

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METFORMİN KULLANIMI

METFORMINE TREATMENT IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS)

İ.Veyssel FENKÇİ¹, Mehmet YILMAZER¹,Semin FENKÇİ²

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D, Afyon

²Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Afyon

ÖZET:Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadın popülasyonunun en sık görülen heterojen hastalıklarından biridir. PKOS'u kronik anovulasyon, yükselmiş androjen seviyeleri, hiperandrojenizm bulguları, büyümüş kistik overler ve obesite ile karakterize bir hastalıktır. PKOS'unun patogenezi halen bütün ayrıntılarıyla bilinmemektedir. PKOS'lu kadınlarda sıklıkla, obesiteden bağımsız olarak, artmış insülin direnci gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ile hiperandrojenizm arasında kuvvetli bir bağ vardır. Bu bağ, artmış insülin direnci ve beraberindeki hiperinsülineminin PKOS'unda patojenik bir rol oynadığı hipotezini destekler. İnsüline karşı hücre duyarlılığını arttıran bir ajan olan metformin, PKOS'unun tedavisinde denenebilir. Bu ajan insülin duyarlılığını çeşitli mekanizmalarla düzelterek plazma insülin seviyelerinde azalmaya neden olur. Metformin tedavisi sonrasında serum androjen seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Bu makalede bir terapötik ajan olarak metforminin PKOS'unun tedavisindeki rolü değerlendirilmiştir.

[Anahtar kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Metformin.]

ABSTRACT:Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common heterogeneous disease of the population of reproductive-aged women. It is a disorder characterized by chronic anovulation, elevated androgen levels, signs of hyperandrogenism, enlarged cystic ovaries, and obesity. The pathogenesis of PCOS is still largely unknown. In women with PCOS, insulin resistance has been frequently shown, without concomitant obesity. There is a strong correlation between hyperinsulinemia and hyperandrogenism. This correlation supports the hypothesis that insulin resistance associated hyperinsulinemia play a pathogenetic role in PCOS. Metformin as an insulin sensitizing agent improves insulin sensitivity by different ways and causes a subsequent reduction in plasma insulin levels, that's why it may be effective agent in the treatment of PCOS. Significant reductions in serum androgen levels are seen after metformin treatment. To elucidate the role of metformin as a therapeutic agent in the treatment of PCOS was reviewed in this article.

[Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Metformin]

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA METFORMİN KULLANIMI

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk olarak 1935'te Stein ve Leventhal tarafından adet düzensizliği, obesite, hirsütizm, sterilite ve sklerotik overler olarak tanımlanmıştır (1). Bugünkü bilgilerimize göre, üreme çağındaki

kadınların %6'sında görülmekte olan, polikistik over sendromu hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize genel ve heterojen bir hastalıktır (2).

PKOS'unun patogenezi tam olarak bilinmemekte, ve dolayısıyla da bu hastalara uygulanan medikal yaklaşım; menstrual disfonksiyonun, kozmetik bozukluğun ve

infertilitenin semptomatik kontrolü ile sınırlı kalmaktadır. Fakat, patogenezin temelinde anovulasyonun bulunduğu genel bir bilgidir. Kliniğinde peripubertal başlangıç, oligo-amenore, hirsütizm, akne, obesite, infertilite gibi durumların hepsi ya da birkaçı birlikte görülebilir. Tanı kriterleri üzerinde tam bir fikir birliğinin olmaması bu olgulardaki kliniğin heterojenitesinden kaynaklanmaktadır. Hastanın öyküsü ve biyokimyasal değerleri tanıda esas rolü oynamaktayken morfolojik görünümü ortaya koyan ultrasonografi veya laparoskopi sırasında yapılan gözlem tanıya yardımcı değerlerdir. PKOS ile polikistik over farklı kavramlardır. Chusing sendromunda ve androjen salgılayan tümörlerde de polikistik görünüm bulunabilir (3,4).

Serum luteinize edici hormon (LH) ile follükül stimüle edici hormon (FSH) oranının ve androstenedion, serbest testosteron (TST), dihidroepiandrostenedion (DHEA), 17-hidroksiprogesteron (17OHP) seviyelerinin yüksek olması önemli tanı kriterlerindedir. Androjenlerin periferik çevrimi ile serum östrojen seviyeleri artarken, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) miktarı düşer. İnsulin direnci sonucu gelişen hiperinsulineminin ovarian östrojen ve androjen sentezini artırıcı etkisi ile karaciğerden SHBG yapımını azaltması da bu tablonun gelişimine katkıda bulunur (5).

