zmniejsza ryzyko poronienia czy cukrzycy ciążowej.

W Wielkiej Brytanii przeprowadzono dotychczas największe prospektywne randomizowane badanie z podwójnie ślepią próbą kontrolowane placebo, mające ocenić skutki leczenia metforminą (850 mg dwa razy na dobę) połączonego z modyfikacją stylu życia. Objęło ono 143 kobiety ze średnim BMI 38 kg/m², u których nie stwierdzano owulacji.²⁷ Każda z pacjentek miała indywidualną konsultację z dietetykiem, podczas której wyznaczono realny do zrealizowania cel. Jego osiągnięcie byłoby możliwe przy zmniejszeniu dobowej podaży energii średnio o 500 kilokalorii. Stwierdzono, że zarówno kobiety z grupy leczonej metforminą, jak i przyjmujące placebo zdołały obniżyć masę ciała, a liczba utraconych kilogramów nie różniła się między obiema grupami. U kobiet, które schudły, zaobserwowano powrót cykli miesięczkowych i podobnie jak

poprzednio nie stwierdzono różnic między poszczególnymi ramionami badania.⁷

W badaniu duńskim 228 kobiet z PCOS leczono cytrynianem kломifenu (clomifene citrate, CC) w połączeniu z metforminą lub z placebo.⁸ Nie stwierdzono istotnych różnic we wskaźniku uzyskanych owulacji (64 vs 72%), ciąży (40 vs 46%) ani samoistnych poronień (12 vs 11%). Znacząco większa część kobiet leczonych metforminą zrezygnowała z leczenia z powodu działań niepożądanych (16 vs 5%). Amerykańskie badanie *Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome (PPCOS)*⁹ objęło 676 kobiet obserwowanych przez 6 cykli lub 30 tygodni, które zostały randomizowane do jednego z trzech ramion (metformina 1000 mg dwa razy na dobę plus placebo, cytrynian kломifenu plus placebo oraz metformina plus cytrynian kломifenu). Ogólnie wskaźnik żywych urodzeń wyniósł, odpowiednio: 7 (5/208), 23 (47/209) oraz 27% (56/209), przy czym wskaźnik w grupie otrzymującej samą metforminę był istotnie mniejszy niż w dwóch pozostałych grupach. Z kolei wskaźnik poronień był większy w grupie otrzymującej samą metforminę (40 vs odpowiednio 23 i 26%). Doprowadziło to do wniosku, że jako leczenie pierwszego rzutu niepłodnych pacjentek bez owulacji na tle PCOS metformina była istotnie statystycznie mniej skuteczna niż cytrynian kломifenu, a dołączenie metforminy do cytrynianu kломifenu nie przyniosło znaczących korzyści.⁹ Natomiast analiza podgrupy pacjentek z BMI przekraczającym 35 kg/m² oraz opornych na kломifen wykazała potencjalną korzyść z zastosowania metforminy w połączeniu z cytrynianem kломifenu.⁹

Pojawiły się sugestie, że dołączenie metforminy może poprawić odpowiedź na egzogenne gonadotropiny lub korzystnie wpływać na leczenie niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie. Rzeczywiście jedno z większych badań wykazało zwiększenie wskaźnika ciąży u kobiet z policystycznymi jajnikami i średnim BMI rzędu 28 kg/m² leczonych metforminą (850 mg dwa razy

na dobę) przez 4 tygodnie w trakcie programu zapłodnienia pozaustrojowego (in vitro fertilization, IVF).¹⁰ W przytaczanym badaniu 101 kobiet randomizowano do grup otrzymującej metforminę lub placebo. Wskaźnik ciąży klinicznych trwających powyżej 12 tygodni zarówno w przeliczeniu na cykl (39 vs 16%, $p=0,023$), jak i w przeliczeniu na transfer (44 vs 19%, $p=0,022$) był istotnie statystycznie większy w grupie leczonej metforminą. Co więcej, mimo większego wskaźnika ciąży w grupie otrzymującej metforminę w tym ramieniu badania odnotowano istotnie rzadsze występowanie ciężkiego zespołu hiperstymulacji (4 vs 20%, $p=0,023$).¹⁰ Te wyniki są obiecujące, jednak w celu potwierdzenia tych obserwacji konieczne są dalsze badania pozwalające jednoznacznie ocenić miejsce metforminy w technikach rozrodu wspomaganego medycznie.

