Metformíngjöf til barnshafandi kvenna með fjölblöðrueggjastokkaheilkenni (PCOS)



Katla Sigurðardóttir,
BS í lyfjafræði



Rebekka Rós Baldvinsdóttir,
BS í lyfjafræði



Sveinbjörn Gizurarson,
prófessor

Fjölblöðrueggjastokkaheilkenni

Fjölblöðrueggjastokkaheilkenni (e. polycystic ovary syndrome eða PCOS) telst til innkirtlasjúkdóma en sjúkdómurinn leggst á allt að 5–12% kvenna [1,2]. PCOS getur komið fram sem blöðrumyndun á eggjastokkum, hækkað magn andrógena í blóði ásamt truflun á tíðahringnum. Algeng meingerð sjúkdómsins er einnig aukið insúlínónæmi og hækkað magn insúlíns í blóði sem eykur líkur á sykursýki af týpu 2. Heilkennið getur líka valdið hækkuðum blóðgildum þríglýseríða og LDL (e. low density lipoprotein) og einnig lágu gildi af HDL (e. high density lipoprotein), sem eykur líkur á hjarta- og æðasjúkdómum [3]. Óeðlilegur hárvöxtur (e. hirsutism) getur fylgt hækkuðu magni andrógena og offita er einnig algengur fylgifiskur PCOS, þó það sé ekki algilt. PCOS veldur jafnframt truflun á tíðahring sem leiðir til óreglulegs eggloss og getur valdið minni frjósemi og þar af leiðandi erfiðleikum við getnað. Ef þungun á sér stað getur heilkennið valdið erfiðleikum á meðgöngunni, svo sem meðgöngusykursýki og jafnvel valdið fósturláti [4].

Þau einkenni sem notuð eru við greiningu á PCOS eru aukin myndun og seyting andrógena, truflun á egglosi til lengri tíma og ómskoðun til greiningar á blöðrumyndun á eggjastokkum. Stöðugasti þátturinn og sá sem er mest áberandi við greiningu er aukinn styrkur andrógena. Greiningin felst meðal annars í því að styrkur testósteróns er mælt í sermi. Einnig má meta aukinn styrk andrógena út frá klínískum þáttum, eins og óeðlilegum hárvexti, gelgjubólum (e. acne) og skallablettum. Viðbótarupplýsingar má síðan fá úr blóðprufum til að staðfesta greininguna, eins og styrk blóðsykurs og blóðfitu. Þó hver þáttur fyrir sig renni stoðum undir greininguna ætti ekki að útiloka sjúkdóminn þó einn þessara þátta sé ekki til staðar [5].

Hefja ætti meðferð við PCOS á lífstílsbreytingum sem talið er að veiti einna bestu niðurstöður við einkennum. Um 40–60% kvenna með PCOS eru yfir kjörþyngd, en breytt mataræði og hreyfing getur haft jákvæð áhrif á efnaskipti sem leiðir til þess að meiri regla kemst á tíðahring [6,7]. Getnaðarvarnarpillur hafa einnig verið notaðar til meðhöndlunar á PCOS þar sem þær geta komið reglu á blæðingar og hafa mótverkandi áhrif á andrógen einkennin. Langtímaáhrif getnaðarvarnarpilla þurfa ávallt að vera með í myndinni eins og aukin hætta á hjarta- og æðasjúkdómum, blóðtappamyndun eða áhrif á efnaskipti glúkósu í þessum konum. Það er því þörf á frekar rannsóknum á því sviði [7,8].

Burghen og samstarfsaðilar hafa framkvæmt rannsókn sem bendir til þess að jákvæð fylgni sé á milli hás insúlínsstyrks í blóði (e. hyperinsulinemia) og hás styrks andrógena í blóði (e. hyperandrogenemia) [9]. Insúlínið virðist þó frekar valda þessum aukna styrk af andrógenum heldur en öfugt [4]. Þetta samhengi hefur beint sjónum vísindamanna að möguleikanum á því að stýra insúlínmagni og insúlínónæmi og hafa þannig áhrif á meðferð PCOS sjúklinga [10].

