

## Il trattamento con metformina e clomifene citrato nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e infertilità

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

**RIASSUNTO:** Il trattamento con metformina e clomifene citrato nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico e infertilità.

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una malattia endocrina caratterizzata da un elevato livello di ormoni maschili (androgeni) e da frequenti cicli anovulatori associati alla presenza di microcisti ovariche multiple. L'etiologia di tale sindrome, che colpisce il 5% delle donne, non è ancora stata identificata con chiarezza anche se si pensa che alla base vi sia l'esistenza di alterazioni sia endocrine che paracrine. Le donne affette hanno cicli mestruali alterati o assenti, infertilità, elevati livelli di androgeni, alopecia androgenica, irsutismo, acne, pelle unta, dermatite seborroica e acanthosis nigricans.

Il 40% delle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico è infertile. Grazie al nostro studio si è rilevato che il trattamento combinato mediante somministrazione di metformina e clomifene citrato in donne con PCOS e infertilità migliora l'outcome di gravidanza e riduce il tasso di aborti spontanei dopo inseminazione intrauterina.

**SUMMARY:** Treatment with metformin and clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome and infertility.

L. COCO, S. ABRUZZO, V. RAPISARDA, V. SANTONOCITO, T. TOMASELLI, G. ZARBO

Polycystic ovary syndrome is an endocrine disorder characterized by a high level of male hormones (androgens) and frequent anovulatory cycles associated with the presence of multiple ovarian microcysts. The etiology of this syndrome, which affects 5% of women, has not yet been clearly identified even if one might think that there is an underlying existence of altered paracrine and endocrine. Women with PCOS have menstrual cycles altered or absent, infertility, high levels of androgens, androgenic alopecia, hirsutism, acne, oily skin, seborrheic dermatitis and acanthosis nigricans. Forty percent of women with polycystic ovary syndrome are affected by infertility. Through our study we found that combined treatment by the administration of metformin and clomiphene citrate in women with PCOS and infertility results in good outcomes of pregnancy and reduces the rate of spontaneous abortion after intrauterine insemination.

**KEY WORDS:** Inseminazione intrauterina - Irsutismo - Acne.  
Intrauterine insemination - Hirsutism - Acne.

### Premessa

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una malattia endocrina descritta per la prima volta nel 1935 dai ginecologi americani Irving F. Stein e Michael L. Leventhal, caratterizzata da un elevato livello di ormoni maschili (androgeni) e da frequenti cicli anovulatori associati alla presenza di microcisti ovariche multiple nella corticale ovarica (Fig. 1).

Circa il 5% delle donne è affetto da tale sindrome, che è responsabile di un considerevole numero di casi di ipertricosi, acne ed infertilità femminile associata spesso ad iperinsulinemia e iperprolattinemia.

L'etiologia della sindrome non è ancora stata identificata con chiarezza, anche se si pensa che alla base di tale patologia vi sia un'alterazione metabolica e un'alterata secrezione ormonale. Si hanno infatti aumentati livelli ematici dell'ormone ipofisario LH, rapporto LH/FSH maggiore di 2, aumentati livelli di ormoni androgeni (fra cui il testosterone totale, il testosterone libero, il delta 4 androstenedione, il DHEA-S, il 17-OH progesterone, comunemente definiti "ormoni maschili") e diminuzione della SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*). L'aumento di questi ormoni,

Università degli Studi di Catania  
Dipartimento di Ostetricia, Ginecologia e Scienze Radiologiche  
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia  
(Direttore: G. Zarbo)

