

سورة الاحقاف

١٥١٠٥٢



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پزشکی، گروه پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای

عنوان:

بررسی شیوع ناباروری و کم باروری در خانم های با دیابت تیپ II

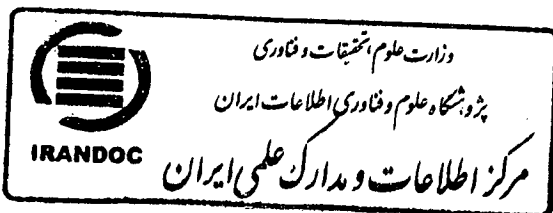
استاد راهنما:

دکتر محمد اسماعیل عجمی

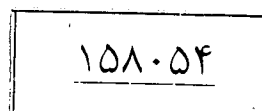
نگارش:

رحمت الله محمد زاده نامقی

پاییز ۱۳۸۹



ب



۳۹۰/۳/





دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شاهرود

دانشکده علوم پزشکی، گروه پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای حرفه ای

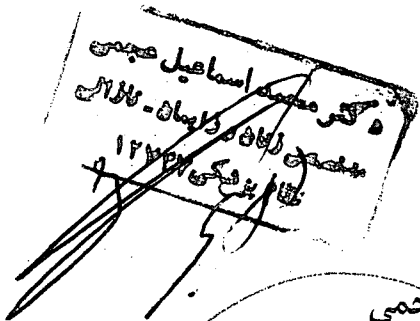
عنوان:

بررسی شیوع ناباروری و کم باروری در خانم های با دیابت تیپ II

نگارش:

رحمت الله محمد زاده نامقی

پاییز ۱۳۸۹



۱. دکتر محمد اسماعیل عجمی

دکتر مهناز نوری

۲. دکتر مهناز نوری

پایان نامه در آیین و آرایه

شماره: ۳۷۳۳۳

هیأت داوران:

سپاسگزاری:

سپاسگزارم: خدای بی همتا را که در لحظه لحظه زندگیم، وجودش را با تمام وجودم حس کرده و در تمام طول حیاتم از او یاری طلبیده و می طلبم.

از او می خواهم به من اراده ای توانا دهد تا تمام وجودم را وقف مستمندان و نیازمندان نمایم.
از او می خواهم که او خود حافظ و هادی همگان می باشد و بس.

با سپاس از استاد عزیز و بزرگوارم جناب آقای دکتر محمد اسماعیل عجمی

می دانم اگر زحمات بی شائبه شما و دلسوزی های بی دریغتان نبود هرگز نمی توانستم اینگونه راه علم را بییمایم.

با سپاس از استاد فرزانه و دانشمندم جناب آقای دکتر عباس توکلیان

که در انسانیت، اخلاق، و تدریس همتا ندارد. توفیق شاگردی در محضرشان از افتخارات من است. از درگاه اینزد منان آرزوی سلامتی و موفقیت روز افزون این استاد گرامی را خواستارم.

و همچنین با تقدیر و تشکر ویژه از **خانم دکتر مهناز نوری** که خود را همواره مدیون زحمات بی دریغشان می دانم.

تقدیم به ؛

همسر نازنینم ، برای روزهای سختی و ناخوشی و برای بودنش که دنیایم را بهشت برین ساخت .

تقدیم به؛

فرزندم ، کوروش ، که گرمابخش زندگی مان شد

و تقدیم به ؛

پدر و مادر عزیزم که کودکی ام را ثمر بخشیدند

و تقدیم به ؛

پدر همسر عزیزم ، آقای دکتر واعظی و مادر مهربانش .

