JOURNAL FÜR
FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BRUCKER C, CLAUDI-BÖHM S, DITSCHUNEIT H, SANTJOHANSER C

Metformin reduziert die recFSH-Dosis bei der ovariellen Stimulationsbehandlung von Patientinnen mit PCO-Syndrom

Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (4) (Ausgabe für Österreich), 7-12
Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (4) (Ausgabe für Schweiz), 7-11

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/ Excerpta Medica

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Metformin reduziert die recFSH-Dosis bei der ovariellen Stimulationsbehandlung von Patientinnen mit PCO-Syndrom

Z. Atassi, S. Claudi-Böhm, H. Ditschuneit*, C. Santjohanser, C. Brucker

Das PCO-Syndrom (PCO-S) ist eine der häufigsten Sterilitätsursachen. Typische Charakteristika sind Oligo-/ Amenorrhoe und Hyperandrogenämie oder Hyperandrogenismus. Eine pathologische Insulin-Resistenz spielt eine wichtige Rolle bei der Ätiologie und ist bei 25–60 % der Patientinnen nachweisbar. Die Verbesserung der Insulin-Resistenz verbessert auch die Ovarialfunktion. Wir untersuchten die Wirkung einer Komedikation mit Metformin auf die Ovarialfunktion von PCO-S-Patientinnen, die sich einer konservativen Sterilitätstherapie mit oder ohne intrauteriner Insemination unterzogen, in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie. Die Patientinnen erhielten entweder Metformin 500 mg oder Placebo dreimal täglich. Falls es innerhalb von 35 Tagen nicht zur Ovulation kam, wurde eine Stimulationsbehandlung beginnend mit 75 IU recFSH im step-up-Protokoll durchgeführt. Ein Zyklusmonitoring erfolgte einmal wöchentlich. Die Zeit bis zur Ovulation sowie die erforderliche Menge recFSH wurden erfaßt. Zu Studienbeginn und -ende wurden hormonelle und metabolische Parameter gemessen sowie Body Mass Index und Taille-Hüft-Quotient bestimmt. Die erforderliche Gesamtdosis von recFSH war in der Metformin-Gruppe signifikant niedriger als bei Placebo. Die Zeitspanne bis zur Ovulation war in der Metformin-Gruppe kürzer. Der Taille-Hüft-Quotient, ein wichtiger Marker für die Androgen-induzierte Fettverteilung, zeigte eine abnehmende Tendenz in der Metformin-Gruppe. Die hormonellen und metabolischen Parameter veränderten sich nicht signifikant. Die Untersuchung zeigt, daß eine Komedikation mit Metformin zu einem signifikant geringeren Verbrauch des zur Ovarstimulation erforderlichen recFSH führt. Die Körperfett-Verteilung verbessert sich. Vermutlich führt die Verbesserung der Insulin-Resistenz zu einer Verbesserung der metabolischen Gesamtsituation, die wiederum die ovarielle Antwort von PCO-S Patientinnen bei der Stimulation mit recFSH verbessert.

Polycystic ovary syndrome (PCO-S) is one of the most common causes of infertility. It is characterized by oligo-/ amenorrhea and hyperandrogenism or hyperandrogenemia. Pathologic insulin resistance plays an important role in its aetiology and is present in 25–60 % of patients. Therapies improving insulin resistance can also improve ovarian response. We examined the effect of metformin comedication on ovarian response in PCO-S infertility patients undergoing timed intercourse or intrauterine insemination in a prospective randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Patients received either metformin 500 mg or placebo three times a day during their participation in the study, which lasted up to six months. If ovulation did not occur within 35 days, patients were stimulated using recFSH starting with 75 IU daily in a step-up protocol. Patients were monitored once a week for ovarian response. Time to ovulation and dose of recFSH required were assessed. On entry and completion of the study hormone and metabolic parameters as well as body mass index and waist/hip ratio were measured. Patients on metformin required significantly less recFSH to induce ovulation as compared to placebo. Time to ovulation was shorter in the metformin group. Waist/hip-ratio, an important marker for androgen induced fat distribution, showed a strong tendency for decrease in the metformin group compared to placebo. No significant change was observed in hormone and metabolic parameters. The present study shows that metformin comedication results in a significant decrease of the amount of recFSH required to induce ovulation. Furthermore fat distribution as measured by a change in waist/hip ratio was improved. It is therefore postulated that improved insulin resistance leads to a more favourable metabolic environment, improving ovarian response following recFSH stimulation in PCO-S patients. ***J Fertil Reprod 2004; 14 (4): 7–12***.

Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom, PCO-S) ist ein häufiges endokrinologisches Krankheitsbild bei Frauen im reproduktiven Alter. Etwa 6 % der unselektierten weiblichen Bevölkerung sind betroffen. Definitionsgemäß liegen eine ovulatorische Dysfunktion mit Oligo- oder Amenorrhoe sowie ein klinischer Hyperandrogenismus oder eine Hyperandrogenämie bei gleichzeitigem Ausschluß anderer hyperandrogenämischer endokrinologischer Störungen vor [1]. Üblicherweise wird in Europa als Zusatzkriterium der sonographische Nachweis polyzystischer Ovarien als weiteres Kardinalsymptom für das PCO-S hinzugezogen. Häufig liegt begleitend eine Sterilität vor [2, 3]. Weitere Charakteristika sind die pathologische Insulinresistenz und die Hyperinsulinämie [4], die bei ca. 25–60 % der Betroffenen nachgewiesen wird und in späteren Lebensjahren ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich bringt [5, 6]. Zahlreiche Arbeiten konnten zeigen, daß die Hyperinsulinämie über verschiedene Mechanismen die Hyperandrogenämie verstärkt [7–10]. So supprimieren erhöhte Insulinspiegel die hepatische SHBG-Produktion. Insulin stimuliert über eine Aktivierung der Steroidbiogenese die Androgenproduktion im anovulatorischen PCO und potenziert den LH-Effekt auf Theka- und Granulosazellen.

Aus der Universitätsfrauenklinik und *Medizinischen Universitätsklinik, Universität Ulm

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Cosima Brucker, Universitätsfrauenklinik, Zentrum für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, D-89075 Ulm, Prittwitzstr. 43, E-mail: cosima.brucker@medizin.uni-ulm.de

Die Behandlung von PCO-S-Patientinnen mit Metformin, einem Arzneistoff aus der Gruppe der Biguanide, der zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt wird, führt über eine Normalisierung der pathologischen Insulinresistenz auch zu einer günstigen Beeinflussung der Hyperandrogenämie sowie der ovulatorischen Dysfunktion [11, 12]. Eine Verbesserung der spontanen Ovulationsrate sowie eine Verbesserung der Clomifen-induzierten Ovulationsrate gelten derzeit als gesichert [13]. Bezüglich einer möglichen Verbesserung der Ovarfunktion im Zusammenhang mit einer Gonadotropinstimulation liegen dagegen nur wenige Daten vor [14].

Die vorhandene Evidenz impliziert, daß Sterilitätspatientinnen mit PCO-S, bei denen die Sterilität ursächlich durch die für PCO-S typische Symptomatik mit Zyklusstörung und Anovulation bedingt ist, von einer ergänzenden Behandlung mit Metformin profitieren. In der vorliegenden randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie wurde der Einfluß einer Komedikation mit Metformin auf die Ovarfunktion bei Gonadotropinstimulation im Rahmen der konservativen Sterilitätsbehandlung untersucht. Als Indikatoren wurden der Verbrauch an recFSH sowie die Dauer bis zur Ovulation herangezogen. Zusätzlich wurden körperliche, hormonelle und metabolische Kenngrößen der Sterilitätspatientinnen erhoben.

