

PCOS'LU HASTALARDA METFORMİN TEDAVİSİNİN İNSULİN REZİSTANSI ÜZERİNE ETKİSİ

Ayla ÜÇKUYU*, Emel Ebru ÖZÇİMEN*, Özlem NİSANOĞLU*, Candan ÖNAL**, Seval AKGÜN ****,
Hulusi B ZEYNELOĞLU***

*Başkent Üniversitesi Konya Uygulama Araştırma Merkezi. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Konya

** Başkent Üniversitesi Konya Uygulama Araştırma Merkezi, Konya

*** Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

**** Başkent Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Objektif: Polikistik over sendromlu (PCOS) hastalarda metformin tedavisinin insülin rezistansı üzerine etkilerini obez ve obez olmayan hastalar üzerinde araştırmak.

Planlama: Kontrollü klinik çalışma.

Ortam: Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Konya /Türkiye

Hastalar: 24 PCOS'lu hasta.

Girişim: Hastalar 1.7 gr/gün p.o Metformin ile günde iki kez 16 hafta süreyle tedavi edildi.

Değerlendirme Parametreleri: Tedavi öncesi ve sonrası serum glukoz ve insülin düzeylerindeki değişimler değerlendirildi.

Sonuç: Tedavi sonrasında açlık serum insülin konsantrasyonları ve HOMO-IR indeksi obez hastalarda, obez olmayanlardan daha fazla düşüş gösterdi. Obezlerde tedavi öncesi insülin düzeyleri 23.6 ± 19.6 U/ml; tedavi sonrası 13.4 ± 5.8 U/ml düzeyinde gerçekleşti $p < 0.05$.

Yorum: 1.7 gr/gün p.o Metformin rejiminin, obez PCOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre insülin direncini daha fazla azalttığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: insülin rezistansı, metformin, PCOS

SUMMARY

The Effect of Metformin Therapy on Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Objective: To determine effect on insulin resistance of metformin therapy in obese and nonobese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Design: Controlled clinical study

Setting: Department of Gynecology of Baskent University Konya Hospital, Konya, Turkey

Patients: Twenty-four patients with PCOS

Interventions: Patients were treated with 1.7 gr/day p.o metformin for 16 weeks.

Main outcome measures: Serum glucose, insulin were measured and body mass index (BMI), HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance) were calculated before and after treatment.

Yazışma adresi: Ayla ÜÇKUYU. Kılıçaslan mh. Bayrak sk. 4/27 Selçuklu, KONYA

Tel: 0532.5756552

e-mail:aylauckuyu@yahoo.com

Alındığı tarih: 10. 07. 2005, kabul tarihi: 20. 07. 2005

Results: Fasting serum glucose was same before and after the therapy. Before the therapy in obese patients basal fasting insulin and HOMA-IR were higher ($p<0.05$) than non obese ones. After the therapy, insulin concentrations HOMA-IR were decreased more in obese group than nonobese ones ($p<0.05$).

Conclusions: Our data suggest that obese patients respond better than nonobese patients to 1.7 gr/day metformin regimen.

Key words: metformin, insulin resistance, PCOS

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterli kompleks metabolik bir hastalıktır⁽¹⁾. Bu sendroma sahip hastaların bir bölümü kompanse hiperinsulinemiye yol açan insulin rezistansı gösterirler. PCOS'da insulin rezistansının primer nedeni bilinmemekle beraber, insulinin p450c17alfa enzim sistemini indükleyip teka ve adrenal hücrelerden androjen yapımını artırarak PCOS'un kliniğinde rol oynadığı pek çok çalışmada gösterilmiştir⁽²⁾. İnsulinin ayrıca direkt olarak karaciğerden seks hormon bağlayıcı protein yapımını azalttığı bilinmektedir⁽⁴⁾.

PCOS'un yol açtığı, anovulasyon, infertilite, hiperandrojenizm gibi sorunlarda, insulin rezistansının oynadığı temel rolün gösterilmesiyle birlikte, metformin gibi insulin duyarlaştırıcı ilaçlar, klinik pratikte PCOS tedavisi için geniş kullanım alanı bulmuştur⁽⁴⁾. Son çalışmalar, metformin gibi insulin duyarlaştırıcı ilaçların PCOS'a bağlı infertiliteyi tedavi etmedeki başarısına odaklanırken; bununla birlikte kronik uzun dönem tedavi ile PCOS'un diyabet, endometrium kanseri, kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönemde yol açtığı sorunların önlenip önlenemeyeceği de araştırılmaktadır. PCOS'lu kadınlardan obez olanlar ve obez olmayanlar farklı insulin düzeyleri göstermelerine rağmen, metformin tedavisine benzer cevap verip vermediği bilinmemektedir. Bu çalışmada, PCOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda, metforminin insulin rezistansı üzerine etkileri karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

PCOS tanısı 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine dayanarak konuldu. Bu kriterlere göre 1-oligomenore/anovulasyon 2-klinik/biyokimyasal

hiperandrojenizm 3-overlerin sonografik olarak polikistik görünümünü içeren bu 3 bulgudan ikisinin varlığının tespiti ile (ve hipofizer yetmezlik, persistan hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi v.b. ekarte edildikten sonra) PCOS tanısı konuldu⁽³⁾. Çalışmaya dahil edilen 24 hastanın Vücut Kitle İndeksi (BMİ) hesaplandı ve 15'i BMİ<30kg/m₂ nonobez, 9'u BMİ≥30kg/m₂ obez olarak bulundu. Hastaların metformin tedavisi öncesi açlık plazma glukozu ve insulin değerleri ölçüldü. İnsülin Rezistans İndeksi (HOMA-IR) şu formül ile hesaplandı. İnsülin rezistansı= glukoz (mg/dl) x insülin (µ/ml) x 0.056/22.5. Metformin tedavisi 16 hafta süreyle 1.7 gr/gün dozda (günde iki kez: Glucophage 850-İlsan) oral yoldan uygulandı. Metformin tedavisi sonrası yeniden açlık plazma glukoz ve insülin değerleri ölçüldü.

