

بررسی اثر متفورمین در دختران مجرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

طاهره نظری (M.D.)^۱، رویا بیات (M.D.)^۲، هایده سمیعی (M.D.)^۱.

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان شهید یحیی نژاد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی بابل، بابل، ایران.

۲- متخصص زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، بیمارستان و مرکز درمان ناباروری فاطمه زهرا (س)، بابل، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع ترین اختلال غدد درون ریز در زنان می باشد. این سندرم با علائم افزایش هورمون های آندروژنی، عدم تخمک گذاری، ناباروری و چاقی مشخص می گردد. شناخت مقاومت به انسولین به عنوان یک فاکتور اصلی در پاتوژنز PCOS باعث استفاده وسیع از داروهای پایین آورنده انسولین در درمان این سندرم شده است. استفاده از متفورمین یکی از داروهایی است که در درمان این بیماران توصیه می شود. با توجه به اینکه بیماران مبتلا به این سندرم در دراز مدت دچار عوارضی مانند ناباروری، سرطان اندومتر و پستان و بیماری های قلبی - عروقی می شوند، ضروری است که مطالعه ای جهت بررسی اثر داروهای پایین آورنده انسولین روی این عوارض انجام شود. هدف این مطالعه بررسی اثر متفورمین روی پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران مجرد مبتلا به این سندرم است.

روش بررسی: در فاصله زمانی فروردین ۱۳۸۰ تا فروردین ۱۳۸۱، ۳۶ دختر مجرد که شواهد بالینی و سونوگرافی سندرم تخمدان پلی کیستیک داشتند، به روش کارآزمایی بالینی در درمانگاه زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی بابل مورد بررسی قرار گرفتند. برای این بیماران متفورمین با دوز ۵۰۰mg سه بار در روز تجویز شد. آزمایش های هورمونی شامل HDL، LDL، Chl، TG، Estradiol، 17OH Progesterone، Testosterone، DHEA، LH، FSH و همچنین وضعیت کلینیکی بیمار قبل و بعد از درمان بررسی گردید. سپس اطلاعات با استفاده از آزمون های آماری Mc Nemar و Paired T- Test توسط نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید. مقادیر P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار و بیشتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج: متعاقب درمان با متفورمین کاهش وزن ($P=0/004$) و BMI ($P=0/006$) بیماران معنی دار بود. پس از درمان، تری گلیسیرید ($P=0/003$) و LDL ($P=0/01$) کاهش و HDL ($P=0/003$) افزایش یافت. همچنین نتایج مطالعه کاهش معنی داری را در سطح LH ($P=0/006$) و استرادیول ($P=0/005$) و DHEA ($p=0/001$) و تستوسترون ($p=0/001$) نشان داد. بهبود آکنه ($p=0/02$) و هیرسوتیسم ($P=0/026$) نیز بعد از درمان در این افراد مشهود بود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر اثرات چشمگیر متفورمین را در بهبود پارامترهای آزمایشگاهی و علائم بالینی نشان داد. پیشنهاد می شود دختران مجرد مبتلا به بیماری PCO تحت درمان این دارو قرار گیرند. در عین حال لازم است مطالعه طولانی تری با حجم نمونه بیشتری در مورد اثرات این دارو انجام شود.

کلید واژگان: تخمدان، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین، دختران مجرد، هیرسوتیسم، چاقی، قاعدگی غیرطبیعی.

مسئول مکاتبه: دکتر طاهره نظری، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی بابل، بابل، ایران.

پست الکترونیک: nazaritahere@yahoo.com

زمینه و هدف

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ شایع‌ترین اختلال اندوکراین در زنان و علت ناباروری به دلیل عدم تخمک‌گذاری است (۱،۲). این بیماری ناهمگون در یک سر طیف با تظاهرات مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی لگنی مشخص می‌گردد و در انتهای دیگر طیف علائمی چون چاقی، هیپرآندروژنیسم، اختلال سیکل قاعدگی و ناباروری به طور منفرد یا توأم بروز می‌نماید. اختلالات متابولیسمی از جمله افزایش سطح سرمی هورمون‌های LH، تستوسترون، انسولین و پرولاکتین در این بیماری شایع است و سلامت زنان مبتلا به PCOS را در طولانی مدت تحت تأثیر عمیق خود قرار می‌دهد. تظاهرات این سندرم در هنگام بلوغ بروز نموده و تصور می‌شود که با افزایش وزن در هنگام بلوغ در ارتباط باشد (۳).

