

Metformin kezelés hatékonyságának követése polycystás ovárium szindrómában

Mihály Emőke o.h.¹, Bokor Barna-József o.h.¹, Kolcsár Melinda²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvosi Kar VI. év, ²Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Farmakológia Tanszék

Analiza eficienței tratamentului cu metformin în sindromul ovarelor polichistice

Introducere: Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă tulburare a ovulației asociată și cu hiperandrogenism. Scopul cercetării: urmărirea eficienței metforminei asupra ovulației, și în special asupra fertilității. Materiale și metode: Între anii 2004-2006, am urmărit la pacientele cu SOP, de la Policlinica Marmed, tulburările metabolice și cele hormonale înainte și după tratament cu metformin, calculând rata însărcinării la aceste paciente. Rezultate: La 50% dintre paciente era prezent hiperandrogenismul, la 32,61% tulburările menstruale, 28,26% au prezentat obezitate, și 14,13% infertilitate de cuplu. Hiperprolactinemia s-a observat în 44,57% dintre cazuri, iar un raport crescut de LH/FSH la 30,43%. Am utilizat un tratament cu metformin la 64 de paciente, după care la 8 au reapărut ciclurile ovulatorii, iar în 4 cazuri și sarcina. Concluzii: tratamentul cu metformin s-a dovedit a fi eficient, ceea ce subliniază rolul rezistenței la insulină în etiopatogenia SOP, precum și importanța tratamentului vizând scăderea rezistenței la insulină în SOP.

Cuvinte cheie: sindromul ovarelor polichistice, metformin, fertilitate

The analysis of the effectiveness of metformin in polycystic ovarian syndrome

Introduction: Polycystic ovarian syndrome (POS) is one of the most frequent forms of the chronic anovulatory diseases with androgen excess. Aim of the study: to analyse the efficacy of the metformin therapy upon ovulation and fertility. Material and methods: We followed for 3 years (2004-2006) the metabolic and hormonal changes in POS patients before and after metformin treatment, especially the frequency of the fertilisation. Results: In 50,00% of the cases hyperandrogenism was present, obesity in 28,26%, bradi/amenorrhoea in 32,61% and infertility in 14,13% of the cases. Elevated PRL levels were found in 44,57%, and elevated LH/FSH ratio in 30,43% of the patients. Metformin therapy was applied in 64 patients. After this ovulatory cycles appeared in 8 cases and 4 women got pregnant. Conclusions: The metformin therapy is effective, which proves the role of insulin-resistance in the etiology of POS and furthermore supports the fight against one of the causative agents, the insulinresistance.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, metformin, fertility

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (3): 158-160

www.orvtudert.ro

TDK 2007: A Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem XIV. Tudományos Diákköri Konferenciáján dínyertes dolgozat

A polycystás ovárium szindróma (PCOS) a krónikus anovulációhoz társuló androgéntúlsúly egyik leggyakoribb formája, amely a prokreációs periódusban lévő nők 5-10%-át érinti [2]. A velejáró lipidanyagcsere-zavarok, amelyek részben az androgéntúlsúly, részben a 60-70%-ban társuló inzulinrezisztencia következményei, jelentős szív-érrendszeri kockázattal járnak. Az inzulinrezisztencia csökkent glükóztoleranciára, vagy manifeszt 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására vezethet, viszonylag fiatal korban [4,5]. Gyakran jelentkeznek reprodukciós zavarok: infertilitás, rendszertelen méhvézés, spontán vetélések. A hosszú ideig fennálló, nem gátolt ösztrogén-hatás miatt fokozódik az endometrium hyperplasia, valamint endometrialis rák kialakulásának veszélye. Az androgéntúlsúly számos pszichés problémát is felvet, ezért a kórkép szociális vetülete sem elhanyagolható. A 2003-as rotterdami kritériumok szerint PCOS fennállásáról akkor beszélhetünk, ha a következő három kritérium közül legalább kettő megvan: peteérési- vagy menstruációs zavar, androgéntúlsúly tünetei vagy laboratóriumi jelei, polycystás ováriumok észlelése ultrahanggal, más endokrin betegség hiányában. Bár a petefészkek cysticus elváltozásai gyakran fennállnak, ezek más etiológiájú betegségekben is előfordulhatnak, ugyanakkor nem mindig mutathatók ki a hiperandrogén nőknél sem (pl. orális antikonceptívumok használata esetén), ezért nem jelentenek egyértelmű diagnosztikai kritériumot [1, 4, 6].