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

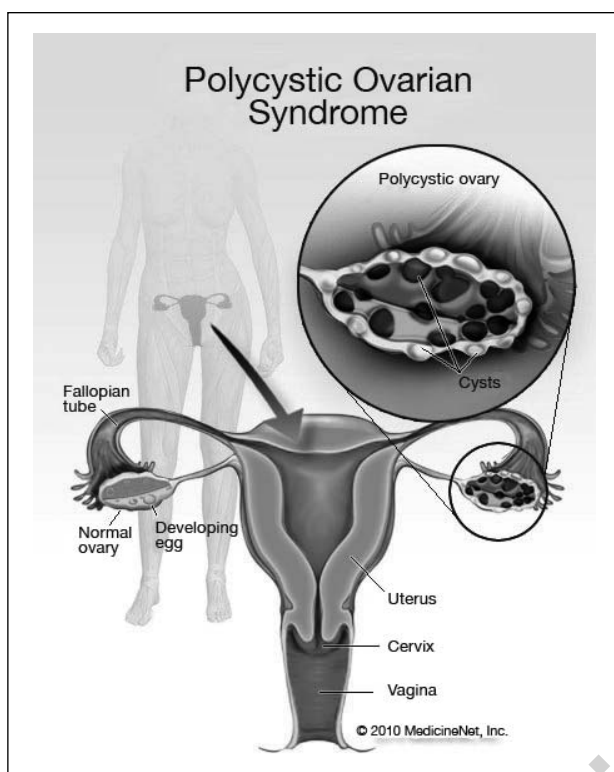


Fig. 1 - Sindrome dell'ovaio policistico.

stimolato tra l'altro dall'elevata secrezione cronica di LH, altera la funzionalità ovarica ed agisce negativamente sulla cute.

Un'altra caratteristica che sta alla base dell'insorgenza di tale sindrome è l'insulino-resistenza accompagnata da iperinsulinemia compensatoria, cioè la presenza di elevati livelli di insulina a digiuno nel sangue. L'eccesso di insulina provoca un'eccessiva produzione di androgeni (il testosterone in particolare), inclusa la stimolazione di ipotalamo, fegato e ovaie e la diminuzione delle concentrazioni di SHBG. L'insulino-resistenza, insieme all'iperinsulinemia, rappresentano i fattori di rischio per lo sviluppo precoce di malattie metaboliche quali diabete e aterosclerosi. Inoltre le pazienti rischiano lo sviluppo di iperplasia e cancro dell'endometrio (per la cronica secrezione di bassi valori di estrogeni e per la carenza di progesterone), ipertensione e malattie cardiovascolari in genere.

Non sono state identificate cause genetiche, tuttavia la sindrome spesso compare in più donne di una stessa famiglia.

La malattia può insorgere prima della pubertà, con un corteo di sintomi che comprende la comparsa prematura di peli pubici e l'iperinsulinemia, oppure può comparire dopo il menarca, soprattutto in donne sovrappeso o francamente obese, in cui si avranno cicli

mestruali alterati (lunghi periodi di amenorrea) o addirittura assenti, infertilità, elevati livelli di androgeni, alopecia androgenica (tipica del sesso maschile), irsutismo, acne, pelle unta, dermatite seborroica e *acanthosis nigricans* (macchie scure nella pelle).

Per la diagnosi di policistosi ovarica, secondo il gruppo di ricerca di Rotterdam ESHRE/ASRM (1), la paziente deve presentare almeno due dei tre sintomi seguenti:

1. anovulazione
2. iperandrogenismo
3. cisti ovariche osservate mediante ecografia (escludendo altri disordini quali causa di cisti ovariche).

Se si sospetta una condizione di policistosi ovarica è necessario, innanzitutto, raccogliere un'accurata anamnesi della donna che dovrà riguardare soprattutto il ciclo mestruale, le sue alterazioni, eventuali segni di iperandrogenismo (aumento dei peli, acne, cute grassa). È inoltre importante indagare se ci sono altre persone in famiglia con questa malattia ed individuare se la donna ha assunto particolari farmaci che potrebbero aver causato un aumento degli ormoni maschili.

Successivamente segue l'esame obiettivo con lo scopo di accertare e quantificare i segni dell'aumento degli ormoni maschili, come l'aumento dei peli e loro comparsa in zone tipicamente maschili, la presenza di acne, cute grassa, l'aumento del grasso corporeo e la stima della sua distribuzione, stabilendo la percentuale di distribuzione tra la vita e i fianchi.

