

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Polycystic ovary syndrome and treatment with metformin: literature analysis

Kamilė Bertašiūtė¹, Miglė Vidrinskaitė¹

¹Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is multifactorial clinical syndrome, which causes endocrinologic, reproductive health and metabolic disorders. Nowadays the problem is relevant, as the population of women with PKS is as high as 6-20%. Patients' quality of life is often affected by the predominant symptoms: irregular menstruation, anovulation, infertility, hirsutism, acne, depression and increased anxiety, weight gain and obesity, and symptoms caused by hyperglycemia. The pathophysiology of the syndrome has not yet been fully clarified, but it has been found that insulin resistance may be a major aspect of the pathogenesis of this syndrome and subsequent symptoms. Insulin resistance is found to in more than 60% of PKS patients, whether or not they are obese or of normal weight. Untreated PKS can lead to serious health problems such as diabetes and heart problems. The diagnosis of PKS is based on the Rotterdam criteria, the treatment is often complex and personalized for each patient. Also the correction of life habits is also recommended as a first line treatment. Metformin is usually given to reduce insulin resistance. Administration of metformin alone and in combination with Clomiphen citrate has shown not only positive changes in weight and reproductive system in PKS patients, but also adverse effects on the development of more severe cardiovascular and metabolic diseases. However, metformin often causes unwanted gastrointestinal manifestations that need to be considered before prescribing it to each patient taking into a count the patients' detailed medical history and comorbidities.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, metformin, obesity, anovulation.

Policistinių kiaušidžių sindromas ir gydymas metforminu: literatūros apžvalga

Kamilė Bertašiūtė¹, Miglė Vidrinskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakultetas

Santrauka

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) yra nevienalytis klinikinis sindromas, kuriam būdingi endokrininiai, reprodukcinės sveikatos ir medžiagų apykaitos sutrikimai. Problema yra aktuali, kadangi populiacijoje yra net 6 - 20 proc. PKS sergančių moterų. Dažnai nukenčia sergančiųjų gyvenimo kokybė dėl vyraujančių simptomų: nereguliarios menstruacijos, anovuliacija, nevaisingumas, hirsutizmas, aknė spuogai, depresija ir padidėjęs nerimas, svorio padidėjimas ir nutukimas bei hiperglikemijos sukeliama simptomai. Sindromo patofiziologija iki šiol nėra pilnai išaiškinta, tačiau nustatyta, kad insulino rezistentiškumas gali būti pagrindinis šio sindromo ir tolimesnių simptomų patogenezės faktorius. Insulino rezistentiškumas nustatomas daugiau nei 60proc. PKS pacienčių, nepriklausomai ar nutukusios jos ar normalaus svorio. Negydomas gali sukelti rimtų sveikatos problemų, tokių kaip cukrinis diabetas ir širdies veiklos sutrikimai. PKS diagnostika remiasi Roterdamo kriterijais, o gydymas yra dažnai kompleksinis ir individualus kiekvienai pacientei, nepamirštant ir gyvenimo įpročių korekcijos. Siekiant sumažinti insulino rezistentiškumą, dažniausiai yra skiriamas vaistas metforminas. Vartojant metforminą monoterapijoje ir politerapijoje kartu su klomifeno citratu, stebimi ne tik teigiami svorio ir reprodukcinės sistemos pokyčiai PKS pacientėms, bet ir neigiamai veikiamas sunkesnių kardiovaskulinių ir metabolinių ligų vystymasis. Tačiau visgi metforminas dažnai sukelia nepageidaujamus gastrointestinalinius reiškinius, kuriuos būtina apsvarstyti prieš skiriant gydymą kiekvienai pacientei, atsižvelgiant į išsamią ligos anamnezę ir gretutines jos ligas.

Raktažodžiai: policistinių kiaušidžių sindromas; metforminas; nutukimas; anovuliacija.

