

به نام خداوند جان و خرد

کزین برتر اندیشه برنگزد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده پزشکی شهید بابایی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای تخصصی بیماری‌های داخلی

عنوان:

مقایسه اثر متفورمین و پیوگلی تازون در کاهش سطح مقاومت به انسولین در
زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر امیر ضیائی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر همایون شیخ‌الاسلامی

جناب آقای مهندس امیر جوادی

نگارش:

دکتر عاطفه عابدینی ۱۳۸۹/۳/۱۷

سال تحصیلی: ۱۳۸۷-۸۸

شماره پایان نامه: ۲۰۵

تقدیم به بیماران این مرز و بوم که
حرفه‌ی پزشکی را پر بالینشان آموختیم.

تقدیم به همسر مهربانم؛

که لحظه‌های زندگیم با وجود او معنی می‌گیرد.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم؛

دستان نوزادشگران را همواره می‌بوسم.

تقدیم به دو خواهر عزیزم؛ عطیه و پردیس
که مهر آنان همیشه در دلم جاوید است.

باشکر از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر امیرضیائی

به جهت راهمائی های ارزنده شان در انجام هرچه بهترین پژوهش

و همچنین باشکر از جناب آقای دکتر مایون شیخ الاسلامی و مهندس امیرحادی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه و بیان مسئله
۳	مقدمه و بیان مسئله
۱۷	هدف اصلی
۱۷	اهداف اختصاصی
۱۸	هدف‌های کاربردی
۱۸	فرضیات
	فصل دوم: بررسی متون
۱۹	بررسی متون
	فصل سوم: مواد و روش کار
۲۷	مواد
۲۷	نوع مطالعه
۲۸	جمعیت مورد مطالعه
۲۸	شرایط ورود به مطالعه
۲۸	معیارهای خروج از مطالعه
۲۹	روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن
۳۰	جدول متغیرها
۳۱	روش انجام کار

۳۴ ملاحظات اخلاقی

فصل چهارم: یافته‌ها

۳۵ یافته‌ها

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۴۳ بحث و نتیجه‌گیری

۴۸ پیشنهادات

۴۹ منابع

۵۲ چکیده لاتین

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱- مقایسه گروه اول و دوم از نظر سن و BMI قبل از درمان	۳۶
جدول ۲- مقایسه داده‌ها قبل از شروع درمان در گروه اول و دوم	۳۷
جدول ۳- مقایسه میانگین داده‌ها پس از درمان در گروه اول و دوم	۳۸
جدول ۴- مقایسه میانگین (\pm انحراف معیار) اندکس HOMA قبل و بعد از درمان	۴۰
جدول ۵- مقایسه میانگین داده‌ها پس از درمان در گروه اول و دوم	۴۲

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱- تظاهرات تخمدان پلی کیستیک با توجه به بروز نسبی و بروز همزمان.....	۵
شکل ۲- تظاهرات سونوگرافیک PCOS در یک دختر ۱۵ ساله	۶
شکل ۳- معیارهای تشخیصی برای تخمدان پلی کیستیک	۷