فهرست مطالب

صفحه	عناوین
۱	چکیده-
۲	مقدمه-
فصل اول: کلیات تحقیق	
۴	۱-۱- بیان مسئله
۵	۲-۱- اهداف
۵	۱-۲-۱- هدف کلی تحقیق
۵	۲-۲-۱- اهداف اختصاصی
۵	۳-۱- فرضیه ها و سؤالات تحقیق
۵	۱-۳-۱- فرضیات
۶	۲-۳-۱- سؤالات تحقیق
۶	۴-۱- نوع مطالعه
۶	۵-۱- جمعیت مورد مطالعه-
۶	۶-۱- روش بررسی-
۷	۷-۱- روش جمع آوری اطلاعات-
فصل دوم: بررسی متون و مقالات	
۹	۱-۲- ناباروری
۹	۱-۱-۲- اتیولوژی
۱۱	۲-۲- عدم تخمک گذاری
۱۱	۱-۲-۲- پاتوژنز عدم تخمک گذاری
۱۳	۲-۲-۲- نقایص مرکزی
۱۴	۳-۲-۲- پیامدهای فیدبک غیر طبیعی

- ۱۴.....FSH از بین رفتن تحریک FSH
- ۱۵.....تولید خارج تخمدانی استروژن -
- ۱۵.....LH کاهش تحریک LH
- ۱۵.....بیماری های موضعی تخمدان
- ۱۷.....نقش بحرانی غلظت آندروژن ها در فولیکول تخمدان
- ۱۸.....وزن بیش از حد بدن
- ۱۸.....اتیولوژی دقیق
- ۱۹.....تخمدان پلی کیستیک
- ۲۷.....۱-۳-۲- ملاحظات ژنتیکی
- ۲۷.....۲-۳-۲- مقاومت به انسولین هیپرانسولینمی و هیپراندرژیسم
- ۳۰.....۳-۳-۲- ارتباط بین چاقی در بیماران هایپراندرژیسم و هیپرانسولینمی
- ۳۰.....۴-۳-۲- چگونه هیپرانسولینمی سبب هیپراندرژیسم می شود؟
- ۳۲.....۵-۳-۲- عواقب بالینی عدم تخمک گذاری پایدار
- ۳۴.....عواقب بالینی عدم تخمک گذاری مداوم-
- ۳۷.....۴-۲- هیرسوتیسم
- ۴۰.....۵-۲- آکنه
- ۴۰.....۶-۲- هیرسوتیسم ایدیوپاتیک
- ۴۱.....۷-۲- دیابت ملیتوس تیپ ۲
- ۴۱.....۸-۲- مقاومت به انسولین
- ۴۲.....۹-۲- سندرم های مقاومت به انسولین-
- ۴۳.....۱۰-۲- درمان
- ۴۳.....۱-۱۰-۲- درمان تظاهرات پوستی افزایش آندروژن - هیرسوتیسم و آکنه
- ۴۴.....۲-۱۰-۲- درمان الیگومنوره و آمنوره-

۴۴	۲-۱۰-۳- مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز-.....
۴۵	بررسی خلاصه ای مقالات.....
۴۶	مقاله ۱- شیوع سندرم تخمدان پلی کیستیک در خانم های پره منوپوزال دیابت تیپ ۲.....
۴۶	یافته ها-.....
۴۶	نتیجه گیری-.....
	مقاله ۲- اثرات نژاد و سابقه خانوادگی مثبت دیابت تیپ ۲، بر خصوصیات متابولیک خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک.....
۴۷	۴۷.....
۴۸	مقاله ۳- مقاومت به انسولین، دیس لیپیدمی، و سندرم متابولیک در زنان دارای سندرم تخمدان پلی کیستیک-.....
۵۱	مقاله ۴- چاقی، توزیع چربی و نازایی.....
۵۲	مقاله ۵- نقش BMI در درمان بیماران نازایی دچار سندرم تخمدان پای کیستیک.....
۵۲	مقدمه.....
۵۲	موضوعات.....
۵۳	روش ها.....
۵۳	آنالیز آماری.....
۵۳	نتایج.....
۵۴	بحث.....

فصل سوم : نتایج ، بحث و نتیجه گیری

۵۶	۳-۱- نتایج.....
۵۸	۳-۲- بحث.....
۶۰	۳-۳- پیشنهادات.....