Metformín sem meðferð við PCOS

Sykursýkislyfið metformín hefur verið notað til meðhöndlunar PCOS. Metformín eykur næmi frumna fyrir insúlíni, en eins og áður hefur komið fram er insúlínónæmi stór þáttur í sjúkdómsmynd kvenna með PCOS. Rannsóknir sýna jafnframt að gjöf metformíns hefur jákvæð áhrif á efnaskiptin með því að minnka styrk glúkósu í blóði og draga úr insúlínviðnámi. Önnur jákvæð áhrif eru að blóðþrýstingur lækkar ásamt magni LDL sem dregur úr líkum á að viðkomandi þrói með sér hjarta- og æðasjúkdóma [11,12].

Metformín getur einnig komið reglu á blæðingar og stöðvað virkni eggjastokkanna. Það þýðir að það verða meiri líkur á egglosi og þar með þungun [13]. Í þeim fjölmörgu rannsóknum þar sem metformín hefur verið notað hefur meðferðin borið árangur á tiltölulega stuttum tíma, jafnvel eftir tvo tíðahringi [14].

Niðurstaða greinar eftir Morin-Papunen og samstarfsaðila sýnir að metformíngjöf gat aukið þungunar- og fæðingartíðni kvenna með PCOS. Þær konur sem höfðu mest gagn af meðferðinni voru í hópi kvenna með háan líkamsþyngdarstuðul [15]. Lífsstílsbreytingar, til dæmis minni sykurinntaka, teljast þó vera fyrsti og besti kosturinn fyrir þær konur sem greinast með PCOS og hafa ekki egglos og/eða þjást af offitu áður en gripið er til lyfja sem framkalla egglos. Þrátt fyrir allt framannefnt er mikilvægt að hafa í huga að ekki hefur tekist að sýna fram á að gjöf metformíns við ófrjósemi kvenna með PCOS sýni betri árangur en önnur lyf sem örva egglos [10].

PCOS og áhrif á meðgöngu

Konur með PCOS gætu þurft að glíma við ýmislegt á meðgöngu. Sökum lélegs insúlínbúskapar er fremur algengt að þær þrói með sér meðgöngusykursýki. Þær konur sem fá meðgöngusykursýki eru í aukinni hættu að fá sykursýki seinna á lífsleiðinni og þess vegna getur þungunin aukið enn meira þessa hættu hjá konum með PCOS. Því er ljóst að þörf er á góðri greiningu og/eða meðferð á PCOS, sérstaklega þegar þungun á sér stað [1,16].

Þar sem PCOS er eins algengt og raun ber vitni og framfarir í læknavísindum hafa auðveldað getnað hjá þeim konum sem eru með heilkennið, þá skiptir gríðarlega miklu máli að stýra þeim einkennum sem geta fylgt PCOS á meðgöngu og þannig minnkað hættu á fósturláti og öðrum meðgöngukvillum [1].

Mögulegt hlutverk metformíns í ófrískum konum með PCOS

Sýnt hefur verið fram á gagn metformíns við PCOS, eins og áður sagði, en einnig eru vísbendingar um gagnsemi lyfsins hjá barnshafandi konum með PCOS. Metformín kemst greiðlega yfir fylgju og til fósturs þegar það er tekið inn á meðgöngu [17,18]. Þar af leiðandi skiptir máli að þekkja þau áhrif sem lyfið getur haft á móður og fóstur á meðan meðgöngu stendur, sem og þau áhrif sem lyfið gæti hugsanlega haft á barnið eftir fæðingu.

