





دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ دکترای تخصصی زنان

موضوع:

**اثر افزودن متفورمین به کلومیفن در درمان  
بیماران نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک**

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمد علی کریم زاده

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر عباس افلاطونیان

استاد مشاور آمار:

جناب آقای مهندس احمدیه

۱۳۸۲ / ۱۸ / ۲۰

تهیه کننده:

مرزا اطلاعات مدرک علمی یزد  
تهیه مدارک

دکتر مریم افتخار

تابستان ۸۲

۴۷۸۶۲

**با تقدیر و سپاس از:**

استاد بزرگوار جناب آقای

دکتر محمدعلی کریمزاده که در

تهیه و تدوین این پایان نامه مرا

یاری نمودند

## با تشکر و قدردانی از:

استاد محترم جناب آقای

دکتر عباس افلاطونیان که به

عنوان مشاور در تهیه این

پایان نامه مرا یاری نمودند.

تقدیم به :

پدر و مادرم که

تجلی عشقند و معنای ایثار

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱ .....	خلاصه
۲ .....	فصل اول : کلیات
۳ .....	مقدمه
۳ .....	عواقب بالینی عدم تخمک گذاری پایدار
۴ .....	چه تعداد از زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری و تخمدانهای پلی کیستیک به هیپرانسولینمی دچار هستند؟
۵ .....	مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز در اختلالات هیپرانسولینمی
۷ .....	تأثیر مقادیر بالای انسولین بر آنروژنها
۹ .....	مقاومت سلولهای هدف به انسولین
۱۰.....	نقش انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک چگونه یک ارگان مقاوم می تواند بیش از حد واکنش نشان دهد؟
۱۲ .....	متفورمین
۱۳ .....	عوارض دارویی
۱۴ .....	سایر داروها
۱۶ .....	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۱۸ .....	مروری بر مطالعات مشابه
۲۲ .....	اهداف و فرضیات
۲۲ .....	هدف کلی
۲۲ .....	اهداف ویژه
۲۲ .....	فرضیات

۲۴	تعریف واژه ها
۲۵	فصل دوم : روش کار
۲۶	نوع و روش تحقیق
۲۶	جامعه مورد بررسی
۲۷	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۲۷	روش اخذ اطلاعات
۲۷	متغیرها
۲۷	روش آماری مورد استفاده
۲۸	روش انجام کار
۲۸	مشکلات اجرای طرح
۲۹	فصل سوم : نتایج
۳۰	نتایج
۳۱	جداول
۴۱	فصل چهارم : بحث
۴۲	بحث و نتیجه گیری
۴۹	پیشنهادات
۵۱	خلاصه انگلیسی
۵۲	رفرنس

## خلاصه:

در این مطالعه که به منظور بررسی تأثیر افزودن متفورمین به درمان بیماران نازای مبتلا به PCO انجام شد ۱۰۰ بیمار مبتلا به PCO و نازایی اولیه را بصورت تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم کردیم و در گروه اول به مدت ۳ ماه بیماران تحت درمان با متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز به علاوه کلومیفن به میزان ۱۰۰ mg در روز از روز پنجم تا نهم قاعدگی قرار گرفتند و در گروه دوم بیماران فقط تحت درمان با کلومیفن به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم در روز از روز پنجم تا نهم قاعدگی به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. ۴۳ نفر (۸۶٪) از بیماران تحت درمان با متفورمین در مقابل ۳۴ نفر (۶۸٪) در گروه بدون متفورمین بعد از ۳ ماه درمان تخمک‌گذاری کردند (۰/۳۲/ $P$ value = بعد از مصرف متفورمین ۲۰ مورد (۴۰٪) حاملگی مشاهده شد که با توجه به ۱۱ مورد (۲۲٪) حاملگی در گروه دوم ( $P$ value=۰/۰۵) افزودن متفورمین به نحو معنی‌داری باعث افزایش حاملگی و تخمک‌گذاری گردید افزودن متفورمین به درمان تغییر معنی‌داری در BMI و وزن ایجاد نکرد.

کاهش ایجاد شده در مقاومت به انسولین بعد از درمان با متفورمین از نظر آماری معنی‌دار بود

( $P$ value=۰/۰۰۰)

افزایش معنی‌داری نیز در HDL در گروه تحت درمان با متفورمین ایجاد شد ( $P$ value /۰/۰۰۰)

کاهش ایجاد شده بدن‌بال درمان با متفورمین در تری‌گلیسرید نیز معنی‌دار بود ( $P$ value /۰/۰۰۴)

تغییرات ایجاد شده در LDL و کلسترول از نظر آماری معنی‌دار نبود.