A questo punto si procede con il dosaggio ormonale che sarà effettuato in date differenti in base alla presenza o meno del ciclo mestruale. Infatti se la donna ha la mestruazione dovrà sottoporsi a tre prelievi: il primo tra il 3° e 6° giorno, il secondo tra il 16° e il 20° ed il terzo prelievo tra il 26° e il 30° giorno del ciclo. Se invece la donna è in amenorrea dovrà sottoporsi a due prelievi distanti 15 giorni l'uno dall'altro.

Il dosaggio ormonale si riferisce alle concentrazioni nel sangue di ormoni sessuali femminili (nella prima fase del ciclo mestruale) e maschili; inoltre la concentrazione delle SHBG, della proteina legante gli ormoni sessuali, del glucosio, i parametri di funzionalità tiroidea e il dosaggio della prolattina. Dovrà inoltre essere eseguito l'esame ecografico delle ovaie.

L'*ecografia pelvica* rappresenta, appunto, un mezzo diagnostico molto importante. Nella PCOS, la mancata ovulazione porta il follicolo a rimanere nelle ovaie per molti mesi per cui si possono rilevare ecograficamente 10 o più follicoli per ovaio che possono assumere l'aspetto ecografico di una "collana di perle". I follicoli sono piccoli e immaturi, le loro dimensioni non superano i 10 mm, raramente o addirittura mai arrivano a maturazione e all'ovulazione.

La *tomografia computerizzata* (TC) e la *risonanza magnetica* (RMN) sono in grado di rilevare le cisti ovariche, ma sono generalmente riservate a situazioni in cui la sintomatologia fa sospettare tumori ovarici e surrenalici. La TC richiede talvolta l'utilizzo di mezzi di contrasto, che possono essere associati con un certo grado di complicanze in alcuni pazienti.

La *laparoscopia* è ormai in disuso e consisteva nella cosiddetta resezione cuneiforme dell'ovaio, cioè nell'asportazione di una piccola parte di ovaio, con l'intenzione di normalizzare l'attività della restante parte, ad eccezione del drilling ovarico che consiste nell'esecuzione, mediante via laparoscopica, di alcuni fori sulla corticale ovarica (la parte più esterna della gonade) che, riducendone la tensione superficiale, permettono più facilmente al follicolo di rompersi.

Purtroppo non esiste una terapia "universale" per la sindrome dell'ovaio policistico, ma il trattamento consiste nel controllo dei sintomi che tale sindrome provoca.

Innanzitutto, se si ha la tendenza a sviluppare alcuni o tutti gli elementi caratteristici di questa sindrome, è necessario cambiare le abitudini alimentari in modo da mantenere il BMI compreso tra 19 e 21. Tale dieta deve privilegiare cibi e bevande a basso contenuto di grassi e di zuccheri. La perdita di peso, o il mantenimento del peso forma ha il vantaggio di aumentare le possibilità di successo terapeutico di ridurre il rischio di diabete e malattie cardiache.

Le irregolarità mestruali vengono generalmente trattate con contraccettivi orali a base di estro-progestinici che inibiscono la secrezione ipofisaria di gonadotropine e aumentano i livelli di SHBG, riducendo quindi la quantità degli androgeni liberi circolanti. È importante che non siano somministrati dosaggi molto bassi in modo da avere effetti benefici per l'eventuale presenza di acne e/o irsutismo.

In associazione ai contraccettivi orali possono essere somministrati dei farmaci antiandrogeni quali il ciproterone acetato, la finasteride e lo spironolattone. Questi farmaci hanno come obiettivo la riduzione della produzione di androgeni o la diminuzione della loro attività, al fine di ottenere la riduzione dei livelli degli androgeni stessi, la riduzione dei segni di irsutismo e trattare sia l'acne che la calvizie.

In realtà possono essere utilizzati anche in monoterapia ma si è visto che questo tipo di trattamento non è indicato nel trattamento dell'acne, sia per la scarsa efficacia sia perché induce un aumento dell'ormone luteinizzante che provoca a sua volta l'aumento della concentrazione di testosterone con possibili effetti collaterali.