A polycystás ovárium szindrómát jelenleg egy heterogén rendellenességként tartják számon, melynek etiológiája multifaktoriális. Az utóbbi időben sok tanulmány hangsúlyozza a hyperinsulinizmus/inzulinrezisztencia és a növekedési faktorok szerepét a kórkép kialakulásában, valamint az inzulin-szenzitivizáló terápia hatékonyságát ennek kezelésében [4, 6].

Célkitűzés

A PCOS-ban előforduló fenotípusos elváltozások és hormonális eltérések felmérése, valamint a metformin terápia hatékonyságának vizsgálata.

Vizsgálati anyag és módszer

A marosvásárhelyi MARMED Járóbetegrendelő endokrin szakrendelésén 2004-2006 között megvizsgált betegek körében a PCOS-val kórismézettekét követtük retrospektív és prospektív módon. PCOS kórisméjét, a 2003-ban konszenzusként elfogadott Rotterdami-kritériumok alapján állítottuk fel. 92 betegnél vizsgáltuk a PCOS fenotípusos elváltozásait, a klinikai tüneteket, mint obesitas, hirsutismus és egyéb bőrtünetek, menstruációs zavarok, valamint a következő hormonális tényezőket: LH/FSH arány, tesztoszteron, progeszteron, E2, PRL és TSH, FT4.

Külön követtük a fent említett változókat inzulin-szenzitivizáló kezelés előtt és után, amit 64 betegnél sikerült alkalmazni. Ugyanakkor, a korábban infertilis pároknál, felmértük a terhesség előfordulási arányát a kezelés után.

A betegek metformin kezelés előtt klinikai és laboratóriumi vizsgálaton vettek részt, melynek során a menstruációs ciklus 21. napján mértünk tesztoszteronszintet a hiperandrogenaemia vizsgálatának céljából, valamint a progeszteronszintet az ovuláció jelenlétének illetve hiányának igazolására. A ciklus 3-8. napján mértük az FSH ill. LH hormonok szintjét, majd kiszámoltuk ezek arányát (LH/FSH). Normális értéknek az 1,5-ig terjedő értékeket tekintettük, e fölött magasnak tekintettük, és PCOS-re jellemző pozitív jelnek vettük. Metformin-terápiát 2×850 mg, illetve

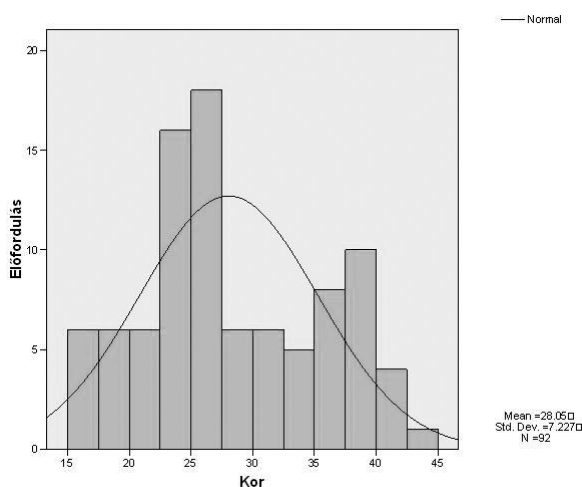


túlsúlyos betegeknél 3×850mg adagban alkalmaztunk, a mellékhatások elkerülése érdekében kis dózissal (250 mg) kezdtük, majd fokozatosan emeltük az adagot. A kezelés beállítása után átlagosan 3 hónappal a ciklus 21. napján a betegek megismételték a tesztoszteron- és progeszteronszint méréseket. Ezen vizsgálatok eredményeit a korábban kapottakhoz hasonlítva következtettünk a kezelés hatékonyságára. Eredményeinket összehasonlítottuk a szakirodalomban talált adatokkal. Statisztikai számításainkhoz az SPSS 12.0 programot használtuk.

Eredmények

Az általunk vizsgált betegcsoport 92 személyből áll, átlagéletkoruk $28,05 \pm 7,22$ év volt (a legfiatalabb 14, a legidősebb 44 éves). A kórkép főleg a 25 év körülieket és a 35-40 év közötti csoportot érintette (1.ábra).