پیوست ها

۶۲	پ.۱- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط تعداد حاملگی ها در خانم های دیابتی مورد نظر.....
----	---

- پ. ۲- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط سن در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۲
- پ. ۳- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط وزن در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۳
- پ. ۴- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط قد در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۳
- پ. ۵- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط BMI در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۴
- پ. ۶- جدول بررسی حداقل، حداکثر و متوسط دور کمر در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۴
- پ. ۷- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط سن منارک در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۵
- پ. ۸- جدول بررسی حداقل و حداکثر و متوسط طول مدت زمان ابتلا به دیابت در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۵
- پ. ۹- جدول مربوط به مصرف دارو جهت القای حاملگی در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۶
- پ. ۱۰- جدول مربوط به آکنه در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۶
- پ. ۱۱- جدول مربوط به هیپرسوتیسم در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۷
- پ. ۱۲- نمودار میله ای مربوط به تعداد حاملگی ها در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۸
- پ. ۱۳- نمودار میله ای مربوط به مدت زمان دیابت در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۶۹
- پ. ۱۴- نمودار میله ای مربوط به سن اولین بارداری در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۰
- پ. ۱۵- نمودار میله ای مربوط به BMI خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۱
- پ. ۱۶- نمودار میله ای مربوط به سن منارک خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۲
- پ. ۱۷- نمودار میله ای مربوط به سن خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۳
- پ. ۱۸- نمودار میله ای مربوط به نوع درمان خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۴
- پ. ۱۹- نمودار دایره ای مربوط به وضعیت اختلال پرئود خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۵
- پ. ۲۰- نمودار دایره ای مربوط به مصرف دارو جهت القای حاملگی خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۶
- پ. ۲۱- نمودار دایره ای مربوط به آکنه در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۷
- پ. ۲۲- نمودار دایره ای مربوط به اختلال چربی در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۸
- پ. ۲۳- نمودار دایره ای مربوط به فشار خون در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۷۹
- پ. ۲۴- نمودار دایره ای مربوط به سابقه خانوادگی در خانم های دیابتی مورد نظر..... ۸۰

پ. ۲۵- نمودار دایره ای مربوط به هیرسوتیسم در خانم های دیابتی مورد نظر ۸۲۱

پ. ۲۶- نمودار دایره ای مربوط به شباهت مردانه در خانم های دیابتی مورد نظر ۸۲

پ. ۲۷- نمودار دایره ای مربوط به ناباروری در خانم های دیابتی مورد نظر ۸۳

پ . ۲۸- پرسشنامه و مصاحبه ۸۴

منابع انگلیسی ۸۵

چکیده انگلیسی ۸۶

فهرست اشکال

صفحه

عناوین

- شکل ۱-۲. طیف علل کاهش میزان باروری تا علل غیر قابل بازگشت ۱۰
- شکل ۲-۲. رشد و تکامل فولیکول ۱۷
- شکل ۳-۲. ارتباط میان شدت هیپرانسولینمی و هیپراندروژنیسم ۳۱
- شکل ۴-۲. معیار امتیاز دهی فریمن و گالوی در مورد هیرسوتیسم ۳۹

چکیده

یکی از علل شایع ناباروری سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد. این سندرم، زنان را در دوره پس از بلوغ گرفتار می‌سازد. ۳۰ تا ۴۰ درصد خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک عدم تحمل گلوکز (IFG) داشته و حدود ۱۰ درصد در طی دهه چهارم زندگی دچار دیابت تیپ ۲ می‌شوند. هدف از مطالعه حاضر بررسی میزان شیوع ناباروری ناشی از PCOS در بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌باشد.

روش مطالعه: طی یک مطالعه توصیفی (Descriptive) خود ۲۵۶ خانم دیابتی تیپ ۲ که حداکثر ۷۶ سال داشتند، به صورت Consecutive در مطالعه ما وارد شدند و از نظر سابقه باروری و علائم بالینی سندرم تخمدان پلی کیستیک شامل قد، وزن، مدت زمان دیابت، ایندکس توده بدنی (BMI)، سن منارک، تعداد فرزند، ناباروری، مصرف دارو جهت القای حاملگی، اختلال پرپیودها در سالهای اول بلوغ و هیپرسوتیسم مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: در بررسی انجام شده، از ۲۵۶ خانم دیابتی تنها ۴ مورد، ناباروری داشتند که علت آن عدم تخمک گذاری و PCOS نبوده و علائم این سندرم را به طور جدی نشان نمی‌دادند.