از ابتدای دهه ۱۹۸۰ مشخص گردید که PCOS با چاقی، عدم تحمل گلوکز و علائم بیوشیمیایی افزایش سطح انسولین^۲ توأم می‌باشد (۴). مطالعات نشان داد که حداقل در ۵۰٪ از زنان مبتلا به PCOS و بدون ارتباط به چاقی آنها، مقاومت به انسولین وجود دارد (۵). شیوع واقعی چاقی در PCOS هنوز تعیین نشده و احتمالاً تحت تأثیر تنوع نژادی است. با این وجود ۵۰٪ از زنان مبتلا به PCOS چاق هستند که حدود ۲۰٪ از این زنان چاق در سن ۴۰ سالگی دچار عدم تحمل به گلوکز یا دیابت شیرین تیپ II می‌شوند. مقاومت به انسولین به عنوان یک فاکتور خطر عمده در ایجاد دیابت شیرین نوع II را در زنان PCOS، ۱۵٪ در مقایسه با ۲/۳٪ شیوع در گروه کنترل گزارش کرده‌اند (۶).

افزایش همزمان هورمون‌های آندروژنی و انسولین در این سندرم به اثبات رسیده است ولی رابطه علت و معلولی بین این دو عامل باید مشخص گردد. هیپرآندروژنیسم فقط به صورت یک عامل موثر

در مقاومت به انسولین در زنان PCOS دخالت کرده و علت اصلی بیماری نیست و نمی‌توان مقاومت به انسولین را به‌طور کامل در این گروه از زنان توجیه کرد. ولی انسولین به طور مستقیم تولید و ترشح هورمون‌های آندروژنی را تعدیل می‌نماید.

در بیماران PCOS فعالیت بیش از حد سلول‌های بتا و تولید انسولین پس از تحریک گلوکز گزارش شده است. هیپرانسولینمی ناشتا در زنان چاق مبتلا به PCOS مشاهده می‌گردد که بخشی از آن ثانویه به افزایش ترشح سطح پایه انسولین است (۷). افزایش فعالیت سلول‌های بتا در زنان چاق شدیدتر می‌باشد. با افزایش سن، سلول‌های بتا دچار نارسایی می‌شوند و عملکرد خود را از دست داده و منجر به عدم تحمل به گلوکز و در نتیجه دیابت می‌شود. بدین ترتیب می‌توان دیابت را در زنان مسن‌تر مبتلا به PCOS به طور کامل توجیه کرد (۸).

داروهایی که سطح انسولین را پایین می‌آورند با افزایش حساسیت به انسولین یک روش درمانی جدید را در درمان PCOS فراهم آورده‌اند. داروهای حساس کننده انسولین^۳ مانند متفورمین، گلوکونوئوز کبیدی را مهار کرده و سطح انسولین در گردش خون را کاهش می‌دهند. مصرف این داروها در PCOS، سطح آندروژن را کاهش داده و موجب برگشت قاعدگی می‌شود. متفورمین اثر انسولین را بهبود می‌بخشد و سطح آندروژن‌ها را در زنان مبتلا به PCOS کاهش می‌دهد (۹،۱۰). این دارو از دسته بی‌گوانیدها است که معمولاً به خوبی تحمل می‌شود؛ ولی گاهی اوقات اختلالات گوارشی بروز می‌نماید. اگر چه این عوارض خفیف بوده و با مصرف دارو همراه با غذا برطرف می‌شوند، اما ممکن است به کاهش موقت مقدار مصرف بیانجامد. سایر عوارض این دارو اسیدوزلاکتیک و کاهش قند خون می‌باشد. برخی بر این اعتقاد هستند که اثرات مفید

1- Poly Cystic Ovarian Syndrome

2- Hyper Insulinemism

3- Insulin- Sensitizing Agents

دختران مجرد مبتلا به PCOS مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل بررسی گردید.

روش بررسی

این بررسی طی فروردین سال ۱۳۸۰ تا فروردین ۱۳۸۱ انجام شد. ۳۶ دختر مجرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت درمان با متفورمین قرار گرفتند. این بیماران به درمانگاه زنان و مامائی بیمارستان شهید یحیی نژاد دانشگاه علوم پزشکی بابل مراجعه کرده بودند. شرایط ورود به مطالعه وجود ۳ اختلال از میان ۴ متغیر اختلالات قاعدگی (الیگومنوره، آمنوره، پلی منوره)، چاقی، هیرسوتیسم و آکنه، نسبت LH به FSH بیشتر از ۳ بود.

به‌علاوه تأیید تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی شکمی تمامی بیماران (وجود بیش از ۱۰ فولیکول و افزایش استرومای تخمدان) الزامی بود. تمامی سونوگرافی‌ها توسط یک پزشک متخصص زنان و توسط یک دستگاه (ALOKA 500, Japan) با پروپ 5MHz انجام شد. براساس معیارهای Ferriman- Gall Way وجود هیرسوتیسم در ۹ منطقه در بدن مورد بررسی و بر اساس معیارهای بدون هیرسوتیسم (۰)، حداقل هیرسوتیسم (۱)، هیرسوتیسم متوسط (۲)، هیرسوتیسم زیاد (۳) و هیرسوتیم بسیار واضح و شدید (۴) طبقه‌بندی شد. قد، وزن و دور کمر بیماران قبل و بعد از درمان محاسبه و ثبت گردید. پس از محاسبه شاخص توده بدن (BMI) (شاخص Quetelet) (۱)، BMI کمتر از 20kg/m^2 طبیعی و BMI $29/9\text{kg/m}^2$ - 25 معادل اضافه وزن، BMI بیشتر از 30kg/m^2 معادل چاقی در نظر گرفته شد. در مورد وضعیت سیکل‌های قاعدگی در صورت طول سیکل ۲۱ تا ۳۵ روزه و خونریزی کمتر از ۷ روز سیکل طبیعی در نظر گرفته شد. الیگومنوره به قاعدگی‌های با

متفورمین با اثرات ناشی از کاهش وزن توام بوده و به سختی می‌توان اثر کاهش وزن بر روی بهبود بیماری را از تأثیر درمان طبی افتراق داد (۱۲، ۱۱).