Tüylenmesi bulunan hastalarda diabet ilk olarak 1921 yılında Achard ve Thiers tarafından tanımlanmıştır (6). Kahn ve ark.'ları ise 1976'da akantozis nigrikansı, şiddetli insülin direnci ve virilizasyonu bulunan genç kadınları yayınlamıştır (7). PKOS'lu vakaların çoğunun obes olmasına ve obesitenin insülin direncinde önemli bir rolü bulunmasına karşın, vücut kitle indeksi normal olan az sayıdaki olgularda da obesiteden bağımsız olarak insülin direnci görülebilmektedir (8,9,10). İn-vitro çalışmalarda insülinin teka hücrelerinde androjen sentezini artırarak ovarian steroidogenezi doğrudan etkilediği gösterilmiştir (11,12). Barbieri ve ark.'ları PKOS'lu kadınların tekal hücrelerindeki insülin ve LH'ya verilen androjen yanıtı normal kadınların verdiği yanıtı göre artmış

olarak bulmuştur (13). Ayrıca insülin SHBG'in karaciğerdeki sentezini azaltarak serbest androjen seviyesinde bir artışa neden olmaktadır (14). İnsülin direnci kompensatuar hiperinsulinemi ile birlikte seyreder. İn-vivo çalışmalarda da hiperinsulineminin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile uyarılan adrenal androjen sentezini arttırdığı bilinmektedir (15,16,17). İnsülin direnci hiperandrojenizmden önce gelmekte, hiperinsulinemi androjenlerde artışa neden olmaktadır (18,19,20). PKOS'lu hastalarda hiperinsulinemi, yükselmiş LDL-kolesterol, total kolesterol ve trigliserid ile birlikte seyreder (21). İnsülin direnci ve hiperinsulinemi genç yaşta Tip II diabetes mellitus için major ve ileride gelişebilecek koroner arter hastalığı için muhtemel risk faktörlerindedir (18,22). Bu bağlamda, bir çok veri insülin direnci ve hiperinsulineminin PKOS'unda patojenik rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (8).

Metformin Tip II diabetes mellitusta kullanılan biguanid, anti-hiperglisemik bir ajandır. Kan glukoz seviyesini, periferik alımını ve intestinal kullanımını artırarak, hepatik üretimini ise azaltarak düşürmektedir. İnsülinin reseptör düzeyinde duyarlılığını artırır, fakat sekresyonunu etkilemez (23,24).

Bu veriler ışığında insülin duyarlılığını artırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanımı ortaya atılmıştır. Böylelikle androjen ve östrojen düzeylerinin düşürülmesi ön görülmüştür. Bu ajanlardan biri olan metforminin kullanımı bir çok çalışmada araştırılmıştır.

Metformin ile yapılan ilk çalışmayı, 1994 yılında Velazquez ve ark.'ları yayınlamışlardır. Metformin ile tedavi edilen 26 PKOS'lu hasta üzerinde yaptıkları 8 haftalık bir çalışmada insülin duyarlılığında artma ile birlikte serum LH ve androjenlerinde azalma izlenmiştir (25).

Yine Velazquez ve ark.'nın 40 PKOS'lu hasta (22 tanesi çalışmayı tamamlamış) üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada olgulara en az 6 ay süre ile metformin (1500 mg/gün) verilip; insülin duyarlılığında artma, serum LH ve serbest TST düzeylerinde azalma

ve menstrual siklusta düzelme tesbit edilmiştir (26).

Moggetti ve ark.'ları 23 PKOS'lu kadına 6 ay süreyle, ilk hafta 500 mg/gün, ikinci hafta 1000 mg/gün, üçüncü ve daha sonraki haftalarda 1500 mg/gün metformin vererek yaptıkları çalışmalarında; menstrual öyküde %50 oranında düzelme, insulin duyarlılığında artma; serbest testosteron (TST) ve gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)-agonist testine 17OHP yanıtında düşme izlenmiş, vücut kitle indeksinde ise anlamlı bir değişim bulunmamıştır (27).