Patientinnen und Methoden

Patientinnenkollektiv

16 Patientinnen mit PCO-S, die sich in der Sektion Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.
Homepage Journal für Fertilität und Reproduktion: http://www.kup.at/fertilitaet

Universitätsfrauenklinik Ulm einer konservativen Sterilitätsbehandlung unterzogen, wurden in die Pilotstudie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 28,7 Jahre (18–38 Jahre). Mindestens zwei der folgenden fünf charakteristischen Kriterien des PCO-S mußten erfüllt sein: Oligo- bzw. Amenorrhoe, erhöhter LH/FSH-Quotient, erhöhte Serumandrogenwerte, Hirsutismus, sonomorphologische Kriterien des PCO. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit geplanter IVF-Behandlung, tubarer Sterilität, mittelgradig bis schwer eingeschränktem Spermiogramm des Partners, Diabetes mellitus, sonstiger Endokrinopathie, Karzinomdiagnose, Einschränkung der Leber- und/oder Nierenfunktion oder bekanntem Alkoholabusus. Im Verlauf der Studie schieden drei Studienteilnehmerinnen wegen mangelnder Compliance aus. Eine Teilnehmerin wurde im Vorfeld ausgeschlossen, nachdem im Rahmen der Untersuchung der metabolischen Parameter ein Diabetes mellitus festgestellt worden war. Bei den übrigen Studienteilnehmerinnen lagen die Nüchtern-Insulinwerte im Normbereich.

Studienablauf

Die Patientinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe A erhielt Metformin in einschleichender Dosierung (1 x täglich 500 mg für 3 Tage, dann 2 x täglich 500 mg für 3 Tage, dann 3 x täglich 500 mg als Erhaltungsdosis). Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit des BMI wurde nicht durchgeführt. Gruppe B erhielt entsprechend Placebo. Die Medikation wurde freundlicherweise von Azupharma/Sandoz, Ismaning, zur Verfügung gestellt. Einmal wöchentlich wurde ein Zyklusmonitoring mit Follikulometrie (Kretz Combison 300) und Bestimmung von Estradiol, LH und Progesteron mittels ECLIA (s. u.) durchgeführt. Eine stattgehabte Ovulation wurde durch einen Progesteronwert von > 8 pg/ml definiert. War innerhalb von 35 Tagen unter der Metformin- bzw. Placebogabe keine Ovulation eingetreten, so wurde eine Stimulationstherapie mit rekombinantem FSH (recFSH, Gonal F, Serono, Genf, Schweiz) im step-up-Protokoll eingeleitet. Die Patientinnen erhielten initial 75 International Units (IU) recFSH täglich. Nach 14 Tagen wurde bei Ausbleiben des Stimulationserfolges wöchentlich um 75 IU bis zur Ovulation gesteigert. Zur Ovulation erfolgte dann eine intrauterine Insemination (IUI) oder terminierter Geschlechtsverkehr. Während der Stimulationstherapie mit recFSH wurde die Metformin- bzw. Placebogabe unverändert fortgesetzt. Die Gesamtstudiendauer wurde auf einen Zeitraum von 6 Monaten je Patientin begrenzt (Abb. 1).

Untersuchungen

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden zu Beginn und Ende der Studie Blutdruck, Gewicht, Körpergröße sowie Taillen- und Hüftumfang gemessen. Der Taille-Hüft-Quotient sowie der Body-Mass-Index (BMI) wurden errechnet.

Ebenfalls zu Beginn und Ende der Studie wurden die folgenden hormonellen und metabolischen Parameter wie nachfolgend beschrieben bestimmt: Estradiol, Progesteron, LH, FSH, Testosteron, DHEA-S mittels Enhanced Chemoluminiscence Immuno Assay (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland); SHBG, freies Testosteron, Androstendion mittels Radioimmunoassay (RIA, Diagnostic Systems Laboratories, Sinsheim, Deutschland); Leptin und Angiotensinogen mittels RIA (Linco Assay St. Charles bzw. New England Nuclear Boston, USA); Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride mittels Enzymatic Assay, (Dimension Clinical Chemistry System, Dade Behring, Marburg, Deutschland). Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt, so daß die maximal zulässige Unpräzision < 12 % betrug. Ebenfalls zu Beginn und Ende der Studie wurde ein oraler Glukose-Toleranztest (OGTT) durchgeführt, dazu wurden 75 g Glukose verabreicht und die Blutzucker- (Photometrische Hexokinase-Reaktion, Roche Biopharm GmbH, Darmstadt, Deutschland), sowie Insulinwerte (Fluorescence Immuno Assay, FIA, Tosoh Eurogenetics Tokyo, Japan) vor der Glukose-Gabe (0 min), sowie 60 und 120 Minuten nach der Verabreichung bestimmt.