Moggetti نتایج مصرف طولانی مدت متفورمین (۶ ماه) به میزان 500mg ، سه بار در روز را در زنان چاق مبتلا به PCOS ($BMI=30/0 \pm 1/0\text{kg/m}^2$) دارای رژیم غذایی معمول مورد ارزیابی قرار داد. پس از این رژیم درمانی، اختلالات قاعدگی در حدود ۵۰٪ از موارد به طور کامل برطرف گردید. در زنانی که متفورمین مصرف کرده بودند، سطح پلاسمایی انسولین کاهش و حساسیت به انسولین افزایش یافته بود. هیپراندرژیسم تخمدانی نیز کاهش یافت که این مساله با کاهش واضح و محسوس تستوسترون آزاد سرمی پس از تست تحریک نمایان شد. در بیمارانی که پس از درمان، سیکل‌های قاعدگی طبیعی پیدا کردند، ۸۰٪ سیکل‌ها همراه با تخمک‌گذاری بود. این در حالی است که فقط تغییرات بسیار خفیفی در نمایه توده بدنی (BMI) مشاهده شد. در نتیجه متفورمین بدون هیچ ارتباطی با تغییر وزن، موجب کاهش هیپرانسولینمی و بهبودی چشمگیر در اختلالات قاعدگی و برگشت تخمک‌گذاری در تعداد کثیری از بیماران می‌گردد (۱۳).

بیماران مبتلا به PCOS جمعیت همگونی نیستند و اختلافات زیاد و احتمالاً تفاوت‌های ژنتیکی نیز با یکدیگر دارند. متفورمین در موارد مقاومت به انسولین در برخی از نژادهای خاص از جمله زنان ونزوئلا و فنلاند مؤثر می‌باشد؛ ولی تأثیری بر روی جمعیت مورد مطالعه در زنان ترکیه و آمریکا نداشته است. بیماران ممکن است مقاومت به انسولین داشته یا نداشته باشند (۱۴). با توجه به اینکه مطالعات قبلی بیشتر در بیماران مبتلا به ناباروری (تحریک تخمک‌گذاری) بوده است و مطالعات انجام شده در مورد اثرات متفورمین در دختران مجرد بسیار کم می‌باشد، در مطالعه حاضر اثر متفورمین بر

1- Body Mass Index

وزن) از مطالعه حذف شدند. با استفاده از روش مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی بدون کنترل بیرونی از پلاسبو و گروه کنترل استفاده نشد و بیماران کنترل خودشان قبل و پس از درمان قرار گرفتند. روش‌های آماری مورد استفاده در این مطالعه Paired t-test، Mc Nemar بود. اطلاعات از طریق کدهای داده شده و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج

در طول درمان ۶ بیمار به دلایل مختلف (۲ بیمار به علت تهوع و استفراغ و عدم تحمل دارو و ۲ بیمار به علت استفاده همزمان از OCP و ۲ بیمار به علت عدم مراجعه مرتب و استفاده صحیح دارو) از مطالعه حذف شدند و مطالعه کامل و آزمایشات هورمونی بر روی ۳۰ بیمار انجام گرفت. افراد شرکت کننده در این مطالعه در محدوده ۱۵ الی ۲۹ سال با میانگین سنی $22/5 \pm 4/06$ سال بودند و میانگین قد آنها $163/36 \pm 3/77$ cm و میانگین وزن آنها قبل از درمان $48 \pm 12/45$ kg و بعد از درمان $51 \pm 4/39$ kg متوسط تغییرات آن $1/11 \pm 18/2$ cm ($p=0/003$) بود. میانگین وزن آنها قبل از درمان $71/13 \pm 11/22$ kg و متوسط تغییرات آن $2/47 \pm 16/3$ kg ($p=0/004$) بود. میانگین BMI آنها قبل از درمان $27/51 \pm 4/39$ kg/m² و بعد از درمان $26/62 \pm 4/12$ kg/m² و متوسط تغییرات آن $0/89 \pm 1/03$ kg/m² ($p=0/006$) بود. قبل از درمان ۳۳/۳٪ از بیماران وزن طبیعی و ۴۰٪ اضافه وزن و ۲۶/۶٪ از بیماران چاق بودند. بعد از درمان ۴۰٪ وزن طبیعی، ۴۰٪ اضافه وزن و ۲۰٪ چاق بودند. وضعیت سیکل‌های قاعدگی بیماران قبل و پس از درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. وضعیت قاعدگی در ابتدا در ۴ نفر از افراد مورد مطالعه طبیعی و