A klinikai tünetek közül menstruációs zavarokat 30 betegnél (32,61%), hyperandrogenismust 46 betegnél (50,0%) észleltünk. Fertilitási panaszok 13 esetben (14,13%) fordultak elő. Obesitas volt jellemző 26 esetben (28,26%), azonban 66 betegnél (71,74%) a PCOS normál testsúllyal társult. A hormonális vizsgálatok során tesztoszteronra vonatkozóan 38, LH/FSH-ra 75, progeszteronra 73 esetben találtunk értékelhető eredményt. Eszerint a tesztoszteronszint 13 betegnél (14,13%) emelkedett, 25 betegnél (27,17%) normális volt. Magas LH/FSH arány 28 esetben (30,43%) volt jellemző, 47 esetben normális lévén. A progeszteronszint 32 esetben (34,78%) alacsony, 36 esetben (39,13%) normális volt. PCOS-hez társuló hyperprolactinaemia 41 esetben (44,57%) fordult elő. A PCOS-re jellemző ultrahang-kép előfordulási aránya alacsony volt (6,52%). A társbetegségek közül figyelemre méltó volt a pajzsmirigyelégtelenség előfordulása (48,91%), a magasvérnyomás és cukorbetegség kis mértékben volt csak fellelhető (6,52% ill. 4,35%). Az esetek közel 70%-nál alkalmaztak inzulinszenzitivizáló kezelést (64 betegnél), melyet 12%-ban prolaktinszint csökkentő



1. ábra. Az életkor eloszlása PCOS-el kórosított betegek körében

terápiával társítottak.

A hyperandrogenismus és obesitas között nem találtunk összefüggést ($p=0,274$).

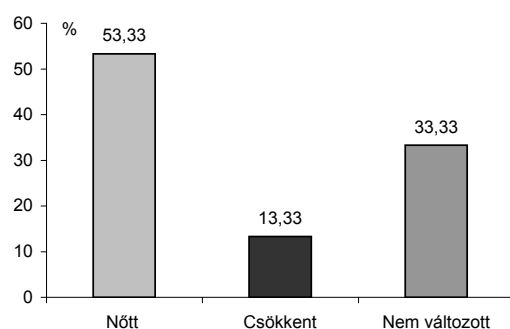
Metformin kezelést követően a progeszteronszint emelkedett illetve normalizálódott: 15 beteg esetében találtunk utánkötést, ezért statisztikailag csak ezeket dolgoztuk fel ($p=0,177$) (2.ábra).

Az LH/FSH változását 12 esetben tudtuk követni, melyek felénél csökkent illetve normalizálódott az arány ($p=0,182$) (3.ábra).

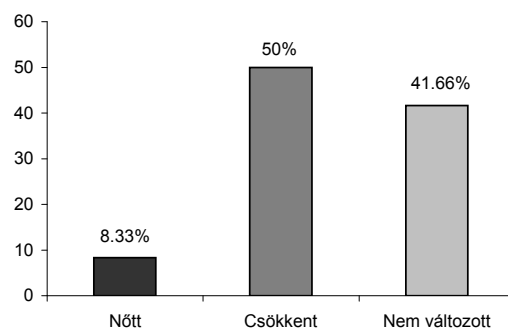
A tesztoszteronszint 5 utánkötött esetből 4 esetben csökkent ($p=0,345$) (4.ábra).

Prolaktinszintre vonatkozóan 23 betegnél találtunk utánkötési vizsgálatokat, a társuló hyperprolactinaemia szignifikáns csökkenést mutatott ($p<0,001$) (5.ábra).

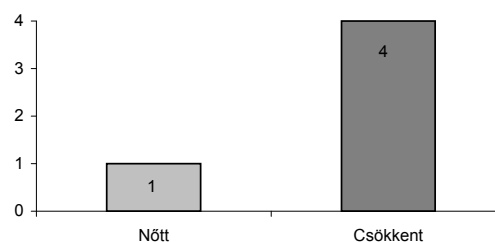
Terhesség korábban infertilis pároknál 9 közül 4 esetben volt a metformin kezelésnek tulajdonítható ($p=0,046$).