Il ciproterone acetato è un antiormone androgeno di sintesi, a struttura steroidea, che è anche dotato di

una potente azione progestinica. Fino a qualche anno fa era consueto sottoporre le pazienti al cosiddetto "trattamento sequenziale inverso", adottato per la prima volta nel 1996 da Hammerstein e Cupceanu, per trattare donne affette da acne, seborrea, irsutismo. Tale trattamento si basava sulla somministrazione di 12,5-25 mg di ciproterone acetato per i primi 12 giorni, seguiti da 21 giorni di somministrazione di 10-25µg di etinilestradiolo.

Oggi il trattamento è stato modificato: infatti, lo schema terapeutico prevede la somministrazione di 2 farmaci associati e cioè di 2 mg di ciproterone acetato con 30mcg di etinilestradiolo, a cicli di 21 giorni, sotto forma di pillola anticoncezionale. Purtroppo questi dosaggi molto bassi non consentono di ottenere buoni risultati nella cura dell'irsutismo e nell'alopecia androgenica femminile.

La finasteride è un farmaco di sintesi che agisce mediante l'inibizione della testosterone 5-alfa riduttasi di tipo II, impedendo al testosterone di trasformarsi in diidrotestosterone (DHT) e provocando quindi un abbassamento dei valori del DHT (diidrotestosterone) e un aumento dei valori plasmatici del testosterone. Studi prospettici hanno dimostrato che la finasteride (2,5mg/die) può essere somministrata sia in associazione a un contraccettivo, sia come terapia singola (in dosi sempre superiori a 2,5mg/die), dando segnali positivi in entrambi i casi.

Entrambi i farmaci riducono la concentrazione dei peli superflui ma il ciproterone acetato ha diversi effetti collaterali quali nausea, cefalea, sensazione di stanchezza, ginecomastia, galattorrea, acne, osteoporosi. Inoltre tale farmaco è da evitare in caso di malattia epatica, diabete e disturbi depressivi che possono peggiorare la situazione emotiva del soggetto.

Lo spironolattone è un potente antiandrogeno recettoriale con attività antiandrogena e femminilizzante, simile a quella del ciproterone acetato, ma che si esplica a livello periferico con un meccanismo competitivo sul recettore citosolico del diidrotestosterone (DHT) e dell'androstenediolo. Gli effetti collaterali dello spironolattone sono poliuria, polidipsia e astenia, limitatamente ai primi giorni di trattamento. Inoltre sono stati segnalati cefalea, tensione mammaria, vertigini, diarrea, gastrite, disturbi mestruali (polimenorrea e menorragie). Lo schema terapeutico prevede diverse posologie di somministrazione che vanno dai 50 mg/die dal 5° al 21° giorno del ciclo, ai 200 mg/die se si è in presenza di casi più problematici.

Nei casi associati ad obesità e iperinsulinemia, un ruolo importante è stato assunto negli ultimi anni dalla metformina associata ad una dieta dimagrante controllata. In questi casi la riduzione di peso riduce dra-

sticamente l'iperinsulinemia portando ad un miglioramento clinico ed alla possibile comparsa di cicli ovulatori (con conseguente aumento della fertilità).

La metformina è un farmaco appartenente alla famiglia delle biguanidi, utilizzato per il trattamento del diabete di tipo 2, da oltre 50 anni. Agisce come elemento di sensibilizzazione all'insulina, abbassa cioè la concentrazione di insulina nel plasma a digiuno, provocando una maggiore captazione periferica del glucosio, diminuendo la produzione epatica dello stesso. Recentemente, l'uso della metformina si è esteso, a causa dei suoi benefici evidenti, anche al trattamento della policistosi ovarica.

Diversi lavori in letteratura hanno dimostrato che la somministrazione di metformina in donne con sindrome dell'ovaio policistico migliora le caratteristiche metaboliche e l'assetto endocrino. Infatti si ha diminuzione dell'insulino-resistenza, ripristino dei cicli ovulatori, miglioramento della risposta ai farmaci induttori dell'ovulazione e riduzione dei tassi di aborti spontanei nel primo trimestre di gravidanza. La metformina, inoltre, rallenta l'evoluzione verso il diabete di tipo 2 nelle persone con ridotta tolleranza al glucosio. Non deve essere somministrata in caso di insufficienza renale grave (per il rischio di acidosi lattica), di complicazioni diabetiche acute (pre-coma, coma diabetico, iperosmotico o chetoacidotico), di insufficienza epatica.