بحث: در صورتی که پاتوفیزیولوژی دیابت تیپ ۲ و سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک مقاومت به انسولین باشد، انتظار می‌رود که اغلب بیماران زن مبتلا به دیابت تیپ ۲ نیز، علائم غالب بالینی PCOS را بروز دهند. و تعداد قابل توجهی نیز سابقه ناباروری را ذکر کنند. در حالی که در مطالعه حاضر، هیچ یک از زنان مبتلا به دیابت علائم غالب PCOS را نشان ندادند.

فرضیه ای که ممکن است این وضعیت را توجیه کند، آن است که در PCOS تنها مقاومت به انسولین وجود دارد و با توجه به عدم وجود نقص سلول‌های بتا، نقص در تولید انسولین وجود ندارد و مقاومت به انسولین همراه با افزایش تولید انسولین به موازات هم وجود دارند، که این وضعیت منجر به بروز علائم PCOS می‌شود.

در حالی که در دیابت تیپ ۲، مقاومت به انسولین با افزایش کافی انسولین همراه نیست. در نتیجه علائم PCOS بروز نمی‌کند و در نهایت نیز ناباروری نیز دیده نمی‌شود.

مقدمه

در حال حاضر در تمامی رفرنسهای پزشکی شیوع باروری را بین ۱۴-۱۰٪ تخمین می‌زنند، در بین علل ناباروری خانم که حدود $\frac{2}{3}$ تا $\frac{3}{4}$ کل علل ناباروری می‌باشد، شایع‌ترین علت آن مربوط به اختلال تخمک‌گذاری (۴۶٪) و در بین این علل PCOS می‌باشد که حدود ۲۵-۳۰٪ این علل را شامل می‌شود، بارزترین نمود PCOS، مقاومت به انسولین می‌باشد، به گونه‌ای که استفاده از متفورمین به عنوان یک حساس‌کننده بدن به انسولین خود را در تعدادی از رفرنس‌ها به خط اول درمان نزدیک می‌کند، از آن سو در پاتوفیزیولوژی دیابت ملیتوس تیپ II نیز مقاومت به انسولین به عنوان کلیدی‌ترین نقص پایه مطرح می‌باشد.

لذا در نگاه پاتوفیزیولوژی PCOS و دیابت ملیتوس تیپ II از یک چشمه‌سار آب می‌نوشد و آن بحث مقاومت به انسولین و هایپر انسولسمی‌جبرانی است. اگر این فرضیه صحیح باشد، باید اکثریت جمعیت خانم‌های دیابتی را خانم‌های نابارور در زمینه PCOS می‌بودند در حالی که در بررسی روزمره دیابت بحث ناباروری و کم‌باروری به هیچ وجه مشکل جدی به حساب نمی‌آید.

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) اولین بار توسط اشتاین و لونتال (Stein & Levental) به صورت تخمدان‌های بزرگ شده پلی کیستیک توصیف شد. ما امروزه می‌دانیم که این اختلال با انواع مختلف یافته‌های پاتولوژیک تخمدان همراه است. اهمیت این بیماری به علت عدم تخمک‌گذاری مزمن و به دنبال آن عدم باروری می‌باشد که مهم‌ترین مسئله‌ای است که این بیماران با آن مواجه هستند، از مشکلات دیگر این بیماران، هیپرسوتیسم و هایپر آندروژنیسم می‌باشد، که از نظر زیبایی برای این بیماران مشکل‌آفرین است.