چکیده

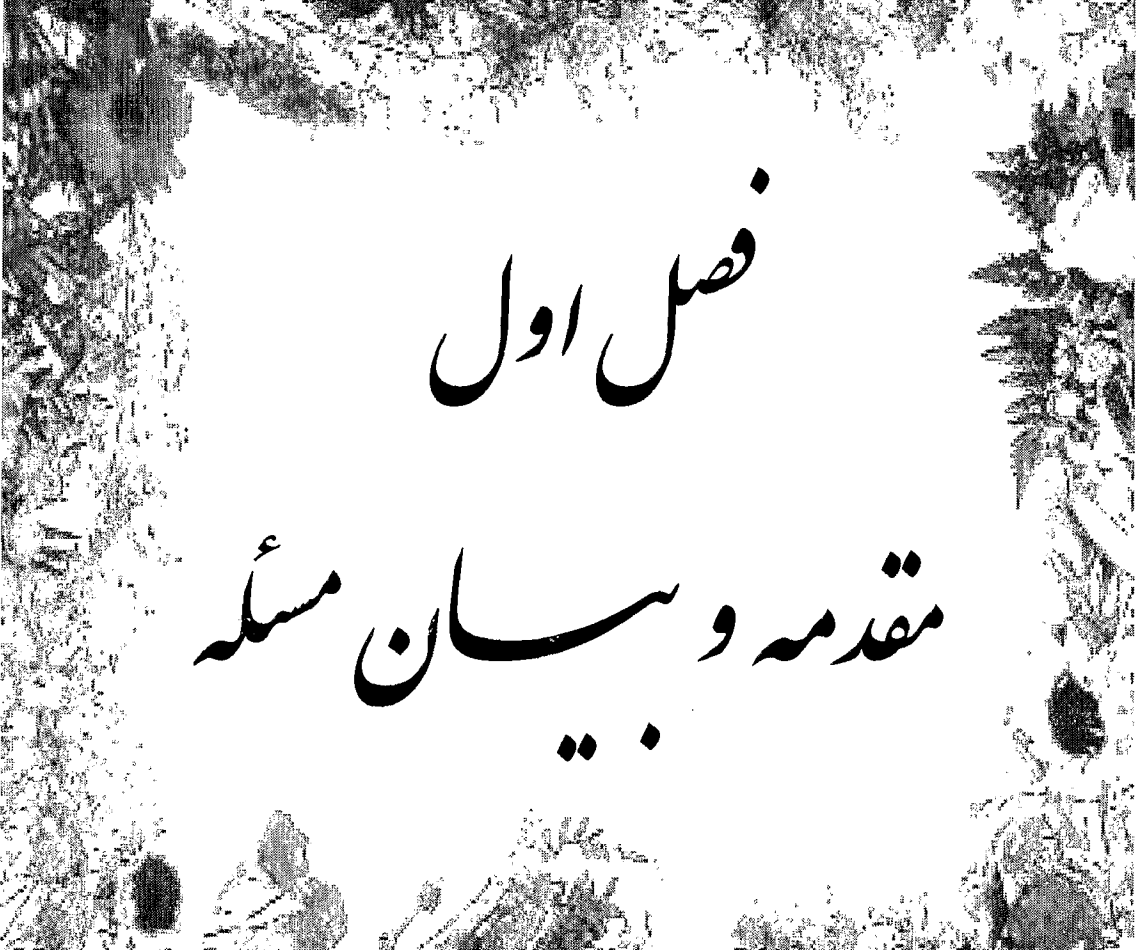
زمینه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCO) شایع‌ترین اختلال اندوکراین در میان زنان سنین باروری است و ۷ درصد این زنان را گرفتار می‌کند. PCO اختلالی است که با عدم تخمک‌گذاری هایپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود. PCO ریسک ابتلا به دیابت تیپ (۲) و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد. همچنین عوامل خطر قلبی با مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد.

هدف کلی: هدف این مطالعه مقایسه اثر دو دسته داروی حساس‌کننده به انسولین متفورمین و پیوگلی تازون از نظر کاهش مقاومت به انسولین و تغییرات بیوشیمیایی می‌باشد.

روش انجام کار: این مطالعه مداخله‌ای که ۳ ماه به طول انجامید شامل ۵۶ زن مبتلا به PCO بود. زنان به صورت تصادفی به دو گروه ۲۸ نفره تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با قرص متفورمین ۵۰۰mg، ۳ بار در روز و گروه دوم تحت درمان با قرص پیوگلی تازون، ۳۰mg در روز به مدت ۱۲ هفته قرار گرفت. سطح سرمی انسولین، FBS و پروفایل لیپید (HDL, LDL, Chol, TG) قبل از درمان و در پایان ماه سوم اندازه‌گیری شد. اندکس HOMA و BMI نیز قبل و بعد از درمان محاسبه گردید.

نتایج: قبل از درمان هر دو گروه از نظر سن، وزن و BMI همسان سازی شدند. قبل از درمان اختلاف معنی داری در FBS، HDL، LDL، TG، Chol و سطح سرمی انسولین بین دو گروه مشاهده نشد. بعد از درمان سطح سرمی FBS، TG، Chol و LDL در سطح سرمی انسولین در پایان ماه سوم اندازه گیری شد که به طور معنی داری کاهش در میانگین سطح سرمی FBS، TG، Chol و LDL و انسولین مشاهده شد ($P=0/00$) و سطح سرمی HDL نیز پس از درمان به طور معنی داری در هر دو گروه افزایش یافت ($P=0/00$). در گروه اول BMI قبل از درمان ۲۶/۱ و بعد از درمان ۲۵/۵ محاسبه گردید و نیز در گروه دوم BMI قبل از درمان ۲۵/۹ و بعد از درمان ۲۵/۲ محاسبه شد.