فواصل نامنظم و طول مدت خونریزی متغیر و مقدار خونریزی خیلی کم و پلی‌منوره به قاعدگی‌های با فواصل منظم با طول مدت خونریزی متغیر و مقدار خونریزی طبیعی اطلاق گردید. به بیماران دارای قاعدگی قبلی طبیعی در صورت فقدان قاعدگی به مدت ۳ دوره یا ۶ ماه قاعدگی طبیعی، آمنوره اطلاق گردید. آزمایشات بیوشیمی شامل FBS، GTT^۱ دو ساعته، Fasting، Insulin، TG، Chl، HDL، LDL و آزمایشات هورمونی قبل از درمان در اوایل سیکل (فاز فولیکولار) شامل 17 OH Progesterone، Testosterone، DHEA، LH، FSH و Estradiol به روش رادیوایمنواسی (RIA)^۲ انجام شد. جهت تعیین تأثیر این دارو روی پارامترهای هورمونی و بیوشیمی و تغییرات کلینیکی، مجدداً ۶ ماه پس از درمان با متفورمین آزمایشات فوق تکرار گردید. کلیه آزمایشات در یک آزمایشگاه و با یک کیت انجام شد. قبل از درمان بیماران از نظر مشکلات کلیوی و کبدی بررسی شدند و در صورت وجود نتایج آزمایشات طبیعی، دارو برای بیمار شروع گردید. جهت جلوگیری از بروز عوارض متفورمین، مجدداً سه ماه بعد از شروع درمان آزمایشات کبدی و کلیوی تکرار شد و در صورت غیرطبیعی بودن آزمایشات درمان قطع گردید. قبل از شروع درمان، کلیه عوارض دارو و همچنین مدت درمان برای بیماران توضیح داده شد و از بیماران رضایتنامه کتبی دریافت گردید. این بیماران تحت درمان قرص متفورمین (Apotex، Canada) با دوز ۵۰۰ mg سه بار در روز قرار گرفتند. جهت جلوگیری از بروز عوارض دارو هفته اول روزی یک قرص، هفته دوم روزی ۲ قرص و از هفته سوم به بعد روزی ۳ قرص جهت بیماران تجویز گردید. بیمارانی که طی مدت درمان از داروی دیگری برای بیماری خود استفاده می‌کردند (مانند OCP) یا روش زندگی و تغذیه خود را تغییر می‌دادند (به‌طور مثال رژیم غذایی جهت کاهش

1- Glucose Tolerance Test

2- Radioimmunoassay

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی وضعیت قاعدگی قبل و بعد از درمان با متفورمین در مراجعین به درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۸۱-۱۳۸۰

p-value	بعد از درمان		قبل از درمان		فراوانی وضعیت سیکل قاعدگی
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
۰/۰۰۰۴	۶۶/۶	۲۰	۱۳/۳	۴	منظم
۰/۰۶۳	۱۳/۳	۴	۳۰	۹	الیگومنوره
۰/۰۰۴	۱۶/۶	۵	۴۶/۶	۱۴	آمنوره
۰/۵	۳/۳	۱	۱۰	۳	پلی منوره

سندرم تخمدان پلی کیستیک بود بعد از ۶ ماه درمان با متفورمین تنها در ۱۴ نفر (۴۶/۶٪) باقی مانده بود.

تغییرات چربی‌های خون بیماران قبل و بعد از درمان در جدول شماره ۲ آورده شده است. میانگین کلسترول، تری گلیسیرید و LDL به طور معنی داری کاهش و HDL افزایش یافت. میانگین انسولین ناشتا بیماران قبل از درمان $24.7 \pm 12.39 \text{ mIU/ml}$ و بعد از درمان $19.49 \pm 7.99 \text{ mIU/ml}$ و متوسط تغییرات آن $5.29 \pm 6.187 \text{ mIU/ml}$ ($p=0.004$) و میانگین قند خون ناشتای بیماران قبل از درمان $89.7 \pm 17.44 \text{ mg/dl}$ و بعد از درمان $83.83 \pm 11.02 \text{ mg/dl}$ و متوسط تغییرات آن $5.87 \pm 4.33 \text{ mg/dl}$ ($p=0.037$) می باشد. میانگین تست تحمل گلوکز ۲ ساعته (GTT) قبل از درمان $114.02 \pm 29.98 \text{ mg/dl}$ و بعد از درمان $112.33 \pm 29.31 \text{ mg/dl}$ و متوسط انحراف معیار تغییرات آن 1.68 mg/dl ($p=0.052$) بود.