با توجه به کتاب‌های مرجع، هاریسون، سیسیل، ویلیامز، دنفورت، مقاومت به انسولین در گروه قابل ملاحظه‌ای از زنان مبتلا به این سندرم مشاهده شده است و عنوان شده است که این اختلال خطر دیابت تیپ II را به طور اساسی افزایش می‌دهد و همچنین ۳۰-۴۰٪ خانم‌های مبتلا به این سندرم دچار عدم تحمل به گلوکز بوده و حدود ۱۰٪ در دهه چهارم زندگی دچار دیابت تیپ II می‌شوند.

لذا هدف از این مطالعه بررسی شیوع ناباروری و کم‌باروری در خانم‌های با دیابت تیپ II می‌باشد و همچنین بررسی علائم PCOS در این خانم‌های دیابتی بوده است.

فصل اول:

کلیات تحقیق

۱-۱- بیان مسئله

یکی از علل شایع ناباروری سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌باشد، و شیوع آن در جمعیت عمومی حدود ۶-۴ درصد می‌باشد. لذا شناخت پاتوفیزیولوژی و درمان مناسب و اتیولوژی آن از اهمیت خاصی برخوردار است. این سندرم زنان را در دوره پیش از یائسگی گرفتار می‌سازد و با عدم تخمک گذاری مزمن، هایپر آندروژنیسم و ناباروری مشخص می‌گردد. در این سندرم به دلیل مواجه شدن طولانی مدت فرد با استروژن خطر کانسر اندومتر افزایش می‌یابد. مقاومت به انسولین در گروه قابل ملاحظه ای از زنان مبتلا به این سندرم مشاهده می‌شود و این اختلال خطر ایجاد دیابت تیپ ۲ را به طور اساسی (حدود ۱۰ درصد) افزایش می‌دهد. لذا در این مطالعه ما با گرفتن شرح حال دقیق سابقه باروری و معیار قرار دادن علائم کلینیکی PCOS که معیار تشخیصی این سندرم می‌باشد، به بررسی میزان ناباروری و بروز PCOS در خانم های دیابتی تیپ II پرداخته ایم.

۱-۲- اهداف

۱-۲-۱- هدف کلی تحقیق

در گام اول در قالب یک تحقیق توصیفی (descriptive) بررسی خواهد شد و نرخ ناباروری و کم باروری در خانم های با دیابت تیپ II به چه میزان است؟ و سپس علائم PCOS را در بیماران بررسی خواهیم کرد که آیا خانم های دیابت تیپ II علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک را نشان می دهند یا خیر؟

۱-۲-۲- اهداف اختصاصی

- ۱- بررسی میزان نازایی در خانم های دیابتی تیپ ۲
- ۲- بررسی میزان هیپرسوتیسم و در خانم های دیابتی تیپ ۲
- ۳- بررسی میزان آمنوره و الیگومنوره در خانم های دیابتی تیپ ۲
- ۴- بررسی میزان بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک در خانم های دیابتی تیپ ۲

۱-۳- فرضیه ها و سوالات تحقیق

۱-۳-۱- فرضیات

- ۱- خانم های دیابتی تیپ ۲ دچار اختلال تخمک گذاری مزمن، آمنوره، الیگومنوره نمی شوند.
- ۲- میزان باروری در خانم های دیابتی تیپ ۲ با جمعیت عمومی تفاوتی ندارد و حتی بالاتر است.
- ۳- خانم های دیابتی تیپ ۲ هیپرسوتیسم (بر اساس معیارهای فریمن و گالوی) ندارند.
- ۴- خانم های دیابتی تیپ ۲ دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک نمی شوند.

۱-۳-۲- سوالات تحقیق

- ۱- نرخ ناباروری و کم باروری در دیابت تیپ II به چه میزان است؟
- ۲- آیا خانم های دیابتی تیپ ۲ همانند خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار ناباروری می شوند؟
- ۳- آیا خانم های دیابتی تیپ ۲ هیپرسوتیسم (بر اساس معیارهای فریمن و گالوی) دارند؟
- ۴- چند درصد خانم های دیابتی تیپ ۲ دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک می شوند.