Įvadas

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) šiuo metu yra viena aktualiausių reprodukcinio amžiaus moterų problemų. Šis endokrininis sindromas turi didelę neigiamą įtaką su sveikata susijusiai moters gyvenimo kokybei bei psichologinei būsenai [1][2]. PKS siejamas su įvairiais sveikatos sutrikimais: ginekologinės problemos kaip menstruacijų ciklo sutrikimai ir nevaisingumas, dermatologinės problemos kaip aknė ir hirsutizmas, taip pat metaboliniai sutrikimai. Yra stebima stipri asociacija tarp šio sindromo ir svorio priaugio bei nutukimo, kadangi būklės kaip antrinė hiperinsulinemija ir rezistentiškumas insulinui yra vienos pagrindinių priežasčių, skatinančių PKS vystymąsi. Negydomi metaboliniai sutrikimai progresuoja į rimtus sveikatos susirgimus kaip arterinė hipertenzija bei dukrinis diabetas. Nustatyta, kad net 5proc. sumažinus kūno svorį ir koregavus insulino rezistentiškumą, galima stebėti teigiamus pokyčius hiperandrogenizmo, reprodukcinės funkcijos ir metabolinės sistemos simptomų korekcijoje. Todėl greta ginekologinių ir dermatologinių simptomų gydymo ypač svarbus yra insulino rezistentiškumo koregavimas ir dažniausias vartojamas medikamentas tam yra metforminas [3].

Epidemiologija

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) yra kompleksinis reprodukcinio amžiaus moterų sutrikimas, sukeliantis įvairias endokrinines, reprodukcinės ir metabolines organizmo disfunkcijas. Tai yra viena dažniausių endokrinopatijų, moterų populiacijoje pasitaikanti net 6 - 20 proc. [4][5].

Etiologija

PKS yra sutrikimas, kurio etiologija yra sudaryta iš tokių faktorių kaip genetika ir aplinkos įtaka, tačiau iki galo nėra išaiškinta [6]. Nors sindromo patofiziologija yra sudėtinga ir kol kas nėra išskirta vieno aiškaus defektyvaus faktoriaus, kuris darytų nepaneigiamą įtaką PKS pasireiškimui, dalis ankstesnių mokslinių tyrimų teigia, kad PKS išsivysto jau esant pirminėms kiaušidžių anomalijoms. Visgi šiuo metu yra keliama hipotezė, kad rezistentiškumas insulinui yra pagrindinis šio sindromo ir tolimesnių simptomų patogenezės aspektas. Rezistentiškumas insulinui nustatomas daugiau nei 60 proc. pacienčių, nepriklausomai ar nutukusios jos ar normalaus svorio [7][8]. Nustatyta, kad lyginant su bendrąja populiacija, metabolinis sindromas yra 2 kartus dažnesnis tarp PKS pacienčių, o rizika susirgti 2 tipo cukriniu diabetu net 4 kartus didesnė [5][9].

Simptomai

Pagrindiniai PKS simptomai yra susiję su androgenų pertekliumi, anovuliacija bei metaboliniu sindromu, sukeldami ginekologinius, dermatologinius ir metabolinius sutrikimus, nors PKS gali pasireikšti ir visiškai asimptomatiškai [10]. Dažniausi simptomai yra padidėjęs svoris ir nutukimas – 80 proc., nereguliarios menstruacijos – 71,8 proc., hirsutizmas – 68 proc., aknė – 67,3 proc., hiperglikemija – 63,2 proc. bei ultragarsu patvirtintos daugybinės daugiau nei 1cm skersmens cistos kiaušidėse – 61 proc. Negydomi šie simptomai progresuoja ir sukelia ligas ir būkles kaip arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, miego apnėja, nevaisingumas, padidėjęs endometriumo storis, savaiminiai persileidimai, depresija, padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje ir hiperandrogenizmas, kurios vėliau reikalauja papildomo gydymo [7][10].