اگر نسبت گلوکز ناشتا به انسولین ناشتا کمتر از ۴/۵

در ۲۶ نفر غیرطبیعی بود که بعد از ۶ ماه درمان ۵ نفر از ۹ نفری که الیگومنوره داشتند و ۹ نفر از ۱۴ نفری که آمنوره داشتند و ۲ نفر از ۳ نفری که پلی منوره داشتند به حالت طبیعی یعنی قاعدگی منظم برگشتند ($p\text{-value}=0.008$).

تعداد مبتلایان و به خصوص شدت هیرسوتیسم در درمان با متفورمین کاهش معنی داری داشته است ($p\text{-value}=0.026$). قبل از درمان ۶/۶٪ از بیماران بدون هیرسوتیسم و ۱۳/۳٪ از بیماران هیرسوتیسم خفیف و ۵۰٪ از بیماران هیرسوتیسم متوسط و ۳۰٪ از بیماران هیرسوتیسم شدید داشتند. متعاقب درمان ۲۰٪ از بیماران بدون هیرسوتیسم و ۶۰٪ از بیماران هیرسوتیسم خفیف و ۲۰٪ هیرسوتیسم متوسط داشتند. هیچ بیماری هیرسوتیسم شدید نداشت. همچنین ۲۰ نفر قبل از درمان دچار آکنه بودند، که پس از درمان تعداد آنها به ۸ نفر رسید ($p=0.003$).

یافته سونوگرافی که در ابتدای مطالعه در تمامی افراد

جدول ۲- تفاوت بین میانگین و انحراف معیار سطح چربی‌های خون قبل و بعد از درمان با متفورمین در مراجعین به

درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۸۱-۱۳۸۰

متوسط تغییرات (M±SD)	p-value	بعد از درمان (M±SD)	قبل از درمان (M±SD)	گروه- میانگین و انحراف معیار فاکتورها
13.96 ± 17.9	۰/۰۰۸	18.9 ± 4.7	$20.3 \pm 4.7 \pm 7.32$	کلسترول (mg/dl)
10.53 ± 27.65	۰/۰۳۹	$14.08 \pm 6.7 \pm 5.2$	$15.1 \pm 8.3 \pm 9.1$	تری گلیسیرید (mg/dl)
7.13 ± 14.14	۰/۰۱	$11.7 \pm 2.6 \pm 22.87$	$12.4 \pm 4.3 \pm 7.64$	LDL (mg/dl)
11.6 ± 11.62	۰/۰۰۳	$4.8 \pm 7 \pm 12.97$	$3.7 \pm 1 \pm 10.9$	HDL (mg/dl)

جدول ۳- تفاوت بین سطح متوسط هورمونها قبل و پس از درمان با متفورمین در مراجعین به درمانگاه زنان بیمارستان شهید یحیی نژاد دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۸۱-۱۳۸۰

متغیرها	مقادیر متوسط تغییرات	مقادیر متوسط سطح هورمونها قبل از درمان با متفورمین (M±SD)	مقادیر متوسط سطح هورمونها بعد از درمان با متفورمین (M±SD)	p-value	متوسط تغییرات (M±SD)
LH (mIU/ml)	۱۱/۲۴±۵	۹/۶۳±۴/۳۳	۱/۶۱±۲/۲۱	۰/۰۰۶	
FSH (mIU/ml)	۵/۸۲±۲/۸۷	۵/۲۳±۲/۸۴	۰/۶±۲/۲۳	۰/۱۴۹	
DHEA (ng/dl)	۳/۵۳±۱/۵۴	۲/۹۴±۱/۲۹	۰/۵۹±۰/۸۳	۰/۰۰۱	
تستوسترون (ng/ml)	۲/۰۶±۱/۸۳	۱/۴۸±۱/۲۴	۰/۵۷±۰/۸۹	۰/۰۰۱	
۱۷ هیدروکسی پروژسترون (ng/ml)	۱/۷۵±۱/۳۶	۱/۵۹±۱/۱۲	۰/۱۷±۲/۴۲	۰/۳۶	
استرادیول (Pg/ml)	۹۰/۳۵±۳۷/۵۵	۸۰/۲۳±۳۶/۶	۱۰/۱۳±۰/۶۳	۰/۰۰۵	

(۱۶)، Casimiri (۱۷)، Morin-papunen (۱۸) از همین دوز برای درمان استفاده شده است. در برخی مطالعات از جمله مطالعه Acbay (۱۹)، Ehrmann (۲۰) و Diamanti (۲۱) از دوز ۸۵۰ mg دو و سه بار در روز استفاده شده است.

در مطالعه حاضر متوسط تغییرات وزن $۲/۴۷±۱/۶$ kg ($p=۰/۰۰۴$) و متوسط تغییرات BMI، $۰/۸۹±۱/۰۳$ kg/m² ($p=۰/۰۰۶$) بود. در مطالعه (۲۲) Crave و Kelly (۲۳) نیز بهبود کاهش وزن در درمان با متفورمین گزارش شده است.