۱-۴- نوع مطالعه

این پایان نامه، یک مطالعه Descriptive و Cross-Sectional Prospective می باشد که شیوع ناباروری و کم باروری را در خانم های دیابتی تیپ II بررسی می نماید.

۱-۵- جمعیت مورد مطالعه:

جمعیت مورد مطالعه ما ۲۵۶ مورد خانم دیابتی تیپ II که بیشترین رده سنی آنها بین ۵۱-۶۰ سال می باشد که از نظر وزن، قد، مدت زمان دیابت، ایندکس توده بدنی (BMI)، سن منارک، تعداد فرزندان، ناباروری، مصرف دارو جهت حاملگی، اختلال پرپیودها در سال های اول بلوغ، هیپرسوتیسم و آکنه مورد بررسی قرار گرفتند. سن این خانم ها حداکثر ۷۶ در نظر گرفته شده است.

۱-۶- روش بررسی

هدف از انجام این پایان نامه، بررسی نرخ ناباروری و کم باروری در خانم های دیابتی تیپ ۲ با حداکثر سن ۷۶ سال می باشد. این مطالعه به صورت توصیفی (Descriptive) می باشد و حدود ۲۵۶ خانم دیابتی تیپ ۲ حداکثر ۷۶ سال به صورت Consecutive و تصادفی (Random) مورد مطالعه قرار گرفتند.

آنچه بررسی خواهد شد، میزان علائم ناباروری و کم باروری علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شامل اختلال پریودها، هیپرسوتیسم، آکنه می‌باشد.

۱-۷- روش جمع آوری اطلاعات

اطلاعات اولیه به روش مشاهده مستقیم و مصاحبه رو در رو جمع آوری شده اند و سوالات پرسیده شده و مشاهدات جهت بررسی هیپرسوتیسم در جمعیت مورد مطالعه در پرسشنامه گردآوری شده است.

فصل دوم:

بررسی متون و مقالات

۲-۱- ناباروری

Infertility (ناباروری): به ناتوانی در حامله شدن بعد از ۱۲ ماه نزدیکی بدون جلوگیری اطلاق می‌شود. [۲]

Sub Fertility (کم باروری): به ناتوانی در همان ۱۲ ماه اول بدون جلوگیری اطلاق می‌شود و بارداری با استفاده از روشهای کمک باروری را گویند.

بر اساس توانایی باروری (fecund ability) به معنی احتمال دستیابی به حاملگی در یک سیکل قاعدگی (تقریباً ۲۵-۲۰٪ زوج های سالم جوان) صورت می‌گیرد، در صورت در نظر گرفتن توانایی باروری در حدود ۲۵٪ و ۹۸٪ زوج ها باید در مدت ۱۳ ماه به حاملگی دست یابند، بر اساس این تعریف برنامه ملی رشد خانواده میزان موارد ناباروری در زنان متأهل ۱۵ تا ۴۴ ساله در ایالات متحده را حدود ۱۴٪ تخمین می‌زند، با وجود افزایش نسبت زوج های بدون فرزند در ۳۰ سال گذشته میزان مذکور در حد ثابتی باقی مانده است که این موضوع نشان دهنده تمایل به تأخیر در بچه دار شدن زوجین می‌باشد. به سبب کاهش وابسته به سن توانایی باروری که از سن ۳۵ سالگی و پس از ۴۰ سالگی به طور قابل ملاحظه ای کاهش می‌یابد، تمایل زوجین به این تأخیر اثرات مهمی برجای خواهد گذاشت. [۲]

۲-۱-۱- اتیولوژی

طیف وسیعی از علل از کاهش میزان باروری تا علل غیر قابل بازگشت وجود دارد. به طور کلی عامل مهم آن ناباروری به طور اولیه ۲۵٪ موارد مربوط به فاکتورهای مردانه، ۵۸٪ موارد مربوط به فاکتورهای زنان، ۱۷٪ زوج ها نیز هیچ گونه توضیح غیر قابل قبولی وجود نخواهد داشت. مشارکت همزمان فاکتورهای زنانه و مردانه در ایجاد ناباروری چندان شایع نیست.