Statistische Auswertung

Deskriptive statistische Analysen umfaßten die Berechnung von Median, Maximum und Minimum, 25 % und 75 % Perzentilen sowie Mittelwert und Standardabweichung. Der Wilcoxon Rangsummentest für zwei unabhängige Gruppen wurde als explorative Maßnahme verwendet. Die im Ergebnisteil in den Abb. 2 und Abb. 4–6 dargestellten Ergebnisse wurden als Mediane mit zugehöriger Spannweite (SW) angegeben.

Ergebnisse

Zwei Patientinnen in der Metformingruppe (n = 7) und eine Patientin in der Placebogruppe (n = 5) ovulierten ohne Stimulation mit recFSH innerhalb der ersten 35 Tage. Dabei wurden beide Patientinnen, die eine Komedikation mit Metformin erhalten hatten, schwanger, wohingegen bei der Patientin unter Placebo keine Schwangerschaft eintrat. Die restlichen Patientinnen wurden, nachdem innerhalb der ersten 35 Tage keine Ovulation eingetreten war, mit recFSH stimuliert. Die erforderliche Gesamtdosis von recFSH, welche zur Ovarstimulation benötigt wurde, war in

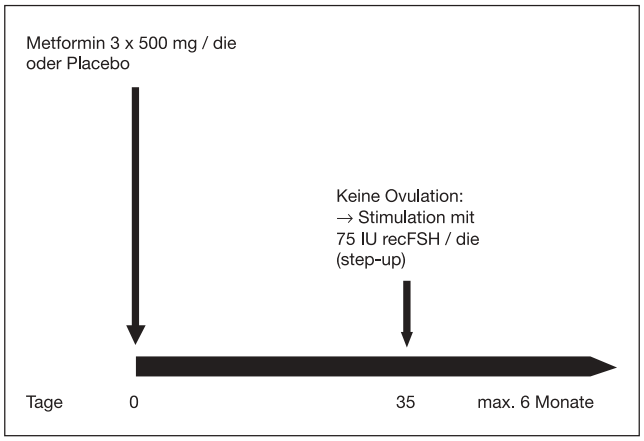

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns

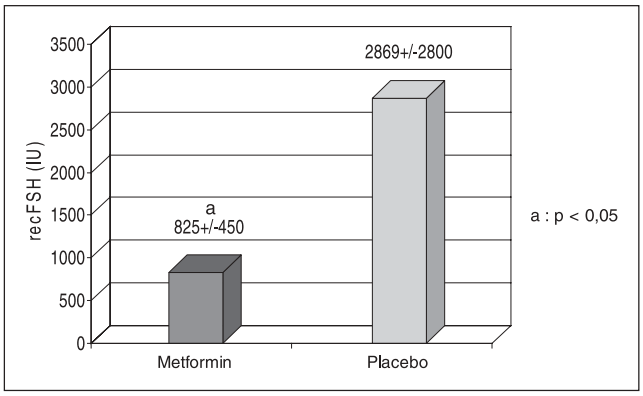

Abbildung 2: Gesamtmenge des zur Ovarstimulation erforderlichen recFSH (International Units, IU) unter Komedikation mit Metformin bzw. Placebo (Medianwerte, p < 0,05)

der Metformingruppe (825 IU, SW 450 IU, n = 5) signifikant geringer ($p < 0,05$) als in der Placebogruppe (2869 IU, SW 2800 IU, n = 4) (Abb. 2). Des weiteren war die Stimulationsdauer in Wochen bei den Patientinnen, die Metformin als Komedikation erhielten, deutlich kürzer als bei den Patientinnen der Placebogruppe (7,5 Wochen versus 10 Wochen), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (Abb. 3).

Auch die Körpermaße und das Gewicht der Studienteilnehmerinnen wurden durch Metformin tendenziell günstig beeinflußt. Dies zeigte sich an der Wirkung auf den Taille-Hüft-Quotient, der in der Metformingruppe um 0,01 (SW 1,1, n = 7) zurückging, während er in der Placebogruppe um 0,02 (SW 0,5, n = 5) anstieg ($p = 0,064$) (Abb. 4). Des weiteren sank der BMI in der Metformingruppe um 3,1 kg/m² (SW 4,5 kg/m²), während der BMI in der Placebogruppe unverändert blieb ($p = 0,13$, Abb. 5). Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Patientinnen in beiden Studienarmen zeigten keine signifikante Veränderung zwischen Studienbeginn und Studienende, auch ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (nicht gezeigt).