Kazerooni (۲۴) Bar bieri (۲۵) و Velazquez (۱۶) نیز در مطالعه خود کاهش هرچند اندک ولی معنی دار BMI ذکر کردند. ولی در مطالعات Diamanti، Acbay، Papunen و Morine تغییراتی در BMI مشاهده نشد. مطالعات مختلف نشان می دهند که محیط کمر پیشگویی خوبی از چربی آندروئید شکمی و مرکزی بدن می باشد. مطالعه Pauliot حاکی از آن است که بزرگتر بودن محیط کمر بیشتر از ۹۰ cm در زنان پیشگویی کننده عملکرد غیرطبیعی متابولیک و هورمونی است و با افزایش خطر بیماریهای قلبی- عروقی همراه است (۲۶، ۲۷). در مطالعه کنونی پس از اتمام درمان، متوسط تغییرات دور کمر $۱/۱۱±۱۸/۲$ cm ($p=۰/۰۰۳$) بود. در مطالعه Velazquez (۱۶) کاهش دور کمر پس از

باشد با مقاومت به انسولین مطابقت خواهد داشت. این نسبت در ۱۹ بیمار مورد مطالعه ما کمتر از ۴/۵ بود و بعد از درمان در ۱۶ بیمار این نسبت هم چنان کمتر از ۴/۵ بود ($p-value=۰/۲۵$).

تغییرات وضعیت هورمونی قبل و پس از درمان در جدول شماره ۳ آمده است. همانطور که ملاحظه می شود، سطح سرمی LH، DHEA و تستوسترون پس از درمان کاهش پیدا کرده ($p<۰/۰۵$) ولی مقادیر FSH و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون تغییر قابل ملاحظه‌ای نشان نمی دهد.

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک اختلال اندوکراین شایع زنان در سنین باروری است. مقاومت به انسولین به عنوان یک علت مهم در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) باعث استفاده وسیع از مواد پایین آورنده انسولین شده است که به آنها داروهای حساس کننده انسولین می گویند. متفورمین به عنوان شایع ترین ماده پایین آورنده انسولین در درمان PCOS استفاده می شود. در مطالعه حاضر ۳۰ دختر مجرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان با ۵۰۰ mg متفورمین ۳ بار در روز قرار گرفتند. در اکثر مطالعات انجام شده از جمله Nestler (۱۵)، Velazquez

درمان دیده شد؛ ولی در مطالعه Morin- Papunen (۱۸) و Acbay (۱۹) تغییری در دور کمر پس از درمان ذکر نشده است. میانگین انسولین ناشتا پس از درمان کاهش یافته و متوسط تغییرات آن $۵/۲۹\text{mIU/ml}$ ($p=۰/۰۰۴$) بود. متوسط تغییرات قند خون ناشتا $۵/۸۷\text{mg/dl}$ ($p=۰/۰۳۷$) بود که کاهش قند خون معنی‌دار بود ولی در مورد تست تحمل گلوکز خوراکی بین دوره قبل و پس از درمان اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. اکثر مطالعات کاهش میانگین انسولین پس از درمان با متفورمین را قبول دارند.

Morin-Papunem, Casimiri, Velazquez انسولین را در مطالعه خود ذکر کرده‌اند؛ ولی Ehrmann, Acbay عنوان کرده‌اند که تغییری در سطح انسولین پس از درمان با متفورمین مشاهده نمی‌شود. همچنین در مطالعه Kazerooni کاهش معنی‌دار قند خون ناشتا مشاهده گردید. در مطالعه Morin- Papunen که در سال ۲۰۰۳ منتشر شد، متفورمین روی تست تحمل گلوکز تاثیری نداشت، ولی باعث کاهش معنی‌دار انسولین ناشتا شده بود که نتایج آن شبیه مطالعه حاضر می‌باشد؛ ولی مطالعه Nestler نشان داد همراه با کاهش انسولین ناشتا OGTT بیماران نیز بطور چشمگیری کاهش می‌یابد (۱۶-۱۹).

در مطالعه‌ای که به منظور کنترل اثر وزن بدن طراحی شده بود، تجویز متفورمین هیچ اثری بر مقاومت به انسولین در زنان دارای اضافه وزن فوق العاده زیاد و مبتلا به تخمدان‌های پلی‌کیستیک نداشت (۳۱). در زنان لاغر مبتلا به عدم تخمک‌گذاری و هیپرانسولینمی، درمان با متفورمین هیپرانسولینمی را کاهش می‌دهد؛ اما هیچ تغییری در وزن بدن ایجاد نمی‌کند، با وجود این کاهش نسبت دور کمر به باسن با کاهش هیپرانسولینمی همراه بود. مطالعات نشان دادند که بیماران چاق و غیر چاق مبتلا به هیپرانسولینمی، به درمان با متفورمین پاسخ می‌دهند. دلایل وجود اختلاف در میان مطالعات روشن