نتیجه گیری: کاربرد حساس کننده های انسولین متفورمین و پیوگلیتازون در هر دو گروه کاهش معنی داری در مقاومت به انسولین ایجاد کرد. اندکس HOMA مقاومت به انسولین در هر دو گروه به طور معنی دار کاهش یافت. در گروه متفورمین BMI پس از درمان به طور معنی داری کاهش یافت در حالیکه پیوگلیتازون کاهش BMI از نظر آماری معنی دار نبود و تغییرات FBS، TG، Chol، HDL و LDL نیز پس از درمان در هر دو گروه معنی دار بود.



فصل اول

مقدمہ و بیان مسئلہ

بیان مسئله

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCO) مجموعه‌ای از اختلالات عادات ماهانه به همراه هایپراندروژنیسم و تظاهرات مختلف آن می‌باشد که با اختلالات متابولیکی مثل DM، سندرم متابولیک و هایپرلیپیدمی و ... همراهی دارد. PCO شایع‌ترین علت نازایی در زنان می‌باشد.

اولین بار این سندرم در سال ۱۹۵۳ شرح داده شد و ارتباط آن با هیرسوتیسم و چاقی مورد توجه قرار گرفت. بعدها مشخص گردید گروهی از زنان مبتلا به این سندرم با شکایت از علائمی مثل هیرسوتیسم، آکنه و پوست چرب مراجعه می‌کنند. از لحاظ اتیولوژی اگرچه هنوز علت دقیق آن در پرده ابهام می‌باشد. به نظر می‌رسد مجموعه‌ای از استعداد ژنتیک به همراه عوامل محیطی مثل چاقی و BMI بالا و شیوه زندگی در ایجاد این بیماری نقش داشته باشد. (۱)

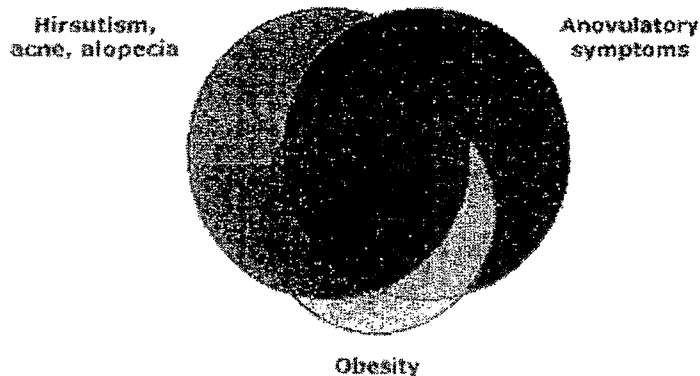
امروزه مشخص شده است که سندرم PCO بیانگر طیفی از علائم می‌باشد که در ابتدا به صورت موارد زیر تظاهر پیدا می‌کند:

- هایپراندروژنیسم
- عادات ماهانه نامنظم (الیگومنوره، آمنوره یا خونریزی غیرطبیعی)
- تخمدان‌های پلی کیستیک

• چاقی مرکزی

به علت تغییرپذیری زیاد علایم و از آنجا که اکثر بیماران در ابتدا با کلیه علایم فوق تظاهر پیدا نمی کنند، تشخیص این سندرم گاهی با دشواری روبرو می شود. برای مثال برخی از بیماران یا شواهد هیپراندرژیسم بدون شواهد عدم تخمک گذاری یا اختلال عملکرد تخمدان مراجعه می نمایند.