Bei allen Studienteilnehmerinnen wurden zu Studienbeginn und Studienende relevante Hormonparameter insbesondere des Androgenhaushalts sowie Stoffwechselparameter des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels untersucht. Die Hormonparameter Testosteron, freies Testosteron, Androstendion, DHEA-S und SHBG zeigten keine relevanten Veränderungen im Studienverlauf und auch keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (nicht gezeigt). Bei den Cholesterinwerten zeigte sich beim Vergleich der Werte zu Studienbeginn und Studienende in der Metformingruppe eine Senkung um 0,3 mmol/l von 5,4 mmol/l auf 5,1 mmol/l (SW 0,91 mmol/l), während es in der Placebogruppe nur zu einer geringfügigen Senkung von 5,4 mmol/l auf 5,3 mmol/l (SW 1,0 mmol/l) kam, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p = 0,89$, Abb. 6). Die übrigen metabolischen Parameter Triglyceride, HDL, Leptin, Angiotensinogen und die Glukose- und Insulinwerte des OGTT zeigten wie auch die hormonellen Parameter keine Veränderungen im Studienverlauf und auch keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen (nicht gezeigt).

Im Verlauf der Studie kam es bei fünf Teilnehmerinnen zum Eintreten einer Schwangerschaft. Dabei stammten zwei Teilnehmerinnen aus der Metformingruppe und drei Teilnehmerinnen aus der Placebogruppe. Nach Feststellen der Schwangerschaft wurde Metformin abgesetzt, eine bestehende Hyperandrogenämie wurde mit niedrig dosierten Kortikoiden (Prednisolon) weiterbehandelt. Möglicherweise Metformin-assoziierte Nebenwirkungen im Laufe der Studie wurden nur vereinzelt beschrieben. Zwei Teilnehmerinnen beklagten gastrointestinale Beschwerden, bei einer Teilnehmerin entwickelte sich ein leichter Hautausschlag an den Händen.

Diskussion

Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und PCO-S ist wissenschaftlich erwiesen. Die Wirkung von Metformin auf hormonelle und metabolische Parameter bei Frauen mit PCO-S wurde intensiv untersucht. Dabei wurde auch dem Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Ovarfunktion zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt. Eine Normalisierung der Menses [11, 15, 16], eine Wiederherstellung ovulatorischer Zyklen [17, 18], sowie günstige Effekte auf den Hormonhaushalt mit positiven Auswirkungen auf Androgene [12, 19], SHBG [20] und Insulinresistenz [17, 18, 21–23] konnten nachgewiesen werden. Dies

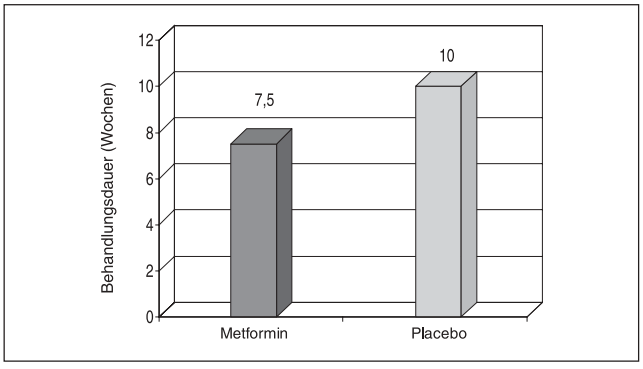

Abbildung 3: Dauer bis zur Ovulation in Wochen unter Komedikation mit Metformin bzw. Placebo (Medianwerte)

