

Nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'anovulazione nelle pazienti con PCOS: somministrazione di metformina e pattern ecografico delle pazienti con ovaio policistico

A.E. PARETO, M.L. FALCO, C. SERINO, M. ESPOSITO, F. TREZZA, A. VALENTINO, D. RICCIARDI, M. OTTAVIANO, A. D'ETTORE, A. TOLINO

RIASSUNTO: Nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'anovulazione nelle pazienti con PCOS: somministrazione di metformina e pattern ecografico delle pazienti con ovaio policistico.

A.E. PARETO, M.L. FALCO, C. SERINO, M. ESPOSITO, F. TREZZA, A. VALENTINO, D. RICCIARDI, M. OTTAVIANO, A. D'ETTORE, A. TOLINO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta la più frequente causa di infertilità anovulatoria, interessando il 5-10% delle donne in età riproduttiva. In occasione dell'ASRM/ESHRE (Rotterdam, 2003) sono stati proposti nuovi criteri diagnostici: iperandrogenismo clinico o biologico, anovulazione cronica, ovaie policistiche. Numerosi studi hanno inoltre evidenziato che la PCOS è associata ad insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria; ciò ha indotto l'impiego della metformina, biguanide insulino-sensibilizzante, nel trattamento e diverse evidenze scientifiche lo hanno mostrato sicuro ed efficace per l'induzione dell'ovulazione nella PCOS. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare un miglioramento del quadro ecografico delle ovaie policistiche con una riduzione significativa del volume ovarico in risposta al trattamento con metformina, somministrata alla dose di 1500 mg/die (500 mg tre volte/die), come approccio terapeutico di prima scelta in pazienti anovulatorie infertili affette da PCOS. I risultati ottenuti hanno dimostrato che nel 67.4% delle pazienti trattate si è avuta una riduzione significativa del Volume Ovarico, VO (il volume ovarico medio prima del trattamento VO 1 è risultato di 13.1 cm³, mentre al termine il VO 2 è stato di 8.77 cm³), nel 24% si è avuta una riduzione di circa il 10% (VO 2 11.72 cm³), nel restante 8.6% non sono stati rilevati miglioramenti (VO 2 12.96 cm³).

L'uso della metformina determina non solo un miglioramento delle caratteristiche metaboliche ed endocrine delle pazienti affette da PCOS, ma anche un miglioramento del quadro ecografico delle ovaie policistiche con una riduzione significativa del volume ovarico, riducendo il rischio di iperstimolazione ovarica ed i costi della terapia.

SUMMARY: New therapeutic strategies for the anovulation treatment in patients with PCOS: Metformin and ultrasound pattern of patients with polycystic ovaries.

A.E. PARETO, M.L. FALCO, C. SERINO, M. ESPOSITO, F. TREZZA, A. VALENTINO, D. RICCIARDI, M. OTTAVIANO, A. D'ETTORE, A. TOLINO

The most common cause of anovulatory infertility is PCOS, which affects 5-10% of women during their reproductive age. The ASRM/ESHRE consensus (Rotterdam, 2003) proposed new diagnostic criteria: clinical or biological hyperandrogenism, chronic anovulation, polycystic ovarian at ultrasounds. Several studies have also shown that PCOS is associated with insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, and has prompted the use of metformin, a biguanide antidiabetic medication, in the treatment; on which drug several scientific evidence have shown that it is safe and effective medication for ovulation induction in PCOS. The aim of our study was to evaluate an improvement in the ultrasound picture of polycystic ovaries with a significant reduction of ovarian volume (OV) in response to metformin treatment, administered at a dose of 1500 mg/day (500 mg three times daily), as an approach method of choice in infertile anovulatory patients with PCOS. The results obtained showed that in 67.4% of patients there was a significant reduction in the OV (the average pre-treatment ovarian volume OV 1 was 13.1 cm³ and after-treatment the OV 2 was 8.77 cm³), in 24% of patient there was a reduction about 10% (OV 2 11.72 cm³), in the remaining 8.6% improvements were not noticed (OV 2 12.96 cm³). The use of metformin determines not only improvement in metabolic and endocrine characteristics of PCOS patients, but also improvement in the ultrasound picture of polycystic ovaries with a significant reduction in ovarian volume, reducing the ovarian hyperstimulation risk and the costs of therapy.

KEY WORDS: PCOS - Metformina - Anovulazione - Ecografia.
PCOS - Metformin - Anovulation - Ultrasounds.