نیست، شاید فقط بیماران خاصی به متفورمین پاسخ می‌دهند، بنابراین انتخاب نوع بیمار می‌تواند بر نتایج گزارش شده تاثیر بگذارد. در مطالعه حاضر بعد از درمان با متفورمین متوسط کاهش کلسترول $۱۳/۹۶\text{mg/dl}$ ($p=۰/۰۰۸$) و تری‌گلیسرید $۱۰/۵۳\text{mg/dl}$ ($p=۰/۰۳۹$) و متوسط کاهش LDL، $۷/۱۳\text{mg/dl}$ ($p=۰/۰۱$) و متوسط افزایش HDL، $۱۱/۶\text{mg/dl}$ ($p=۰/۰۰۳$) بود. در مطالعه Morin-Papunem و Acbay تغییری در سطح لیپیدهای خون مشاهده نشد. در مطالعه Chov که بر روی ۳۰ زن چاق و غیر دیابتی مبتلا به PCO انجام شد پس از ۹۰ روز درمان، کاهش معنی‌داری در کلسترول توتال بدن مشاهده گردید.

مقادیر سرمی لیپیدها در زنان آندروژنیزه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مشابه مقادیر آنها در مردان است (با مقدار بالاتر کلسترول، تری‌گلیسرید و کلسترول LDL و مقدار کمتر کلسترول HDL) و این طرح غیرطبیعی مستقل از وزن بدن است. هیپرانسولینمی از دو طریق مستقیم (عمل آتروژنیک) و غیرمستقیم (اثر سوء بر پروفیل لیپید)، خطر بیماری قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری، هیپرانسولینمی و هیپرانسولینمی در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت شیرین غیروابسته به انسولین هستند و در عین حال سن آغاز بیماری در آنها حدود ۳۰ سال زودتر از جمعیت عمومی است. به همین دلیل کنترل قند خون و مقادیر سرمی لیپیدهای این بیماران در سال‌های قبل از یائسگی بسیار با اهمیت است و به نظر می‌رسد استفاده از متفورمین فواید بهداشتی پیشگیرانه بالقوه فراوانی را برای زنان مبتلا به این سندرم به ارمغان می‌آورد.

در مطالعه حاضر سطح LH به‌طور معنی‌داری پس از درمان کاهش یافت ($p=۰/۰۰۶$)؛ ولی سطح FSH تغییر معنی‌داری نداشت. Kazerooni نشان داد که درمان با متفورمین تاثیری در سطح LH و FSH بیماران ایجاد

اهداف کلی در درمان دختران مجرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک عبارتند از: ۱- کاهش تولید و مقادیر در گردش آندروژن‌ها ۲- حفاظت از اندومتر در برابر استروژن بدون رقیب ۳- کاهش عوامل خطر بیماری قلبی- عروقی ۴- اجتناب از آثار هیپرانسولینمی بر خطر بیماری قلبی- عروقی و دیابت شیرین. با توجه به اهداف ذکر شده به نظر می‌رسد با استفاده از متفورمین تمام اهداف بالا تامین می‌گردد.

نتیجه‌گیری

مطالعات مختلف نتایج متفاوتی را در مورد اثرات متفورمین بر روی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر در منطقه مازندران ثابت کرد که متفورمین دارای اثرات بسیار خوب و قابل قبولی چه در سطح خونی و چه در سطح بالینی بر روی این بیماران است. درمان بیماران با متفورمین که اکثر آنها دختران جوان هستند، از لحاظ روحی روانی تاثیر بسیار مثبتی دارد و همچنین خطرات ناشی از بهم‌خوردگی هورمون‌های جنسی را نیز در آینده از بین خواهد برد. همچنین از آنجا که درمان با متفورمین هزینه بالایی را نیز ندارد و عوارض جانبی زیادی نیز از آن گزارش نشده است؛ لذا استفاده از آن در دختران جوان توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری اعضای محترم شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی بابل و نیز کلیه عزیزانی که در مراحل مختلف پژوهش ما را یاری نمودند نهایت تشکر و سپاسگزاری را دارد.

نمی‌کند؛ ولی در مطالعات Velazquez Nestler کاهش معنی‌داری در میانگین LH ذکر شد. در مطالعه کنونی سطح هورمون‌های تستوسترون، DHEA و استرادیول پس از درمان به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/001$ ، $p=0/0001$ ، $p=0/005$)؛ ولی در مورد ۱۷ هیدروکسی پروژسترون اختلاف معنی‌داری بین قبل و پس از درمان مشاهده نشد (جدول شماره ۳). در مطالعه Kazerooni تغییری در سطح DHEA گزارش نشده است. در مطالعه Velazquez کاهش معنی‌داری در آندروژن‌های خون و در مطالعه Mans Field کاهش واضحی در سطح استرادیول خون در استفاده از متفورمین گزارش شد.