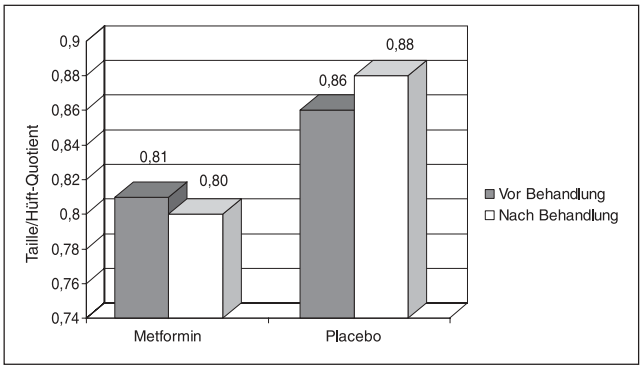

Abbildung 4: Veränderung des Taille-Hüft-Quotienten unter Komedikation mit Metformin bzw. Placebo (Medianwerte)

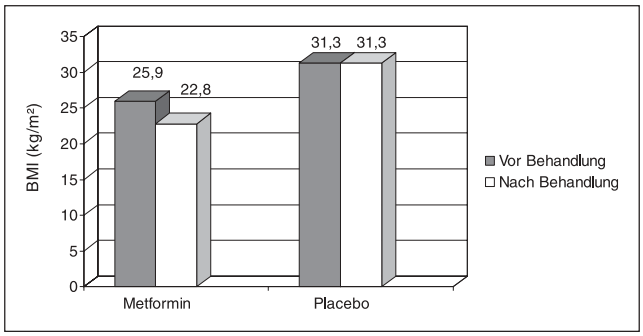

Abbildung 5: Veränderung des Body Mass Index (kg/m²) unter Komedikation mit Metformin bzw. Placebo (Medianwerte)

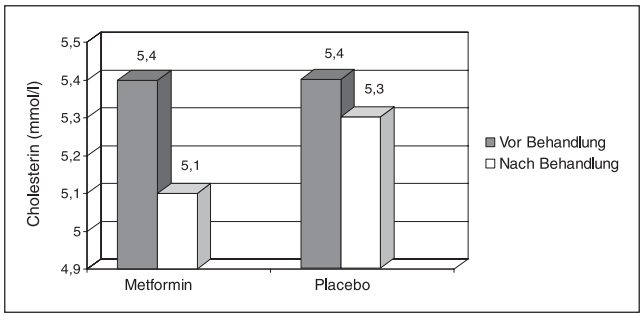

Abbildung 6: Veränderung der Cholesterinwerte unter Komedikation mit Metformin bzw. Placebo (Medianwerte)

führte zu weiteren Untersuchungen, welche die Möglichkeit der Verbesserung der Ovarfunktion im Rahmen der Sterilitätsbehandlung überprüften. Einige Autoren berichteten bereits bei Patientinnen mit Clomifen-Resistenz über ein verbessertes Ansprechen des Ovars wie auch bessere Schwangerschaftsraten nach Gabe von Metformin im Vergleich zu Placebo [17, 24–26].

Neben der günstigen Wirkung von Metformin auf die spontane sowie Clomifen-induzierte Ovulation ist auch die Wirkung im Zusammenhang mit einer Gonadotropin-Stimulation von großem Interesse. Hier gibt es bisher nur wenige Daten. De Leo et al. [12] stimulierten 10 PCO-S-Patientinnen mit aus Urin gewonnenem FSH (uFSH) nach Vorbehandlung mit Metformin (3 mal 500 mg täglich über einen Monat), 10 Patientinnen erhielten Placebo. Sie konnten zeigen, daß das Mehrlingsrisiko bei den mit Metformin behandelten Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger war. Unterschiede in der recFSH-Dosis ergaben sich nicht, diese Fragestellung war allerdings auch nicht Ziel der Arbeit. Insgesamt war die Anwendungsdauer von Metformin mit einem Monat sehr kurz. Angaben über Auswirkungen auf endokrine Parameter liegen hier nicht vor.

Yarali et al. [20] wählten ein Studiendesign, das dem unseren sehr ähnlich ist. In einer randomisierten Studie erhielten 16 Patientinnen Metformin (1700 mg/d), weitere 16 Patientinnen erhielten Placebo für einen Zeitraum von sechs Wochen. Danach wurden die Patientinnen, bei denen es noch nicht zur Ovulation gekommen war, im step-up-Protokoll mit recFSH behandelt. Die Autoren beobachteten eine signifikante Verbesserung der spontanen Ovulationsrate, jedoch wurde im Unterschied zu den eigenen Ergebnissen und zu den Ergebnissen von DeLeo keine Verbesserung der ovariellen Antwort auf recFSH im Sinne einer geringeren Dosisfordernis oder einer Verminderung der multifollikulären Reaktion beobachtet. Die Autoren konnten jedoch eine signifikante Senkung des freien Testosterons unter der Metforminbehandlung zeigen.