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) rappresenta la più frequente causa di infertilità anovulatoria ed interessa il 5-10% delle donne in età riproduttiva; per tale motivo ha assunto un'importanza clinica e farmaco-economica rilevante. La definizione di tale sindrome è stata per lungo tempo fonte di dibattito. In occasione dell'ASRM/ESHRE, tenutosi a Rotterdam nel maggio 2003, sono stati proposti nuovi criteri di diagnosi (devono essere soddisfatti almeno due dei seguenti criteri): iperandrogenismo clinico o biologico, anovulazione cronica, ovaie policistiche. A Rotterdam viene quindi concordata una nuova definizione di PCOS che, per la prima volta, include una descrizione della morfologia dell'ovaio policistico. I criteri diagnostici stabiliti nella *Consensus* di Rotterdam sono ancora validi, se si escludono alcune modificazioni apportate agli aspetti ecografici delle ovaie policistiche. È proprio la modificazione degli aspetti ecografici delle ovaie policistiche in pazienti anovulatorie, indotta dal trattamento con metformina e valutata sulla base dei suddetti criteri, che il nostro studio si propone di evidenziare.

Diverse opzioni terapeutiche sono state proposte per l'induzione dell'ovulazione in pazienti infertili affette da PCOS. Tra queste, è stata recentemente introdotta la metformina, un biguanide insulino-sensibilizzante già utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. La sua principale azione farmacologica consiste nell'inibire la gluconeogenesi epatica, ma anche nell'aumentare il consumo periferico di glucosio e l'insulino-sensibilità. La metformina esercita un'azione diretta sull'utero e le ovaie migliorando il microambiente periferico con una riduzione dell'insulino-resistenza e dell'iperandrogenismo. Diverse evidenze scientifiche mostrano che la metformina è un farmaco sicuro ed efficace e rappresenta una valida opzione terapeutica per l'induzione dell'ovulazione nella PCOS. È stata dimostrata, infatti, la sua efficacia in confronto al placebo in termini di tasso di ovulazione mentre non è stato possibile trarre alcuna conclusione circa la sua efficacia sugli altri *outcome* riproduttivi. Inoltre, pochi studi randomizzati controllati (RCTs) sono stati pubblicati al fine di valutare il più efficace approccio terapeutico di prima scelta confrontando la metformina con il farmaco considerato il *gold standard* nell'infertilità anovulatoria, il clomifene citrato (CC) da solo o in combinazione con la metformina stessa, dando risultati discordanti probabilmente secondari alla notevole eterogeneità delle popolazioni studiate e degli schemi di trattamento.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'induzione dell'ovulazione ed un miglioramento del

quadro ecografico delle ovaie policistiche con una riduzione significativa del volume ovarico in risposta al trattamento con metformina, somministrata alla dose fissa di 1500 mg/die, come approccio terapeutico di prima scelta in pazienti anovulatorie infertili affette da PCOS.

Pazienti e metodi

Tra dicembre 2008 e maggio 2010 sono state arruolate 54 donne con PCOS affette da infertilità anovulatoria che si erano recate presso gli ambulatori del Dipartimento di Scienze Ostetrico-Ginecologiche Urologiche, Medicina della Riproduzione e Urologia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", lamentando segni e/o sintomi della sindrome dell'ovaio policistico con infertilità anovulatoria.

Le pazienti, di età compresa tra 21 e 33 anni, non sono state selezionate in base al peso, BMI desidero di gravidanza bensì secondo i criteri di Rotterdam (almeno 2 dei 3 sintomi seguenti: oligo-ovulazione e/o anovulazione, iperandrogenismo, cisti ovariche osservate mediante l'ecografia con esclusione di altri disordini che possano causare cisti ovariche). Esse sono state sottoposte ad ecografia transvaginale in fase follicolare precoce (5° giorno). Sono stati inoltre misurati i livelli ematici di androstenedione, DHEA, testosterone, DHT, estrone, LH e FSH. Ne è stato effettuato un singolo dosaggio, al momento della selezione delle pazienti, al solo scopo di includerle correttamente nello studio con diagnosi certa di PCOS. Sono state escluse pazienti affette da altre patologie neoplastiche, endocrine, metaboliche, epatiche, renali, cardiovascolari o pazienti che avessero fatto uso negli ultimi sei mesi di contraccettivi orali, glucocorticoidi, antiandrogeni inductori dell'ovulazione, anti-diabetici ed altri farmaci ormonali. Sono state inoltre escluse pazienti con patologie pelviche o sospetti fattori di infertilità/subfertilità peritoneale, tubarica e maschile. Delle pazienti arruolate:

- trenta pazienti presentavano un iperandrogenismo clinico e biologico, con irsutismo, incremento sierico di androstenedione, DHEA, testosterone, DHT ed estrone ed alterato rapporto LH/FSH;
- nelle restanti si associavano all'iperandrogenismo le irregolarità mestruali con oligomenorrea-amenorrea;
- ventiquattro delle pazienti selezionate avevano una documentata insulino-resistenza con iperinsulinemia;
- tra tutte, solo otto non avevano gli aspetti ecografici delle ovaie policistiche (12 o più follicoli di 2-9 mm di diametro, incremento del volu-

me ovarico superiore a 7 cm³), queste ultime sono state escluse dallo studio.

Sono stati misurati per ogni paziente selezionata il volume e l'area di ciascun ovaio, il numero e le dimensioni dei follicoli, mentre non sono stati calcolati il volume e l'ecogenicità dello stroma.

Per il volume ovarico (VO), a causa della forma irregolare delle ovaie, si è deciso di calcolarlo come quello di un'ellissoide, sulla base dei criteri dell'*International Consensus di Rotterdam* (2003), impiegando la seguente formula: $\pi/6 \times DL \times DAP \times DT$ (nella formula semplificata 0,523 x lunghezza x larghezza x spessore).

Il calcolo dell'area ovarica (AO) è stato effettuato adattando un'ellisse alla forma dell'ovaio, la cui area viene calcolata dall'ecografo.

Per quel che riguarda i follicoli ovarici è stato valutato il numero e la dimensione dei follicoli per ciascuno ovaio in sezioni longitudinali e crociate, dal margine interno all'esterno, per contare il numero totale dei follicoli. Il diametro dei follicoli è stato misurato come la media dei tre diametri longitudinale, trasverso ed anteroposteriore.

L'ecogenicità, l'area ed il volume dello stroma non sono stati calcolati poiché non è determinante la loro valutazione per definire l'ovaio policistico e poiché essa è dipendente dall'operatore e dal settaggio dell'ecografo e pertanto è semi-quantitativa.

Utilizzando i suddetti criteri, sono stati calcolati il volume ovarico (VO) ed il numero e le dimensioni dei follicoli preovulatori (FN) misurati in fase follicolare precoce (5° giorno) prima e dopo terapia con metformina. Il trattamento con metformina è stato effettuato per sei mesi consecutivi alla dose di 500 mg tre volte/die (a colazione, pranzo e cena), per un totale di 1500 mg/die. Il frazionamento della dose è stato effettuato al fine di limitare i fastidiosi effetti collaterali gastrointestinali che altrimenti si avrebbero a seguito di una somministrazione unica (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale) e che sono dose-dipendenti. Alla dose utilizzata, solo 12 pazienti su 46 hanno comunicato effetti collaterali, in particolare diarrea, nel corso del primo mese di trattamento, ma senza necessità di interruzione dello stesso. Al termine della terapia, è

stata effettuata una rivalutazione ecografica transvaginale delle pazienti trattate secondo lo schema terapeutico sopra espresso.

Risultati

Il controllo dopo 6 mesi di terapia con metformina ha messo in evidenza una riduzione del volume ovarico in più della metà delle pazienti trattate e finora esaminate, mentre non è stata rilevata una differenza significativa nel numero dei follicoli, se non per quelli di diametro minore (riduzione a carico prevalentemente dei follicoli di diametro inferiore ai 10 mm).

Per ogni paziente selezionata sono stati calcolati il volume e l'area di ciascun ovaio, il numero e le dimensioni dei follicoli; non sono stati misurati il volume e l'ecogenicità dello stroma. Essendo l'area ovarica attualmente utilizzata solo in sostituzione del volume ovarico nei casi in cui le ovaie non hanno una forma ellittica, questo parametro non è stato successivamente incluso nelle tabelle comparative.

La Tabella 1 mostra le modificazioni del volume ovarico e del numero di follicoli preovulatori prima e dopo trattamento di 6 mesi con metformina. Prima dell'inizio del trattamento il volume ovarico medio (VO 1) è risultato di 13.1 cm³. Il volume ovarico medio al termine della terapia (VO 2) è di 8.77 cm³ in oltre la metà delle pazienti trattate. Si è osservata, cioè, una riduzione del 33% rispetto al VO di base (VO 1).

Nel 67.4% delle pazienti trattate si è quindi dimostrata una riduzione significativa del VO, nel 24% una riduzione di circa il 10% (VO 2 11.72 cm³), nel restante 8.6% non sono stati rilevati miglioramenti (VO 2 12,96 cm³) (Fig. 1).