Diagnostika

Diagnozuojant PKS, endokrinologų draugija siūlo naudotis Roterdamo kriterijais t.y. bent 2 teigiami kriterijai: hiperandrogenizmas, kiaušidžių disfunkcija ir/arba ultragarsu randamos policistinės kiaušidės. Taip pat reikia atmesti kitas galimas priežastis kaip suaugusiųjų įgimtą antinksčių hiperplaziją, hiperprolaktinemiją ar androgenus sekretuojančias neoplazmas, galinčias sukelti hiperandrogenizmą bei kiaušidžių disfunkcijas [7][9][11]. Nerekomenduojama skubėti ir pradėti tirti bei gydyti merginas bent 2 metus nuo pirmųjų menstruacijų pradžios, kadangi menstruacijų reguliarumas dar nėra susiformavęs,

ir patartina šios amžiaus grupės pacientėms diagnozuoti PKS tik patvirtinus visus tris Roterdamo kriterijus [9].

Gydymas

PKS gydymas turi būti individualizuotas kiekvienai pacientei ir jos poreikiams, labiausiai atsižvelgiant į norą pastoti. Nevaisingumo gydymui pirmos eilės medikamentai yra klomifeno citratas ir letrozolis. Menstruacijų nereguliarumui ar dermatologiniams simptomams (aknė, hirsutizmas) pirmos eilės medikamentai yra hormoniniai kontraceptikai. Turinčioms antsvorį ar nutukusioms pacientėms pirmos eilės gydymas yra svorio mažinimas ir gyvenamosios korekcija [9][12][13]. Sumažinus kūno svorį 2-5 proc. stebimi teigiami pokyčiai ovuliacijos procese ir hiperandrogenizmo korekciroje [10]. Kadangi nėra specifinių dietos ir fizinio aktyvumo rekomendacijų būtent visoms PKS pacientėms, patariama laikytis populiacijoje vyraujančia subalansuota dieta ir pasiekti bent 150-300 min. įvairaus intensyvumo fizinio aktyvumo per savaitę. Žinoma, kiekviena pacientė turėtų būti nuodugniai ištirta ir konsultuota dietologo, atsižvelgiant į ankstesnius svorio pokyčius, medicininę anamnezę bei pacientės tikslus [10][14].

Metforminas skiriamas pirmu numeriu gydyti metaboliniams simptomams, nes mažina insulino rezistentiškumą ir kraujo glikemiją, taip pat MTL ir bendro cholesterolio koncentraciją kraujyje [9][15].

Metforminas lyginant su gydymu placebo

Apžvelgus 41 tyrimą, nustatyta, kad vartojant metforminą gyvų naujagimių gimstamumas gali būti nuo 19 proc. iki 37 proc., kol placebo grupėje tik apie 19 proc. Taip pat pastebėta, kad pacientėms vartojančioms metforminą 22 – 40 proc. dažniau pasireiškia gastrointestinaliniai simptomai – diarėja, pilvo skausmai. Lyginant su placebo gaunančiomis moterimis tokie simptomai pasitaikė tik 10 proc. Taip pat nedidelės kokybės įrodymais teigiama, kad klinikinio nėštumo ir ovuliacijos atvejų turbūt būna dažniau vartojant metforminą nei placebo. Tačiau pilnai nenustatyta, ar metformino ir placebo vartojimas turi įtakos persileidimų dažniui [16]. Taip pat pastebėti ir KMI teigiami pokyčiai vartojančių metforminą grupėje [17].

Metforminas derinyje su klomifeno citratu lyginant su gydymu tik klomifeno citratu

Nebuvo pastebėta, kad vartojant metformino ir klomifeno citrato derinį gyvų naujagimių gimstamumas 23-34 proc. būtų reikšmingai didesnis nei vartojant tik klomifeno citratą 24 proc. Tačiau nustatyta, kad gastrointestinaliniai simptomai vartojant tik klomifeno citratą pasireiškia 9 proc. pacienčių, kol vartojant medikamentų derinį – 31 – 37 proc. Žemos kokybės įrodymais teigiama, kad pacientėms gydomoms metformino ir klomifeno citrato deriniu gali būti dažniau nustatomas klinikinis nėštumas ir ovuliacija. Tačiau aiškių įrodymų nerasta, kad gydymas medikamentų

deriniu ar gydymas tik klomifeno citratu didintų ar mažintų įvykusių persileidimų skaičių [16].