Il 40% delle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico è infertile. In particolare è stato osservato che le donne con elevato BMI (>28) siano meno fertili rispetto a quelle con BMI normale. Di conseguenza, la prima terapia per ripristinare l'ovulazione in tali pazienti, e per migliorare la fertilità è la dieta accompagnata da un adeguato esercizio fisico. A questa si aggiunge il trattamento con clomifene citrato, che è il farmaco più utilizzato per indurre l'ovulazione in donne con policistosi ovarica.

Il clomifene citrato è un antiestrogeno che stimola l'ovulazione innalzando i livelli di gonadotropine. Se il trattamento con tale farmaco non produce risultati o è controindicato, è possibile ricorrere alle gonadotropine (umane o ricombinanti). Il clomifene citrato può provocare effetti collaterali quali disturbi della visione, vampate di calore, cefalea, nervosismo e insonnia.

## Materiali e metodi

Presso il nostro centro di riproduzione assistita della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Catania, dal 2009 ad oggi è stato eseguito uno studio su 50 donne, con diagnosi di policistosi ovarica e infertilità, per valutare quale sia l'effetto del trattamento combinato mediante somministrazione di metformina e clomifene citrato.

Le 50 donne, di età compresa tra 26 e 34 anni, nullipare, sono tutte sposate da più di 5 anni e hanno tentato il concepimento da circa 3 anni.

All'anamnesi, tutte le pazienti presentavano un quadro ecografico caratteristico, cicli caratterizzati da oligomenorrea / amenorrea, obesità con BMI>27,5 e iperandrogenismo.

Delle 50 donne, 2 (4%) sono state escluse per ridotta funzionalità renale grave in quanto più a rischio per un raro effetto collaterale della terapia con metformina chiamato acidosi lattica.

Le 48 rimaste sono state sottoposte ai protocolli diagnostici di routine (isteroscopia, salpingografia, ecosonoisterosalpingografia) necessari per eleggere le candidate all'inseminazione artificiale. Di queste altre 3 sono state escluse e in particolare una per occlusione tubarica e 2 per infezioni vaginali. A questo punto, le 46 rimaste, sono state divise in 2 gruppi (A e B):

– le pazienti del gruppo A (23) sono state sottoposte a trattamento con solo clomifene citrato, a partire dal 3° giorno del ciclo, alla dose di 50/100 mg/die per 6 gg consecutivi, per 3 cicli di inseminazione intrauterina (IUI);

– le pazienti del gruppo B sono state invece sottoposte a 3 cicli di IUI mediante trattamento combinato con clomifene citrato, a partire dal 3° giorno del ciclo, alla dose di 50/100 mg/die per 6 gg consecutivi e metformina 1 cp da 850mg/die per la prima settimana e 2 cp da 850 mg/die la seconda settimana fino all'induzione dell'ovulazione.

## Risultati

Sia nelle pazienti del gruppo A che in quelle del gruppo B siamo riusciti ad ottenere l'induzione dell'ovulazione. In particolare per quanto riguarda le 23 pazienti del gruppo A, abbiamo ottenuto l'ovulazione in 17 donne (74%) ed in 5 la gravidanza (29,4%) di cui 1 al primo ciclo di IUI, 1 al secondo e 3 al terzo ciclo. Una gravidanza (33,3%) delle tre ottenute al 3° ciclo è esitata in aborto spontaneo alla 2ª settimana di gestazione.

Delle 23 pazienti del gruppo B, in 20 (87%) siamo riusciti ad ottenere l'induzione dell'ovulazione e abbiamo ottenuto 12 gravidanze (52,1%), di cui 1 al primo ciclo di IUI, 4 al secondo e 7 al terzo. Inoltre non si è verificato nessun aborto spontaneo.