Discussione e conclusioni

La definizione della sindrome dell'ovaio policistico è stata a lungo dibattuta, ma le modificazioni morfologiche dell'ovaio rilevate attraverso la ultraso-

TABELLA 1 - VOLUME OVARICO E NUMERO DEI FOLLICOLI PREEVULATORI PRIMA (1) E DOPO (2) TRATTAMENTO CON METFORMINA.

VO 1 (cm ³)	Numero di follicoli 1			VO 2 (cm ³)	Numero di follicoli 2		
	<10 mm	10-14mm	>14 mm		<10 mm	10-14mm	>14 mm
13.1	14	9	7	8.77	9	8	5
13.1	14	9	7	11.72	11	7	6
13.1	14	9	7	12.96	13	8	5

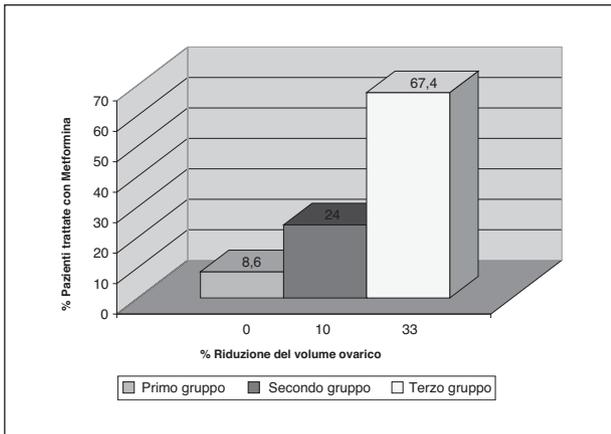


Fig. 1 - Riduzione del volume ovarico dopo terapia con metformina.

nografia sono ormai un punto fermo nella diagnosi di PCOS. A Rotterdam nel maggio 2003 si stabilirono, infatti, i parametri da valutare e le loro modificazioni che hanno la migliore accuratezza per la diagnosi ecografica di ovaie policistiche: il volume e/o l'area delle ovaie, il numero e le dimensioni dei follicoli preovulatori.

Il volume ovarico (>10 cm³) ed il numero di follicoli (>12 tra i 2 ed i 9 mm) hanno dunque la maggiore accuratezza diagnostica per la definizione ecografica delle ovaie policistiche e sono proprio questi due parametri che nel nostro studio abbiamo calcolato per rilevarne le eventuali modificazioni in corso di trattamento con metformina. Può, infatti, la metformina ridurre il volume ovarico e/o il numero dei follicoli nelle pazienti anovulatorie affette da PCOS?

È stato già dimostrato in numerosi studi come la metformina determini un miglioramento significativo delle caratteristiche metaboliche e del pattern endocrino delle pazienti affette da PCOS. L'insulino-resistenza (IR) con l'iperinsulinemia compensatoria è, infatti, una condizione pressoché costante nelle donne affette da PCOS. L'insulina, come l'IGF-I, è un importante regolatore della funzione ovarica, agendo sia direttamente, attraverso l'attivazione dell'enzima chiave nella sintesi degli androgeni citocromo p450c17, sulle cellule della teca ovarica, sia indirettamente, potenziando la sintesi di androgeni indotta dall'ormone luteinizzante. Inoltre partecipa alla soppressione dei livelli circolanti di SHBG, con aumento conseguente del testosterone libero, della sintesi epatica della proteina 1 di legame delle IGF (IGFBP-1), aumentando così la biodisponibilità di IGF-I. Sembra possibile che possa agire anche a livello ipotalamico modificando la secrezione pulsatile di LH. Sul metabolismo agisce riducendo l'attività dell'aromatasi ed aumentando quella della 5- α -redut-

tasi; a livello surrenalico induce l'attività dell'enzima p450c17 α e sensibilizza tale enzima alla stimolazione da parte dell'ACTH. Il meccanismo molecolare più probabilmente responsabile dell'IR nella PCOS sarebbe una alterata fosforilazione del recettore insulinico, con conseguente difetto nella trasduzione del segnale. Nelle donne con PCOS il tessuto ovarico rimane sensibile all'azione dell'insulina, nonostante esista una resistenza sistemica all'ormone; sembra infatti coinvolto un sistema di trasduzione del segnale diverso, in particolare un differente secondo messaggero, probabilmente l'inositolfosfoglicano.