Rannsóknir Baraldi og samstarfsfélaga benda til þess að metformín dvelur skemur í líkama barnshafandi kvenna með PCOS en í óþunguðum heilbrigðum konum eða óþunguðum konum með sykursýki. Ein af þeim breytingum sem sjást á hegðun lyfsins er að helmingunartími þess styttist samhliða aukinni virkni nýrna hjá barnshafandi konum. Sterk fylgni er á milli útskilnaðar kreatíníns og útskilnaðar metformíns. Dreifirúmmál lyfsins eykst einnig mikið á meðgöngu sökum aukins plasmarúmmáls og vegna þess að fóstrið og fylgjan gegna hlutverki nýrra „hólfa“ í líkamanum sem lyfið getur dreifst til. Fyrir vikið næst ekki eins hár metformínstyrkur í blóði barnshafandi kvenna miðað við þær sem ekki eru þungaðar þó báðum hópum sé gefinn sami skammtur [3,19]. Því þarf að aðlaga skammta metformíns þegar það er gefið barnshafandi konum, sér í lagi á seinni hluta meðgöngu. Rannsóknum ber ekki alveg saman um hve stórt hlutfall lyfsins fer yfir til fósturs en allir eru sammála um að fóstrið fær verulegan skammt. Sumar rannsóknir segja að blóðstyrkur í fóstri sé hærri en hjá móður, á meðan aðrir segja að hann sé jafn mikill [17,18]. Í rannsókn Baraldis og samstarfsfélaga mældist blóðstyrkur metformíns 0,3 µg/mL í naflastrengsblóði, en 0,4 µg/mL í blóði móður, þannig að í öllum tilfellum er fóstrið að fá nokkuð háan skammt af metformíni [3].

Lautatzis og samstarfsaðilar báru saman 13 mismunandi rannsóknir á metformínmeðferð til barnshafandi kvenna með PCOS. Allar voru þær framkvæmdar á síðustu 13 árum. Af þessum rannsóknum voru þrjár aftursýnar, sex framsýnar en aðeins fjórar voru með slembiúrtaki. Flestum greinum ber saman um að einhverja kosti sé að hafa af lyfjagjöfinni. Kostirnir eru meðal annars þeir að metformín minnkar líkur á tilkomu meðgöngusykursýki, þörf á



insúlíngjöf, fósturláti snemma á meðgöngu og fyrirburafæðingum [20]. Hins vegar birtu Vanky og félagar þær niðurstöður að metformíngjöf minnkar ekki líkur á meðgöngukvillum [21]. Niðurstaða þessa samanburðar bendir til þess að metformínmeðferð hafi ýmsa kosti, þó rannsóknum beri ekki öllum saman um öryggi lyfsins í barnshafandi konum með PCOS.

Rannsóknir á fylgju sýna að engar sjáanlegar breytingar virðast verða á henni eftir gjöf lyfsins. Rannsóknir benda einnig til þess að lífsmörk barna voru eðlileg við fæðingu og engir meðfæddir sjúkdómar sjáanlegir í börnunum þar sem mæður höfðu fengið metformín á meðgöngunni. Þetta gilti hvort heldur þær voru með sykursýki eða ekki [3,20]. Kovo og samstarfsaðilar benda á að fæðingarþyngd nýbura geti verið lægri hafi móðirin verið meðhöndluð með metformíni á meðgöngunni, en þetta þarf að rannsaka nánar [22]. Lyfið er því talið öruggt sé það notað á meðgöngunni.

Niðurlag

Flest bendir til þess að metformíngjöf til ófrískra kvenna með PCOS sé gagnleg og án alvarlegra aukaverkana, þó heimildum beri ekki alveg saman um virkni og öryggi þess þegar það er gefið barnshafandi konum. Því er þörf á frekari rannsóknum bæði með stærri þýði og yfir lengri tímabil. Þeir sem hafa rannsakað meðhöndlun PCOS í barnshafandi konum eru sammála um að metformín getur haft jákvæð áhrif á meðgönguna og minnkað líkur á meðgöngusykursýki, auk þess sem lyfið getur hjálpað óþunguðum konum með PCOS að verða þungaðar. Sér í lagi þyrfti að rannsaka langtímaáhrif metformíns á þau börn sem hafa fengið lyfið í móðurkviði.