In den eigenen Untersuchungen konnte unter Komedikation mit Metformin eine signifikante Senkung der zur Ovarstimulation erforderlichen Dosis von recFSH gezeigt werden. Auch war die Zeitspanne bis zum Eintreten der Ovulation verkürzt. Vor dem Hintergrund der in unserer Studie beobachteten günstigen Wirkung auf den Taille-Hüft-Quotient, einem wichtigen Parameter der Androgen-induzierten Fettverteilung, und den bekannten günstigen Wirkungen von Metformin auf das gestörte System erhöhter LH- und Insulinwerte, welche die Androgensynthese stimulieren [7–10], läßt sich eine plausible Erklärung für die beobachteten Effekte herleiten.

Die Dauer der Vorbehandlung mit Metformin ist vermutlich von großer Bedeutung für die positiven Effekte auf die Ovarfunktion. In anderen Studien wurden ganz unterschiedliche Zeiträume gewählt, die von einem Monat [17, 24] über zwei bis drei Monate [25] bis hin zu sechs Monaten [11, 22] und zwei Jahren [15] reichten. Insgesamt korrelierte die Wirkung mit der Dauer der Vorbehandlung [11, 15, 22]. In unserer Studie wurde initial für 6 Wochen mit Metformin vorbehandelt, ein eher kurzer Zeitraum, der vermutlich nicht bei allen Patientinnen zu einer optimalen Harmonisierung der ovariellen Funktion führte. Eine längere Vorbehandlung über drei bis sechs Monate wäre vermutlich günstiger, ist allerdings häufig für Patientinnen mit dringendem Kinderwunsch eine schwer zu vermittelnde „Wartezeit".

In der Literatur sind die Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung metabolischer und hormoneller Parameter durch Metformin heterogen. In unserer Studie konnte trotz der Verbesserung des ovariellen Ansprechens auf recFSH keine signifikante Verbesserung der untersuchten metabolischen und hormonellen Parameter gezeigt werden, wiewohl dies in zahlreichen anderen Studien der Fall war. Demgegenüber stehen allerdings auch Studien, bei welchen die Monotherapie mit Metformin keine wesentlichen Änderungen hormoneller Parameter bewirkte [27, 28]. Sicherlich ist dies auch ganz wesentlich eine Frage des behandelten Kollektivs, dessen Charakteristika insbesondere bei kleineren Studien und häufig unterschiedlichen Primärfragestellungen vermutlich inhomogen sind. Es ist durchaus plausibel, daß die Wirksamkeit von Metformin durch die Fettverteilung, den BMI und metabolische Ausgangsparameter determiniert ist. Gleichwohl konnten Hyperinsulinämie und Insulinresistenz bei adipösen wie auch bei schlanken Frauen mit PCO-S verbessert werden [18, 19]. Hier sind weitere größere Studien erforderlich, um diejenigen Frauen besser zu charakterisieren, die von einer Metformingabe profitieren.

Ob die von uns beobachteten geringen Veränderungen von BMI, Taille-Hüft-Quotient und Cholesterin direkt oder nur indirekt auf die Metformin-Komedikation zurückzuführen sind, bleibt unklar. So könnte sich ein ernährungsbedingter Gewichtsverlust zusammen mit einer Metforminbehandlung positiv auf weitere Parameter auswirken [29]. Im allgemeinen war die Gewichtsabnahme bei schlanken Patientinnen etwas ausgeprägter, was aufgrund der geringen Fallzahl aber statistisch nicht verwertbar ist, ähnlich verhält es sich mit dem Taille-Hüft-Quotient. Eine Senkung der Cholesterinwerte wurde sowohl bei schlanken als auch adipösen Patientinnen beobachtet.