Metforminas lyginant su gydymu klomifeno citratu

Apžvelgiant klinikinius tyrimus, aiškių ir neginčytinų išvadų lyginant šias grupes nenustatyta, kadangi medikamentai yra skirtingų grupių ir tyrimų kokybės įrodymai yra maži, todėl negalima teigti, kad gydymas vienu ar kitu medikamentu turėtų įtakos gyvų naujagimių gimstamumui. Išskirsčius pacientes į dvi grupes: nutukusios ir normalaus svorio, buvo pastebėta, kad nutukusių grupėje, vartojančių metforminą, gyvų naujagimių gimstamumas buvo mažesnis, nei normalaus svorio, vartojančių metforminą, grupėje. Taip pat dėl labai žemos kokybės įrodymų, negalima daryti išvadų, kad gydymas metforminu turi nepaneigiamą įtaką t.y. gali būti, kad nutukusių moterų tarpe vartojant metforminą klinikinio nėštumo ir ovuliacijos atvejų būna mažiau nei nenutukusių grupėje, kur galima didesni klinikinio nėštumo atvejai, bet ovuliacijos atvejų pokyčių nestebima. Taip pat nėra aišku, ar yra skirtumų tarp grupių vertinant persileidimų atvejus [16].

Apibendrinimas

Apžvelgus egzistuojančią literatūrą, galima pastebėti metformino naudą kontroliuojant ir gydant PKS bei pacienčių gyvenimo kokybės pagerėjimą. Vartojant metforminą monoterapijoje ir politerapijoje kartu su vaistų deriniais, stebimi ne tik teigiami svorio ir reprodukcinės sistemos

pokyčiai PKS pacientėms, bet ir neigiamai veikiamas sunkesnių kardiovaskulinių ir metabolinių ligų vystymąsis. Tačiau visgi metforminas dažnai sukelia nepageidaujamus gastrointestinalinius reikškimus, kuriuos būtina apsvarstyti prieš skiriant gydymą kiekvienai pacientei individualiai.

Literatūros sąrašas

1. de Lima Nunes R, Dos Santos IK, Cobucci RN, Pichini GS, Soares GM, de Oliveira Maranhao TM, et al. Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore)* 2019 Dec;98(50):e18323.
2. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol* 2018 Aug;132(2):321-336.
3. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)* 2016 Jun;16(3):262-266.
4. Wikiera B, Zubkiewicz-Kucharska A, Nocon-Bohusz J, Noczynska A. Metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2017;23(4):204-208.
5. Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016 Dec 1;74(6):661-667.
6. Concha CF, Sir PT, Recabarren SE, Perez BF. Epigenetics of polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2017 Jul;145(7):907-915.
7. Sidra S, Tariq MH, Farrukh MJ, Mohsin M. Evaluation of clinical manifestations, health risks, and quality of life among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2019 Oct 11;14(10):e0223329.
8. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.
9. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician* 2016 Jul 15;94(2):106-113.
10. Lua ACY, How CH, King TFJ. Managing polycystic ovary syndrome in primary care. *Singapore Med J* 2018 Nov;59(11):567-571.
11. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016 Jul 7;375(1):54-64.
12. Lua ACY, How CH, King TFJ. Managing polycystic ovary syndrome in primary care. *Singapore Med J* 2018 Nov;59(11):567-571.
13. Dos Santos IK, Ashe MC, Cobucci RN, Soares GM, de Oliveira Maranhao TM, Dantas PMS. The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020 Apr;99(16):e19644.
14. Lim S, Smith CA, Costello MF, MacMillan F, Moran L, Ee C. Barriers and facilitators to weight management in overweight and obese women living in Australia with PCOS: a qualitative study. *BMC Endocr Disord* 2019 Oct 23;19(1):106-019-0434-8.
15. Al Khalifah RA, Florez ID, Dennis B, Thabane L, Bassilious E. Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016 May;137(5):10.1542/peds.2015-4089.
16. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding

gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019 Dec 17;12:CD013505.

18. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2015 Sep-Oct;21(5):560-574.