HEIMILDIR

[1] Rumialdi, D., De Cicco, S., Gagliano, D., Busacca, M., Campagna, G., Lanzone, A. og Guido, M. (2013). How Metformin Acts in PCOS Pregnant Women: Insights into insulin secretion and peripheral action at each trimester of gestation. *Diabetes Care*, 36, 1477–1482.

[2] Jakubowicz, D. J., Iuorno, M. J., Jakubowicz, S., Roberts, K. A. og Nestler, J. E. (2002). Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 87(2), 524–529.

[3] Baraldi, C. d. O., Lanchote, V. L., Antunes, N. d. J., Carvalho, T. M. d. J. P., Moisés, E. C. D., Duarte, G. og Cavalli, R. C. (2011). Metformin pharmacokinetics in nondiabetic pregnant women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 67, 1027–1033.

[4] Franks, S. (1995). Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Progress*, 333, (13), 853–861.

[5] Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R.S. og Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet, 370,* 685–697.

[6] Moran, L. J., Brinkworth, G.D. og Norman, R. J. (2008). Dietary therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin. Reprod. Med. 26(1),* 85–92.

[7] Desai, P., Shridhar, J. og Sabale, U. (2016). Polycystic ovary syndrome: Past, Present, and Future. Í H. Deshpande (ritstj.), *Practical management of ovulation induction* (bls. 64–65). New Dehli: Jaypee Brothers Medical publishers.

[8] Yildiz, B.O. (2008). Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. Semin. Reprod. Med. *26(1)*, 111–120.

[9] Burghen, G. A., Givens, J. R. og Kitabchi, A. E. (1980). Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 50, 113.

[10] Hashim, H. A. (2015). Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? Reproductive Biomecicine online, 32(1), 44–53.

[11] Lord, J. M., Flight, I. H. K. og Norman, R. J. (2003). Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *British medical journal, 327,* 951.

[12] Diamanti-Kandarakis, E., Economou, F., Palimeri, S. og Christakou C. (2010). Metformin in polycystic ovary syndrome. *Annals of the New York academy of sciences, 1205,* 192–198.

[13] Morin-Papunen, L. C., Koivunen, R. M., Ruokonen, A. og Martikainen H. K. (1998). Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility, 69(4),* 691–696.

[14] Haas, D. A., Carr, B. R. og Attia, G. R. (2003). Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility, 79(3),* 469–481.

[15] Morin-Papunen, L., Rantala, A. S., Unkilla-Kallio, L., Tiitinen, A. Hippelainen, M., Perheentupa, A. o.fl. (2012). Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab, 97(5),* 1492–1500.

[16] Glueck, C. J., Wang, P., Kobayashi, S., Phillips, H. og Sieve-Smith, L. (2002). Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility,* 77(3), 520–525.

[17] Charles, B., Norris, R.; Xiao, X. og Hague, W. (2006). Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(1), 67–72.

[18] Vanky, E., Zahlsen, K., Spigset, O. og Carlsen, S. M. (2005). Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 83, 1575–1578.

[19] Hughes, R. C. E., Gardiner, S. J., Begg, E. J. og Zhang, M. (2006). Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabetic Medicine*, 23, 323–326.

[20] Lautatzis, M. E., Goulis, D. G. og Vrontakis, M. (2013). Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism*, 62(11), 1522–1534.

[21] Vanky, E., Stridsklev, S., Heimstad, R., Romundstad, P., Skogøy, K. o.fl. (2010). Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), E448–E455.

[22] Kovo, M., Weissman, A., Gur, D., Levran, D., Rotmensch, S. og Glezerman, M. (2006). Neonatal outcome in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 19(7), 415–419.