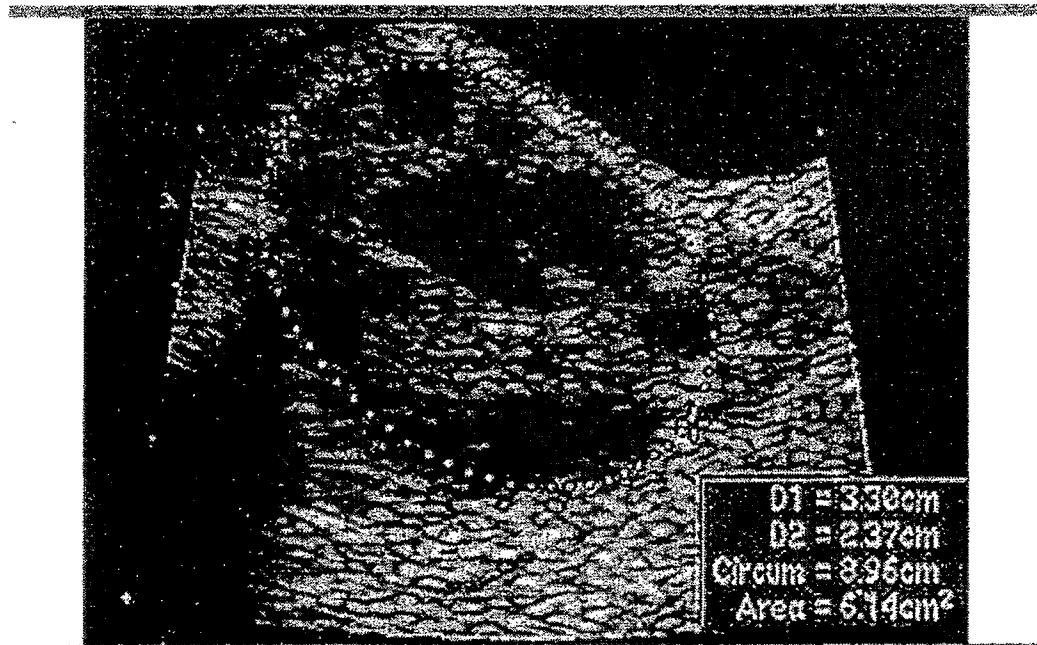
Manifestations of polycystic ovary syndrome in approximate proportion to their relative incidence and coincidence



Cutaneous symptoms include hirsutism, acne or acanthosis nigricans. Anovulatory symptoms include amenorrhea, oligomenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, and infertility. *Reproduced with permission from: Rosenfield, RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. Ballieres Clin Obstet Gynaecol 1997; 11:307. Copyright © 1997 Elsevier Science.*

شکل ۱: تظاهرات تخمدان پلی کیستیک با توجه به بروز نسبی و بروز همزمان

Ultrasonographic appearance of a polycystic ovary in a 15-year-old with PCOS



Note that in the maximal diameter the ovary is enlarged due to excessive central stroma. In addition, it is polycystic, containing over 10 follicles that are approximately 3 to 8 mm in diameter.
Courtesy of Robert L. Rosenfield, MD.

شکل ۲: تظاهرات سونوگرافیک PCOs در یک دختر ۱۵ ساله

Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome

National Institute of Health criteria (1990)

Menstrual irregularity due to anovulation or oligo-ovulation

Evidence of clinical or biochemical hyperandrogenism

Clinical: hirsutism, acne, or male pattern balding

Biochemical: high serum androgen concentrations

Exclusion of other causes of hyperandrogenism and menstrual irregularity, such as congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, and hyperprolactinemia

Rotterdam criteria by the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine (2003)

Two out of three following findings are required for diagnosis:

Menstrual irregularity due to anovulation or oligo-ovulation

Evidence of clinical or biochemical hyperandrogenism

Clinical: hirsutism, acne, or male pattern balding

Biochemical: high serum androgen concentrations

Polycystic ovaries (by ultrasound)

شکل ۳: معیارهای تشخیصی برای تخمدان پلی کیستیک

پاتوژنز:

به نظر می‌رسد افزایش آندروژن داخل تخمدان‌ها مسئول هر دو شکل عدم تخمک‌گذاری و ایجاد کیست‌های متعدد تخمدان باشد. این که این سندرم ابتدا یک بیماری هیپوفیزی است که ناشی از اختلال ترشح گنادوتروپین‌ها می‌باشد یا اختلال استروئید ژنز در تخمدان و یا آدرنال می‌باشد، همچنان مورد شک است. به علاوه شواهدی موجود می‌باشد که سندرم PCO را تا حدی ناشی از اختلال متابولیک به علت مقاومت به انسولین به شمار می‌آورد. (۲)

تظاهرات بالینی:

همچنان که گفته شد بهتر است به علت اتیولوژی متعدد و نیز تظاهرات مختلف PCO به عنوان یک سندرم در نظر گرفته شود. صورت‌های اصلی این سندرم شامل عدم تخمک‌گذاری و هیپرآندروژنیسم می‌باشند. زنان مبتلا به سندرم PCO ممکن است دچار اختلالات محور هیپوتالاموسی هیپوفیزی، تخمدان‌های پر از کیست و سونوگرافی، نازایی به علت اولیگووولاسیون، چاقی، مقاومت به انسولین و عوارض متابولیک مختلف می‌باشند. (۲)

از نقطه نظر متابولیک سندرم PCO با اختلالات مختلفی همراهی دارد که به طور خلاصه مورد بحث قرار خواهد گرفت.