وضعیت آکنه بیماران بعد از درمان به طور کاملاً واضح بهبود پیدا کرد ($p=0/003$). ۲۰ نفر از بیماران پس از اتمام دوره درمان قاعدگی‌های منظم پیدا کردند ($p=0/008$). در مطالعات Casmiri و Morin-papunen و Kazercni نیز بهبود آکنه و سیکل‌های قاعدگی پس از درمان با متفورمین ذکر گردیده است. در مطالعه حاضر نیز درمان با متفورمین بر روی هیرسوتیسم بسیار موثر بود؛ به طوری که تعداد ۴ نفر از بیماران بطور کامل بهبود پیدا کردند. همچنین پس از پایان دوره درمان هیچکدام از بیماران هیرسوتیسم بسیار شدید نداشتند ($p=0/026$). وضعیت ثابت ترشح هورمونی، عواقب بالینی بالقوه شدیدی در این بیماران به همراه دارد. علاوه بر مشکلات خونریزی، آمنوره، هیرسوتیسم و آکنه، اثر استروژن بدون رقیب^۱ و غیرمنقطع بیمار را در معرض خطر قابل ملاحظه سرطان اندومتر و احتمالاً سرطان پستان قرار می‌دهد. خطر سرطان اندومتر در این بیماران ۳ برابر افزایش می‌یابد به همین علت استفاده از دارویی که سطح آندروژن‌های خون را در این بیماران کاهش دهد بسیار با اهمیت است (۱۴).

References

- 1- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G., Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. 6th LW & W Company. 1999;pp:505-10.
- 2- MacDougal M.J., Tan S.L., Balen S.H., Jacobs U.S. A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in vitro fertilisation. Hum Reprod. 1993;8:233-7.
- 3- Balen A.H. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet. 1999;354:966-7.
- 4- Burghen G.A., Givens J.R., Kitabachi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 50:113-16.
- 5- Dunaif A., Futterweit W., Segal K.R., Dobjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in the polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989; 38:1165-74.
- 6- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Dennett P.H., Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 67-74 yr. Diabetes. 1987;36:523-34.
- 7- Pasquali R., Casimiri F., Venturoli S. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. Acta Endocrinol. 1983;104:110-116.
- 8- Ehermann D., Sturis J., Byrne M.M., Karrison T., Rosenfield R.L., Polonsky K.S. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Invest. 1995;96: 520-7.
- 9- Nestler J.E., Jakubowicz D.J. Decreases in ovarian cytochrome P450c17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1996;335:617-23.
- 10- Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T., Sosa F., Glueck C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. Metabolism. 1994;43:647-45.
- 11- Velazquez E., Acosta A., Mendoza S.G. Menstrual Cyclicity after Metformin therapy in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1997;90:392-5.
- 12- Crava J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Dechaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80:2057-62.
- 13- Moghetti P., Gasrello R., Negri C., et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled 6-month trial. Followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85: 139-749.
- 14- Homburg R. Polycystic ovary syndrome. 2nd Edition. LW & W Company. 2001;148.
- 15- Nestler J.E., Jakubowicz D.S., Decreases in ovarian cytochrome p 450 C 17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome N Engl J Med. 1996;335:617-623.
- 16- Velazquez E., Meudozaos Hamer- T., Metformin Therapy in polycystic ovary syndrome. Reduces hyperinsulinemia insulin resistance, systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy, Metabolism. 1994;43:647-654.
- 17- Casmiri F., Bisscotti M., Gambineri S. Metformin improves insulin, body fat distribution, and androgen in obese women with and without the polycystic ovary syndrome. Int J Obesity (suppl 21)561, 1997.
- 18- Morin- Papunen L., Koivunen R., Ruokenon A. Metformin therapy improves menstrual pattern of endocrine and metabolic effect in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1998;69:696.
- 19- Acbay O., Gondoy S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril. 1998;65:946-949.
- 20- Ehrmaun D., Cavaghaun M., Imperial J. Effect of metformin on insulin resistance, action in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:524-530.
- 21- Diamanti Kandarakis E., Tsianateli T., Bergiele A. Therapeutic effect of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 1998;138:269-274.
- 22- Crave J.C., Fimbels M., Lejelane H. Effect of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80:2057-2062.
- 23- Kelly C.S., Gordon D., The effect of metformin on hirsutism in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2002;147(2):217-21.
- 24- Kazerooni T., Dehghan-Kooshkyhazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2003; 17(1):51-96.

- 25- Barbieri R.L. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.*2003; 101 (4): 785-93.
- 26- Poulouit M.C., Despres S.P., Lemieux S., Moorjani S., Premblay A., Nadeau A. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J cardiol.*1994;73:460.
- 27- Morin Papunen L., Vauhkonen I., Ruokonen A., Tapanainen J.S. Metformin versus ethinyl estradiol cyproterone Acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome. A randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.*2003;88(1):148-56.
- 28- Chou K.H., Capp E., Clinical and endocrine parameters in response to metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res.*2003;35(2): 86-91.
- 29- Mansfield R., Galea R., Brincat M., Hole D., Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.*2003; 79(4):956-62.
- 30- Vrbikova J., Hill M., Starka L., Vondra K. Prediction of the effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53(2):100-4.
- 31- Kumari A.S., Haq A., Jaya sundaram R. Metformin monotherapy in lean women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed.*2005;10(1):100-4.