Laure ve ark.'ları PKOS'lu obes 20 hastaya 4-6 ay süre ile 1500 mg/gün metformin vererek menstrual siklusta düzelme izlerken, 2 aylık tedaviden sonra düşen ortalama TST düzeylerinin 4-6 aylık periyodun bitiminde tekrar aynı seviyeye yükseldiğini görmüşlerdir. Ancak serbest TST seviyeleri tedavi boyunca anlamlı derecede azalmış olarak izlenmiştir. Lipid ve seks steroidleri düzeyleri ile hirsutizm ve vücut kitle indekslerinde ise çalışmaya süresince anlamlı bir değişim izlenmemiştir (28).

Metformin tedavisi öncesi ve sonrası Leuprolide asetat ovarian androjen yanıtı değerlendiren bir çalışmada insulin seviyesi anlamlı derecede düşmüş, ovulasyon sıklığı artmış, ovarian androjen sekresyonu azalmış olarak bulunmuştur (29). Ancak yine aynı yazarlar tarafından yapılan bir başka çalışmada Leuprolide asetatın uyardığı androjen sekresyonunda herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (30).

la Marca ve ark.'ları menstrual siklusta bozukluğu bulunan PKOS'lu 14 hasta üzerinde 30-32 gün süre ile 1500mg/gün metformin vererek yaptıkları çalışmada 250µg ACTH'ya yanıt olarak serbest TST seviyesinde, 17αOHP / progesteron (17α - hihidroksilaz aktivitesini gösterir) ve androstenedion / 17α OHP (17, 20-liyaz aktivitesini gösterir) oranlarında düşme, SHBG konsantrasyonunda ise artış belirlemişlerdir. Yazarlar bu verilere dayanarak yüksek insulin seviyelerinin artmış plasma adrenal androjen düzeylerine neden olabileceği görüşünü savunmuşlardır (17).

Velazquez ve akr.'ları 16 diabetik olmayan PKOS'lu üreme çağındaki kadına günde 1500mg metformini 8 hafta boyunca vererek yaptıkları çalışmada majör fibrinolizis inhibitörü olan 'antijenik plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1)' ve lipoprotein-a düzeyleri ile vücut kitle indeksinde azalma tesbit etmişler, sonuç olarak da polikistik over sendromunda artmış olan aterotrombozis riskinde metformin kullanımını ile azalma olduğunu görüşünü ortaya koymuşlardır (31).

Morin-Papunen ve ark.'larının 32 obes PKOS'lu hastaya metformin (ilk 3 ay günde iki defa 500 mg, sonraki 3 ay günde iki kere 1000 mg) ve oral kontraseptif vererek yaptıkları toplam 6 aylık çalışmada metforminin bel/kalça oranı, serum TST seviyesi, açlık serbest yağ asiti ile insülin konsantrasyonlarını azalttığı ve menstrual siklusu düzene soktuğu tesbit edilmiştir. Oral kontraseptif alan hastalarda serum TST'nunda düşme, serum SHBG düzeyinde ise yükselmeye görülmüştür. Metforminin PKOS'lu obes hastalarda alternatif bir tedavi olabileceği ileri sürülmüştür (32).

16 obes PKOS'lu hastaya 6 ay boyunca 1700 mg/gün metformin vererek takip eden Diamanti-Kandarakis ve ark.'ları insülin duyarlılığında ve SHBG düzeyinde anlamlı bir artış, serbest TST'da ise azalma tesbit etmişlerdir. Ayrıca menstrual siklusta düzelme ve spontan gebelikler izlenmiştir (33).

Metformin alan PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada Nestler ve akr.'ları klomifen sitrata ovuluar yanıtın arttığını göstermiştir (35).

PKOS'lu 16 hastaya Ünlühizarcı ve ark.'ları tarafından 12 hafta boyunca metformin 1000 mg/gün verilmiş ve menstrual siklusta düzelme, insulin duyarlılığında artma izlenirken; buserelin testine FSH, LH, 17OHP ve androstenedion yanıtın değişmemiş olduğu belirlenmiştir. Bu verilere dayanılarak hiperinsulineminin ovarian sitokrom P450c17α enzim aktivitesinde herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır (1).

Bazı çalışmalarda PKOS'unda metformin kullanımının sonuçları değişken bulunmuştur. Metformin tedavisinin olumlu bulguları bütün

çalışmalarda aynı şekilde ortaya konulamamıştır (35,36). Metforminin en uzun süreli kullanımının 6 ay olması, değişik dozajlarda kullanım, vücut ağırlığı, çalışmaya alınma kriterleri, olguların genetik yapısı çalışmaların sonuçlarına etki yapmış olabilir.