Uaktualniony przegląd bazy Cochrane pozwolił na konkluzję, że leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia insuliny, takie jak przyjmowanie metforminy, w aspekcie poprawy wyników reprodukcyjnych oraz parametrów metabolicznych ma ograniczone zastosowanie.¹¹ Zwłaszcza zastosowanie samej metforminy lub metforminy w połączeniu z lekami indukującymi owulację, takimi jak cytrynian kломifenu, nie zwiększa szansy na urodzenie dziecka. Ponadto wbrew doniesieniom o zmniejszeniu rozwoju cukrzycy w populacji pacjentek wysokiego ryzyka, ale bez PCOS,¹² kwestionowane jest obecnie długotrwałe stosowanie metforminy w celu zmniejszenia ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego.¹¹ Głównym zaleceniem dla młodych kobiet z PCOS pozostaje prowadzenie odpowiedniego trybu życia z naciskiem na dietę oraz aktywność fizyczną.

4. Podsumowanie

Mimo obiecujących wyników wstępnych badań ostatnie szeroko zakrojone randomizowane kontrolowane badania nie potwierdziły korzystnego wpływu metforminy w leczeniu kobiet z PCOS i brakiem owulacji ani jako te-

rapii pierwszego rzutu, ani w połączeniu z cytrynianem klomifenu. Większość prac poświęcono postępowaniu w niepłodności związanej z brakiem owulacji, stąd też brakuje dobrej jakości danych pochodzących z randomizowanych kontrolowanych badań, które dotyczyłyby leczenia innych objawów PCOS. Jest oczywiste, że nadrzędnym celem dla otyłych pacjentek z PCOS powinno być zmniejszenie masy ciała i poprawa czynności jajników, co wymaga zmian stylu życia w połączeniu z odpowiednią dietą i podjęciem aktywności fizycznej. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) oraz American Society for Reproductive Medicine (ASRM), opracowując konsensus w kwestii leczenia niepłodności związanej z PCOS, stwierdziły, że rola czynników uwrażliwiających na działanie insuliny oraz zmniejszających jej stężenie w leczeniu PCOS nie jest jasna i stosowanie tych leków należy ograniczyć do pacjentek z insulinopornością, której towarzy-

szy nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2.¹³ W związku z powyższym, zgodnie z aktualnie dostępnymi dowodami, metformina nie stanowi leku pierwszego rzutu w postępowaniu w PCOS.

© 2008 Ryoal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tłumaczenie i publikowanie artykułu Metformin therapy for the management of infertility in women with polycystic ovary syndrome, Opinion Paper 13 przez Medical Tribune Polska za zgodą RCOG. Jakiegokolwiek kopiowanie w którymkolwiek języku w części lub w całości bez uprzedniego pisemnego zezwolenia wydawcy całkowicie zabronione.

PIŚMIENNICTWO

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.
2. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141–54.
3. Balen AH, Anderson R. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil* 2007;10:195–206.
4. Kayshap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;11:2474–83.
5. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, d-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD003053 [DOI: 10.1002/14651858.CD003053].
6. Fleming R, Hopkinson Z, Wallace A, Greer I, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhoea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:569–74.
7. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined life-style modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). A randomised, placebo-controlled, double-blind multi-centre study. *Hum Reprod* 2006;21:80–9.
8. Moll E, Bossuyt PM, 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;24: 332(7556):1485.
9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356: 551–66.
10. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21:1416–25.
11. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD003053. DOI: 10.1002/14651858. CD003053.
12. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of Type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
13. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23: 462–77.