## Discussione

Dai dati raccolti si evince che il trattamento mediante somministrazione di clomifene citrato associato a metformina in donne con sindrome dell'ovaio po-

licistico e infertilità, con desiderio procreativo, che si sottopongono a inseminazione intrauterina, migliori non tanto l'induzione dell'ovulazione (che è risultata simile nei due gruppi) ma l'outcome di gravidanza. Infatti, siamo riusciti ad ottenere il 52,1% di gravidanze con l'associazione dei due farmaci (clomifene citrato + metformina) contro il 29,4% di gravidanze ottenute mediante somministrazione di solo clomifene citrato (Fig. 2).

Inoltre si è avuto anche un tasso di aborti differente andando dal 33,3% nel trattamento con il solo clomifene citrato allo 0% del trattamento combinato (clomifene citrato + metformina), mostrando come quest'ultimo abbia anche il vantaggio di ridurre in maniera considerevole il tasso di aborti spontanei dopo inseminazione intrauterina. Non sono invece state ottenute gravidanze multiple.

## Conclusioni

In accordo con i dati da noi ottenuti possiamo affermare che farmaci come la metformina, essendo in

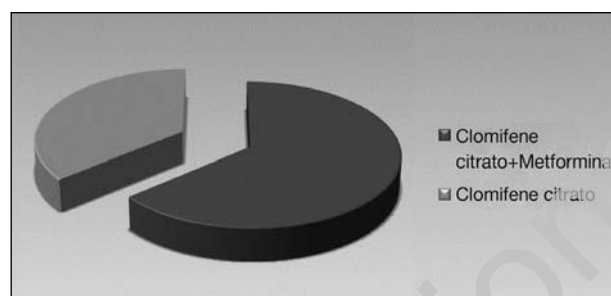


Fig. 2 - Tasso di fecondità dopo inseminazione con CC e Metformina o con il solo CC.

grado di aumentare la sensibilità periferica dell'insulina e quindi di ridurre i suoi livelli plasmatici, sembrano migliorare il quadro clinico complessivo, la performance riproduttiva e la risposta ovarica ai cicli di induzione dell'ovulazione. Di conseguenza risulta evidente come il trattamento con metformina sia da considerare un'opzione valida per prevenire e correggere i meccanismi fisiopatologici che sono alla base delle alterazioni metaboliche e riproduttive nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico.

## Bibliografia

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19, 41-47.
2. Pedersen SD, Brar S, Farris P, Corenblum B. Polycystic ovary syndrome: validated questionnaire for use in diagnosis. *Canadian family physician Médecin de famille canadien* 2007;53 (6): 1042-7, 1041.
3. Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L (2003). Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz. Akad. Med Białymst* 48: 131-4.
4. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63: 463-92.
5. British national formulary, Guida all'uso dei farmaci 4 edizione, Lavis, agenzia italiana del farmaco, 2007.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Baltimore, Md Williams and Wilkins; 1994.
7. Lucky AW. A review of infantile and pediatric acne. *Dermatology* 1998;196:95-97.
8. Vree ML, Schmidt J. A large observational clinical evaluation of a deogestrel-containing combiphase oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001 Jun;6(2):108-14.
9. Upton GV, Corbin A. The relevance of the pharmacologic properties of a progestational agent to its clinical effects as a combination oral contraceptive. *Yale J Biol Med* 1989;62:445-457.
10. Vartiainen M, de Gezelle H, Broekmeulen CJ. Comparison of the effect on acne with a combiphase desogestrel containing oral contraceptive and a preparation containing cyproterone acetate. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001 Mar; 6(1): 46-53.
11. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, Roberts J, Harrison DD. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril* 2001 sept;76(3):461-8.
12. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA and EE/LNG. *Dermatology* 2001;203(1):38-44.
13. Negro-Vilar A. Selective androgen receptor modulators: a novel approach to androgen therapy for the new millennium. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3459-3462.
14. Zawadzki JK and Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell, pp 337-384, 1992.
15. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6):774-800.
16. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320(9):559-65.
17. Murakawa H., Hasegawa I, Kurabayashi T, Tanaka K. Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. *J Reprod Med* 1999; 104:787-794.