Bizim kliniğimizde de PKOS'lu infertil hastalar ile fertil olup diğer klinik bulgulardan yakınan hastalarda metformin kullanımının değerlendirilmesine yönelik bir çalışma halen sürmektedir. Çalışma sonuçlanmamış olmasına rağmen 5 infertil hastada gebelik oluşmuştur. Araştırmanın verileri elde edildiğinde ayrıca yayınlanacaktır.

Polikistik over sendromunda görülen hiperinsulineminin serbest androjenlerde neden olduğu artış ve bunun hastalığın kliniğine olan olumsuz etkilerini ortadan kaldırmada insülin direncinin azaltılması gereği bilinen bir gerçektir. Buna göre, etkinliği bir çok klinik çalışmada kanıtlanan, insülin duyarlılığını arttıran ajanlardan metforminin, Tip II diabetes mellitus haricinde polikistik over sendromunda da yaygın kullanım alanı bulacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Ünlühızarıcı K, Keleştimur F, Bayram F, Şahin Y, Tutuş A. The effect of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*; 51:231-235,1999
2. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*; 333:853-861,1995
3. Kase N, Kowal J, Perloff W, Soffer G. In vitro production of androgens by a virilizing adrenal adenoma and associated polycystic ovaries. *Acta Endocrinol. (Copenh)*; 44:15-19,1963
4. Horrocks PM, Franks S, Hockley AD, Rolfe EB, Van Noorden S, London Dr. An ACTH secreting pituitary tumor arising in a patient with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*;17:457-468,1982
5. Dunaif A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. *The Endocrinologist*;2:248-260,1992
6. Achard C, Thiers J. Le Virilisme Pilaire et Son Association a l'Insuffisance Glycolytique (Diabete des Femmes a Barbe). *Bull Acad Natl Med (Paris)*;86:51-64,1921
7. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, ark. The syndrome of insulin resistance and acanthosis nigricans: Insulin receptor disorders in man. *N Engl J Med*;294:739-745,1976
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*;18:774-800,1997
9. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*;38:1165-1174, 1989
10. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, ark. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*;57:356-359,1983
11. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Danieels G, Kristner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*;62:904-910,1986
12. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ, ark. Insulin like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev*;6:400-420,1985
13. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol*;64:735,1984
14. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*;72:83-89,1991
15. Moghetti P, Castello C, Negri C, ark. Insulin infusion amplifies 17α -

- hydroxycorticosteroid intermediates response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women: apparent relative impairment of 17,20-lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab*;81:881-886,1996
16. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotropin hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril*;58:296-301,1992
 17. La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;72:985-989,1999
 18. Dunaif A. Molecular mechanisms of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol*;12:15-20,1994
 19. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*;65:499-507,1987
 20. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Lichola T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*;41:1257-1266,1992
 21. Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinemia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*;39:623-632,1993
 22. Slowinski-Szrendnicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*;14:569-575,1991
 23. Williams G. Management of non insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*;343:95-100, 1994
 24. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollet GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*;338:867-872,1998
 25. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenism, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*;43:647-654,1994
 26. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*;90:392-395,1997
 27. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*;85:139-146,2000
 28. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;69:691-696,1998
 29. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*;335:617-623,1996
 30. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17a activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*;82:4075-4079,1997
 31. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. 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; 46:454-457,1997

32. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen Hk, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. J Clin Endocrinol Metab; 85(9):3161-3168, 2000
33. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol; 138(3):269-274, 1998
34. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, ark. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med; 338:1876-1880, 1998
35. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril; 65:946-949, 1996
36. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, akr. Effects of diet and metformin administration on sex hormone binding globulin, androgens, and insulin in hirsute

and obese women. J Clin Endocrinol Metab; 80:2057-2062, 1995

Yazarlar:

İ.V. FENKÇİ: Op..Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi, Ahmet Nejdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Öğretim Görevlisi.

M. YILMAZER: Yrd. Doç. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Nejdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Öğretim Üyesi.

S. FENKÇİ: Uzm.Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Ahmet Nejdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Öğretim Görevlisi.

Yazışma Adresi:

Op. Dr. İ. Veysel FENKÇİ, Afyon Kocatepe Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Afyon
Tel : 0 (272) 217 17 53