Ein wichtiger Gesichtspunkt bei einer Metformin-Komedikation im Rahmen der Sterilitätstherapie ist die mögliche Teratogenität, die bei anderen oralen Antidiabetika bekannt ist. Dies scheint jedoch bei Metformin nicht der Fall zu sein. Mehrere Studien konnten zeigen, daß Metformin weder in der frühen noch in der fortgeschrittenen Schwangerschaft teratogen ist oder anderweitige Schwangerschaftsrisiken mit sich bringt [30–33]. Es konnte sogar gezeigt werden, daß das Risiko eines Frühaborts unter Metformingabe verringert wird [34, 35]. Gleichwohl wurde die Komedikation mit Metformin in unserer Studie aus forensischen Erwägungen mit Bekanntwerden der Schwangerschaft abgesetzt.

Literatur:

1. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1992; 41: 1257–66.
2. Holte J, Bergh T, Gennarelli G, Wide L. The independent effects of the polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotropins and sex steroids in premenopausal women. Clin Endocrinol 1994; 41: 473–82.
3. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MGR. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligomenorrhea: predictive power of endocrine tests. Clin Endocrin 1991; 34: 127–31.
4. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1996; 10: 221–47.
5. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrin 1992; 37: 119–25.
6. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. Diabetes Care 1979; 2: 154–60.
7. Poretsky L, Grogorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I

receptors in normal human ovary. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 728–34.
8. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma from women with hyperandrogenism J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 904–10.
9. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin like growth factor receptor. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 3788–90.
10. Erickson GF, Magoffin DA, Cragun JR, Chang RJ. The effect of insulin and insulin like growth factors I and II on estradiol productions by granulosa cells of polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 894–902.
11. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Roukonen A, Martikainen HK. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1998; 69: 691–6.
12. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelcyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinaemia in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2000; 6: 1149–54.
13. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Review 2003; Vol. 3.
14. De Leo V, La Marca A, Ditto A, Morgante G, Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1999; 72: 282–5.
15. Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 1997; 90: 392–5.
16. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. Hum Reprod 2001; 16: 1625–31.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1876–80.
18. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91 %) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. Metabolism 1999; 48: 511–9.
19. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4075–9.
20. Yarali H, Yildiz BO, Demirol A, Zeyneloglu HB, Yigit N, Bükülmez O, Koray Z. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. Hum Reprod 2002; 17: 289–94.
21. Velazquez, EM, Mendoza, S, Hamer, T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism 1994; 43: 647–54.
22. Morghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, doubleblind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open long term clinical evaluation. J Clin Endocrin Metab 2000; 85, 139–46.
23. 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 1998; 138: 269–74.
24. Kocak M, Caliskan E, Simsir 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.
25. George SS, George K, Irwin C, Job V, Selvakumar R, Jeyaseelan V, Seshadri MS. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled trial. Hum Reprod 2003; 18: 299–304.
26. Parsanezhad ME, Albori S, Zarei A, Dehbashi S, Omrani G. Insulin resistance in clomiphene responders and non-responders with polycystic ovarian disease and therapeutic effects of metformin. Int J Gynaecol Obstet 2001; 75: 43–50.
27. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 524–30.
28. Acbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 1996; 65: 946–9.
29. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2767–74.
30. Coetzee EJ, Jackson WPU. Metformin in management of pregnant insulin-dependent diabetics. Diabetologia 1979; 16: 241–5.
31. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. S Afr Med J 1984; 65: 635–7.
32. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 1985; 1: 281–7.
33. Denno KM, Sadler TW. Effects of biguanide class of oral hypogylcemic agents on mouse embryogenesis. Teratology 1994, 49: 260–6.
34. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001; 75: 46–52.
35. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 524–9.

Ziad Atassi

Geboren 1975 in Hamburg, Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm und der Université d'Angers, Frankreich. Auslandspraktika in China, Ecuador und den Vereinigten Arabischen Emiraten. Promotion zum Thema „Einsatz von Metformin in der Sterilitätstherapie bei PCO-Syndrom" im Zentrum für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie der Universitätsfrauenklinik Ulm unter der Leitung von Frau Professor Dr. C. Brucker. Seit Dezember 2003 Tätigkeit als AiP in der Frauenklinik in Reutlingen.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**