Plazma glukoz düzeyleri, otoanalizör kullanılarak glukoz oksidaz tekniği ile; serum insülin konsantrasyonları, chemiluminescent enzim immünassay yöntemiyle ölçüldü.

Ek sistemik hastalığı olan ve metformin dışında başka ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 11.5) software program ile gerçekleştirildi. İstatistiksel önemlilik Wilcoxon ve Mann Whitney U testleri ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 27 hastanın 24'ü çalışmayı tamamladı. Çalışma dışında kalan 3 hastadan ikisi gebe kaldığı için, diğeri takiplere gelmediği için değerlendirilmeye alınmadı. Metformin kullanan 24 hastanın sekizinde, en fazla bir ay içinde gerileyen bulantı ve ishal gibi gastrointestinal minimal yan etkiler gözlemlendi. Hiçbir hasta bu yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmadı. Tablo 1'de hastaların başlangıçtaki ve tedavinin 16.

haftasındaki laboratuvar sonuçları görülmektedir.

Tablo I: Başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri

	Obez olmayan n=15			Obez n=9		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Glukoz (mg/dl)	88.7±11.5	84.2 ± 4.6	>.05	93.11±10.8	93.5±11.5	>.05
İnsulin (U/ml)	10.5 ± 7.3	8.03 ± 4.5	>.05	23.6±19.6	13.4±5.8	<.05
HOMA-IR	2.3 ± 1.6	1.7 ± 1.07	>.05	5.4 ± 3.7	3.2 ± 1.6	<.05

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 26.5± 6.7 idi. Obez olan ve obez olmayan PCOS'lu hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Obez olan hastaların metformin tedavisi öncesi açlık insülin ve HOMA-IR değerleri, obez olmayanlardan daha yüksekti (P<0.05). Yapılan lojistik regresyon analizinde, tedavi sonrası HOMA-IR indeksini etkileyen en önemli faktörün BMİ olduğu anlaşıldı. BMİ'nin artan her değerinde HOMA-IR indeksinde 1.33 kat artış tespit edildi. Metformin tedavisi öncesi ve sonrasında yapılan ölçümlerde açlık kan glukozu tüm hastalarda aynı kalırken; obez grupta açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR metformin tedavisi sonrasında düşüş gösterdi.

TARTIŞMA

PCOS'un yol açtığı infertilite, anovulasyon, insülin rezistansı, adet düzensizliği ve hiperandrojenizm gibi sorunların metforminle tedavi edilebildiğine dair giderek artan kanıtlar vardır⁽⁵⁾. Metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ilaçlar olasılıkla insülin rezistansını kırıp insülin düzeylerini düşürerek bu etkiyi göstermektedir. Obezite ise insülin rezistansını etkileyen temel faktörlerdendir.

PCOS'lu obez kadınlar obez olmayanlardan daha yüksek insülin düzeylerine sahiptirler. Bizim araştırmamıza konu olan hasta grubumuzda da, BMİ arttıkça insülin rezistansı şiddeti artmaktaydı. Kilo vermek insülin rezistansının azaltmada etkin bir yol olabilir; ancak PCOS semptomlarını düzeltmede tek başına yeterli değildir⁽⁶⁾. Hem obez hem obez olmayan PCOS'lu kadınlarda metformin gibi insülin duyarlaştırıcı ilaçların semptomları düzeltmede yararlı

etkileri pek çok çalışmada gösterilmiştir^(7,8). Hem insülin rezistan hem de insülin sensitif PCOS'lu kadınlar metformin-diyet tedavisine eşit cevap vermektedirler. İnsülin rezistan PCOS'lu kadınlarda metformin tedavisinin metabolik yararlarının çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Çalışmamız, PCOS'lu obez kadınların zayıflara göre daha fazla insülin rezistansına sahip olduğunu, 1.7gr/gün 16 haftalık metforminin tedavisinin, insülin rezistansını azaltmada obez hastalarda daha başarılı olduğunu gösterdi.

KAYNAKLAR

1. S. Franks, Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333:853-861.
2. Dunaif A, Insulin resistance and the Polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. Human Reprod. 2003;19:41-47.
4. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia 1985;28:412-419.
5. Koçak M, Çalışkan E, Şimsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2002;77:101-
6. Rosa Maciel GA, Soares Junior JM, et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. Fertil Steril 2004;81-2: 355-360.
7. Moghetti P, Castello R, Negri C, Perrone F, Caputo M, et al., 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 2000;85:139-146.
8. Goldenberg N, Glueck CJ, Loftspring M, Sherman A, Wang P. Metformin- diet benefits in women with polycystic ovary syndrome in the bottom and top quintiles for insulin resistance. Metabolism 2005;54.