# فصل اول

## کلیات

## مقدمه:

در سال ۱۹۳۵ میلادی Irving F. Stein و Michael L. Leventhal برای اولین بار کمپلکسی از علائم همراه با عدم تخمک‌گذاری را شرح دادند. اشتهین ولونتال ۷ بیمار مبتلا به آمنوره، هیرسوتیسم و تخمدانهای بزرگ پلی‌کیستیک را توصیف کردند (۴ نفر از ۷ بیمار چاق بودند) آنان نتایج برداشت گوه‌ای دوطرفه را که در طی آن نصف تا سه‌چهارم هر تخمدان خارج شده بود را گزارش کردند. تمام ۷ بیمار قاعدگیهای منظم خود را باز یافته بودند و ۲ نفر از آنان حامله شده بودند این محققان چنین استدلال کردند که تونیکای ضخیم شده، مانع از رسیدن فولیکولها به سطح تخمدان می‌شود. (۱)

پذیرش سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک ماهیت بالینی مجزا منجر به این شد که این مشکل سالها با روش مشکلتی مورد ارزیابی قرار گیرد. فقط زنانی مبتلا به این سندرم شناخته می‌شدند که دارای سابقه‌ی الیگوره هیرسوتیسم و چاقی به همراه تخمدانهای بزرگ پلی‌کیستیک بودند. (که اکنون به عنوان موارد بسیار شدید بیماری شناخته می‌شوند) از نظر بالینی بهتر است از استفاده از نام سندرم یا بیماری تخمدان پلی‌کیستیک اجتناب شود بهتر است که این مشکل را به عنوان نوعی مشکل عدم تخمک‌گذاری پایدار با طیفی از اتیولوژیها و تظاهرات بالینی (که امروزه شامل مقاومت به انسولین، هیرسوتیسم و هیرسوتیسم نیز هستند) در نظر بگیریم. (۱)

### عواقب بالینی عدم تخمک‌گذاری پایدار

عدم تخمک‌گذاری ویژگی کلیدی بیماری PCO است که خود را به صورت آمنوره در ۵۰ درصد موارد و خونریزی شدید و نامنظم (خونریزی ناشی از اختلال عملکرد رحم) در ۳۰ درصد

موارد، نشان می‌دهد. ویریلیزاسیون حقیقی نادر است، اما حدود ۷۰ درصد از بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری، از ایجاد هیرسوتیسم که از نظر زیبایی ناراحت کننده است، شکایت می‌کنند. ایجاد هیرسوتیسم به غلظت آندروژنهای موجود در خون و نیز به حساسیت ژنتیکی فولیکولهای مو به آندورژنها، بستگی دارد. بنابراین، زنان مبتلا به هیرسوتیسم و فقدان تخمک‌گذاری می‌توانند فاقد علامت بالینی هیرسوتیسم نیز باشند. به طور کلاسیک، چاقی به عنوان یک ویژگی مهم در نظر گرفته شده است و چاقی بسیار متغیر است (تقریباً در ۶۰-۳۵ درصد)

هر چه شاخص توده بدنی بیشتر باشد، مقدار تستوسترون بیشتر خواهد بود و بنابراین هیرسوتیسم در زمانی که به چاقی و عدم تخمک‌گذاری دچار هستند شایعتر است. (۲)

چه تعداد از زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری و تخمدانهای پلی کیستیک به هیرانسولینمی،

دچار هستند؟

تخمین صحیح این رقم غیرممکن است یقیناً همه بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری دچار هیرانسولینمی نیستند (حتی افرادی که دارای وزن بیش از حد و مبتلا به عدم تخمک‌گذاری هستند) با وجود این ممکن است اختلالات خفیف در دینامیک انسولین، در اوایل سیر این بیماری وجود داشته باشد و با گذشت زمان برجسته تر شوند. بنابراین هنگامی که عدم تخمک‌گذاری و هیرسوتیسم وجود دارند ممکن است در اکثر موارد (و یا در همه موارد) هیرانسولینمی یک اختلال زمینه‌ای باشد. هنگامی که زن مبتلا به عدم تخمک‌گذاری اضافه وزن پیدار کند، مقاومت به انسولین و هیرانسولینمی همراه با چاقی به مشکل زمینه‌ای اضافه می‌شوند و در این مرحله، اختلالات را می‌توان آسانتر شناسایی کرد. اگر چه ممکن است مقادیر زیاد LH در حضور مقادیر