Di tutte le pazienti trattate con metformina alla dose di 500 mg tre volte/die (colazione, pranzo, cena), 24 presentavano un'insulino-resistenza con iperinsulinemia compensatoria, ma in oltre la metà delle pazienti trattate, 31 su 46, è stata dimostrata una riduzione significativa (33%) del volume ovarico alla rivalutazione ecografica transvaginale al termine dei sei mesi di terapia. In 11 pazienti la riduzione è stata di gran lunga inferiore (circa il 10%), 4 non hanno subito alcuna modificazione del volume ovarico. Nel 67,4% delle pazienti trattate si è dimostrata, quindi, una riduzione significativa del VO, nel 24% una riduzione di circa il 10%, nel restante 8,6% non sono stati rilevati miglioramenti. L'uso della metformina determina non solo un miglioramento significativo della ciclicità mestruale, il ripristino della capacità ovulatoria, una riduzione dei livelli di androgeni circolanti ed un'attenuazione dell'insulino-resistenza e delle alterazioni metaboliche a questa associate, ma determina anche un miglioramento del quadro ecografico delle ovaie policistiche con una riduzione significativa del volume ovarico. Il miglioramento del quadro clinico ed ecografico alla somministrazione di metformina non è esclusivo delle pazienti con documentata iperinsulinemia e/o insulino-resistenza. Entrambe le condizioni, quindi, sembrano essere coinvolte nella patogenesi della policistosi ovarica, anche se non clinicamente manifeste.

Alla luce dei risultati, concordi con serie pubblicate o comunicate in congressi scientifici come esperienze di altri gruppi, si può concludere che la metformina riduce il volume ovarico e il numero di follicoli di diametro minore nelle pazienti anovulatorie affette da PCOS e che questo profilo ovarico e follicolare potrebbe diminuire il rischio di iperstimolazione ovarica (complicanza abbastanza frequente nella PCOS) aumentando il profilo di sicurezza della stimolazione e riducendo i costi della terapia: è infatti necessario meno farmaco per ottenere gli stessi risultati o è minore la necessità di prolungare le terapie o di cancellare cicli a rischio di iperstimolazione, con riduzione anche dei costi di gestione di una eventuale iperstimolazione già instaurata.

Bibliografia

1. Battaglia C, Regnani G, Artini PG et al. Polycystic ovary syndrome: a new ultrasonographic and color Doppler pattern. *Ginecol Endocrinol* 14(6):417-24,2000.
2. Allemand MC, Tummon IS, Phy JL. Diagnosis of polycystic ovaries by three-dimensional transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 85(1):214-9,2006.
3. Jordan S, Robert Y, Dewailly D. Revisiting the ovarian volume as a diagnostic criterion for polycystic ovaries. *Human Reprod* 20(10):2893-8,2005.
4. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reprod Update* 9(6):505-14,2003.
5. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovary syndrome: the ovarian stroma/total area ratio. *Fertil Steril* 76(2):326-31,2006.
6. Atiomo WU, Pearson S, Shaw S, Prentice A, Dubbins P. Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ultrasound Med Biol* 26(6):977-80,2000.
7. Loverro G, Vicino M, Lorusso F, Vimercati A, Greco P, Selvaggi L. Polycystic ovary syndrome: relationship between insulin sensitivity, sex hormone levels and ovarian stromal blood flow. *Gynecol Endocrinol* 15(2):142-9,2001.
8. Lakhani K, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P. Polycystic ovaries. *BJR* 75:9-16,2002.
9. Dronavalli S, Ehrmann D. Pharmacologic Therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Obstet Gynecol* 50(1):244-254,2007.
10. Hoeger KM, Kochman L, Wixom N, et al. A randomized, 48-week, placebo-controlled trial of intensive lifestyle modification and/or metformin therapy in overweight women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertil Steril* 82(2):421-9,2004.
11. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 327(7421):951-3,2003.
12. 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* 338(26):1876-80,1998.
13. Dewailly D, Duhamel A, Robert Y et al. Interrelationship between ultrasonography and biology in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol 687, Issue 1 206-216 1993
14. Lord J, Flight I, Norman J. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327: 951,2003.
15. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 79:1-13,2003.
16. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 361:1894-901,2003.
17. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Hum Reprod* 17:853-6,2002.
18. 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) (2004) *Hum Reprod* 19,41-47.
19. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F (2005) Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 4068-4074
20. Zaidi, J., Tan, S.L., Pitroff, R. et al. Blood flow changes in the intra-ovarian arteries during the peri-ovulatory period – relationship to the time of day. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1996;7,135-140.