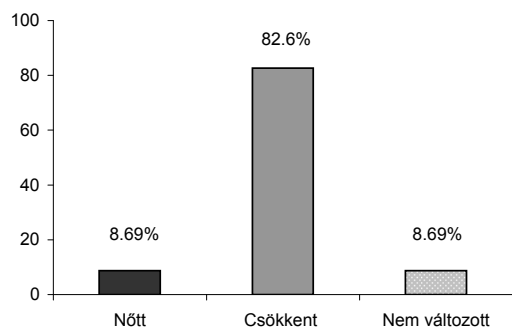
2. ábra. Progeszteronszint változása metformin kezelés után



3. ábra. LH/FSH változása metformin kezelés után



4. ábra. Tesztoszteronszint változása metformin kezelés után



5. ábra. Prolaktinszint változása metformin kezelés után

Megbeszélés

A metformin egy biguanid származék, amely több mechanizmus útján csökkenti a PCOS-ben előforduló inzulinrezisztenciát: növeli a glükózfelvételt a májban és a vázizmokban, csökkenti a glükózfelszívódást a belekben, ami étvágycsökkenéshez és következményes testsúlycsökkenéshez vezet. A testsúlyban bekövetkező 5-10%-os csökkenés önmagában növeli a célszövetek inzulinérzékenységét. A metformin másik fő hatása a májban történő glükoneogenesis jelentős csökkentése. Ugyanakkor fokozza az inzulin receptorokhoz való kötődését is. Mindezen folyamatok útján csökkenti az inzulinrezisztenciát és a következményes hyperinsulinaemiát. Az inzulinszint csökkenésével nő az SHBG-szint, csökken a vérben a szabad tesztoszteron mennyisége. Ugyanakkor visszaszorul az IGF-I-receptorhoz kötődő inzulin által stimulált LH-receptor-expresszió illetve LH-indukálta androgénelválasztás a petefészekben [2, 4, 6].

Az általunk vizsgált betegcsoport esetén a két leggyakoribb klinikai tünet a hyperandrogenismus és a menstruációs zavarok voltak, ami megfelel az irodalmi adatoknak [1,6]. A normál testsúllyal rendelkező nők nagyobb arányban voltak érintettek PCOS-ban, mint az elhízottak, és a szakirodalomban leírt 65%-al szemben csupán 28%-os volt az obez betegek aránya. A fertilitási zavarok valamint a PCOS-re jellemző ultrahang-kép előfordulása szintén alacsonyabb volt [3]. A kezelés előtt végzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei alapján, a PCOS-ben előforduló hyperprolactinaemia és magas LH/FSH aránya megegyezik

a szakirodalomban eddig közölt adatokkal [6]. Metformin terápia utáni eredményeinket hasonlítva az irodalomban találtakhoz, betegeinknél szerényebb a gyógyulási arány, megjegyzendő viszont, hogy eredményeinket átlagosan 3 hónapos kezelés után kaptuk. A 6 illetve 12 hónapos kezelés után jobb eredményeket várunk, melyeknek feldolgozása folyamatban van. Úgyszintén számíthatunk az esetek számának jelentős kibővülésére is.

Következtetések

PCOS-ban a normál testsúlyú nők nagyobb arányban érintettek, mint az elhízottak. Hyperandrogenismus és obesitas előfordulása között nincs összefüggés, a PCOS-ás betegek többsége normál testsúlyú. A metformin kezelés bizonyítottan növeli a teherbeesés esélyeit, hatásosan csökkenti a társuló hyperprolactinaemiát, valamint az LH/FSH arányt. Az ovuláció helyreállításában (progeszteronszint normalizálása) illetve a hyperandrogenismus csökkentésében betöltött szerepének bizonyítására további adatgyűjtés szükséges.

Az inzulinszenzitivizáló terápia hatékonysága alátámasztja azt a napjainkban világszerte elfogadott elméletet, mely szerint az inzulinrezisztencia jelentős szerepet játszik a PCOS etiopathogenesisében.

Irodalom

1. Azziz R. – *Diagnosis of polycystic ovary syndrome: The Rotterdam criteria are premature*, J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91:781-785.
2. Dunaif A. – *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*, Endocr Rev, 1997, 18:774-800.
3. Lakhani K., Seifalian A.M., Atiomo W.U. et al. – *Polycystic ovaries*, Br J Radiol, 2002, 75:9-16.
4. Kun I. Z. – *Klinikai endokrinológia*, Erdélyi Múzeum-Egyesület, Kolozsvár, 2000, 421- 429.
5. Ovalle F., Azziz R. – *Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus*, Fertil Steril, 2002, 77:1095-1105.
6. Richardson M. – *Current perspectives in polycystic ovary syndrome*, Am Fam Physician, 2003, 68:697-703.