طبیعی یا کمتر از حد طبیعی FSH دارای ارزش تشخیصی باشند، تشخیص بسادگی و فقط با توجه به علائم بالینی مطرح می‌شود حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به این بیماری به افزایش LH و معکوس شدن نسبت LH دچار نیستند. (۲)

### مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز در اختلالات هیپر آندروژنیک

در فاصله سالهای ۱۹۴۷ و ۱۹۷۶ سندرمهای مختلفی که در ارتباط با مقاومت به انسولین و هیپر آندروژنیسم بودند گزارش گردید. موارد شدید مقاومت به انسولین، مادرزادی بوده و شامل Lepre chaunism، سندرم Robson- Mendenhall و لیپوتروفی می‌باشد. هیپر آندروژنیسم شدید یکی از عمده‌ترین علائم و تظاهرات سندرم لیپوتروفی نوع بالغین و در هنگام بلوغ می‌باشد. در سال ۱۹۷۶ Kahn وجود سندرم Kahn تیپ A را در دختران بالغ مبتلا به هیپر آندروژنیسم (ویریلیزاسیون واقعی) مقاوم به انسولین و آکانتوزیس نیگریکانس را توصیف نمود. این بیماران دچار موتاسیون در ژن گیرنده انسولین و یا اختلالات ژنتیکی دیگر در عمل انسولین بودند. سندرم نادر دیگر، ترکیبی از مقاومت شدید به انسولین و هیپر آندروژنیسم است که در زنان بالغی که اتو آنتی بادی بر علیه گیرنده انسولین داشتند تشخیص داده شده و تحت عنوان سندرم Kahn تیپ B شناخته می‌شود. (۲)

شایعترین اختلال هیپر آندروژنیک در زنان سندرم PCOS است این سندرم اولین بار در ۱۹۸۰ تشخیص داده شد و پس از آن مطالعات بعدی ثابت کرد که زنان PCOS هیپرانسولینمی دارند که احتمالاً ناشی از وجود مقاومت به انسولین می‌باشد. Dunaif نشان داد که حداقل در ۵۰٪ از زنان PCOS و بدون ارتباط به چاقی آنها، مقاومت به انسولین وجود دارد. (۱)

در مواقعی که از معیارهای عامیانه تری برای تشخیص استفاده می‌شد شیوع عدم تحمل گلوکز در زنان چاق PCOS به حدود ۴۰٪ افزایش می‌یافت که اغلب این زنان نیز دهه سوم و چهارم عمر خود را سپری می‌کردند. اگر چه شیوع عدم تحمل گلوکز در این بیماران حدود ۲۰٪ یا ۴۰٪ است ولی باز هم نسبت به جمعیت عادی یعنی ۵ تا ۱۰٪ خیلی بیشتر است. (۲)

مقاومت به انسولین به عنوان یک فاکتور خطر عمده در ایجاد دیابت شیرین نوع II محسوب می‌گردد. یک مطالعه مورد- کنترل گذشته نگر از اسکاندیناویا شیوع دیابت شیرین نوع II را در زنان PCOS، ۱۵٪ در مقایسه با ۲/۳٪ شیوع در گروه کنترل گزارش کرده است. خلاف آن هم صادق است Cohn و همکارانش دریافتند که ۸۲٪ از زنان مبتلا به دیابت شیرین نوع II، در سونوگرافی تخمدانهای پلی کیستیک دارند و ۵۲٪ از این عده علائم بالینی هیپراندرژیسم جلدی و یا اختلالات قاعدگی را دارند شیوع تخمدان پلی کیستیک در زنان مبتلا به دیابت نوع II بیش از جمعیت عادی است. به هر حال، از آنجا که تمامی بیماران مبتلا به دیابت شیرین نوع II که هیپرانسولینمی دارند، دچار PCOS نمی‌شوند، تصور می‌شود که هیپرانسولینمی به تنهایی نمی‌تواند علت اصلی و کافی برای بروز این سندرم باشد. علاوه بر آن، افزایش شیوع عدم تحمل گلوکز یا دیابت حاملگی در آن گروه از زنان PCOS که قبل از بارداری دیابت و یا عدم تحمل گلوکز نداشتند به اثبات رسید.

بر اساس آندروژن اندازه‌گیری شده و روش اندازه‌گیری آندروژنها، ۵۰٪ تا ۹۰٪ از زنان PCOS

آندروژن بالا دارند. (۱)

در یک تحقیق علایم بالینی و سطح هورمونهای افراد PCOS در اسرائیل مورد بررسی قرار

گرفت و ارتباط آن را با وضعیت هیپرانسولینمی بررسی نمودند میزان شیوع مقاومت به انسولین را با اندازه‌گیری انسولین و گلوکز پس از تجویز ۷۵ گرم گلوکز از راه خوراکی تعیین نمودند. تمامی بیماران به طریقه Anthropometrics و الگوی اندوکرینی مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفتند. پس از تست تحمل گلوکز مشخص شد که تقریباً نیمی از بیماران نسبت به انسولین مقاومت دارند بیماران مقاوم به انسولین نسبت به زنانی که مقاومت به انسولین ندارند به طور محسوسی چاق‌تر بودند سطح تستو استرون در گروه مقاوم به انسولین به طور معنی‌داری بیشتر بود و میزان SHBG به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. (۱)

### تأثیر مقادیر بالای انسولین بر آندروژنها

مشاهدات و بررسی‌های متفاوت از این فرضیه که مقادیر بالای انسولین موجب بروز حالت هیپراندرژنمیک می‌شود حمایت می‌کنند. بیماریهای مختلف می‌توانند علت مقاومت به انسولین و هیپراندرژنمی باشند که اگر همه آنها در زنان قبل از یائسگی رخ بدهند، موجب هیپراندرژنمیک می‌شوند این بیماریها شامل نقایص ژنتیکی در گیرنده انسولین یا نقایص پس از گیرنده، اتو آنتی بادی بر علیه گیرنده انسولین (سندرم Kahn تیپ B) یا ترشح بیش از حد انسولین می‌باشند. (۳)

به کارگیری تکنیک euglycemia, hyperinsulinemic clamp در زنان و مردان سالم، زنان چاق و زنان هیپراندرژنمی نشان داده است که در تمامی گروههای مورد بررسی سطح بالای انسولین با افزایش در آندروژنهای پلاسمایی پلازما توأم می‌باشد. بالعکس، کاهش سطح انسولین متعاقب مصرف داروهای پایین آورنده قند خون خوراکی در زنان PCOS منجر به کاهش سطح آندروژنها می‌گردد. (۲)

بررسی‌هایی هم که در آزمایشگاه انجام گرفته تأیید کرده که انسولین تولید آندروژن را در تخمدان تحریک می‌کند.

انسولین علاوه بر اثر مستقیم در افزایش تولید آندروژن، از طریق دیگر نیز در تنظیم متابولیسم آندروژنها نقش دارد. انسولین در محیط آزمایشگاه تولید SHBG از سلولهای هیپاتومای انسانی را مهار می‌کند.

از طرف دیگر مهار تولید انسولین توسط داروهای پایین‌آورنده قند خون خوراکی در زنانی که قبلاً تحت درمان با GnRH-a قرار گرفته‌اند موجب افزایش SHBG سرمی شده ولی هیچ تغییری در میزان آندروژن به وجود نمی‌آورد. و همین مسئله نشان دهنده اثر مستقیم انسولین بر تولید SHBG می‌باشد. (۲)

انسولین آزاد شدن هر دو هورمون LH و FSH بازال و پس از تحریک با GnRH را در سلولهای هیپوفیز جدا شده رات تحریک می‌کند. سطح LH نیز پس از تجویز طولانی‌مدت داروهای پایین‌آورنده قند خون خوراکی کاهش می‌یابد. بالعکس بررسی که بر روی زنان در PCOS و زنان سالم انجام گرفته است. نشان داده که تزریق انسولین هیچ تغییری در میزان پلاسمایی LH و FSH ایجاد نمی‌کند. چنین به نظر می‌رسد که انسولین می‌تواند ترشح گنادوتروپین را تعدیل کرده و بدین طریق موجب تغییراتی در تولید آندروژن در انسانها می‌شود. (۲)

در نتیجه، هیپرآندروژنیسم فقط به صورت یک عامل مؤثر در مقاومت به انسولین زنان PCOS دخالت کرده و علت اصلی آن بیماری نبوده و نمی‌تواند مقاومت به انسولین را در این گروه از