

## وضعیت سیکل قاعدگی در مبتلایان سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان با متفورمین

افسر طباطبایی بافی\*<sup>۱</sup>، مهدیه مجیبیان<sup>۲</sup>

### خلاصه

**سابقه و هدف:** یکی از علل خونریزی‌های نامنظم در سنین باروری سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد که درمانهای متعددی برای آن پیشنهاد شده است. در این مطالعه اثر تنظیم سیکل قاعدگی در این بیماران که تحت درمان با متفورمین بودند مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به روش تحلیلی و از نوع کارآزمایی بالینی در مراجعه‌کنندگان به کلینیک زایشگاه بهمن انجام شده است. در این بررسی ۱۲۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک از فروردین ۸۰ تا شهریور ۸۱ تحت درمان با ۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین روزانه قرار دادیم و وضعیت قاعدگی آنها را بررسی نمودیم.

**یافته‌ها:** بعد از دو ماه درمان ۱۳/۳٪ و بعد از شش ماه ۶۶/۷٪ بیماران قاعدگی منظم پیدا کردند. که متغیر سن تأثیری نداشت ولی BMI مؤثر بود. میانگین BMI در افرادی که قاعدگی منظم پیدا کردند بیشتر بود، ضمناً عوارض دارو نیز بررسی شد که حالت تهوع ۱۶/۷٪، بی‌اشتهایی ۱۶/۷٪ و اسهال ۱۳/۳٪ گزارش شد.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که متفورمین بتواند باعث منظم شدن قاعدگی در بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گردد.

**واژه‌های کلیدی:** سیکل قاعدگی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین

\*۱- استادیار بخش زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد (نویسنده مسئول)

۲- استادیار بخش زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

می‌باشد و یا اختلالات آندوکراین به صورت افزایش غلظت سرمی LH و تستوسترون وجود داشته باشد [۲].

در این سندرم منشأ اصلی تولید آندروژن، تخمدان پلی‌کیستیک است. مقاومت به انسولین در فیزیوپاتولوژی PCOS مهم است. انسولین باعث ترشح آندروژن از تخمدان می‌شود. در سالهای اخیر سندرم آکانتوزیس نیگرکانس<sup>۶</sup> (HAIR-AN) در بیماران PCO شرح داده شده است. این سندرم در ۳-۱٪ زنان با هیپرآندروژنمی بیان شده و در زنان چاق PCOS شایع‌تر است. زنان PCOS در مقایسه با گروه کنترل و هم وزن دچار هیپرآنسولینمیای بیشتر هستند [۸،۱۱]. مهار انسولین باعث کاهش تولید آندروژن تخمدان می‌شود در حالی‌که مهار آندروژن تغییری در سطح انسولین خون ایجاد نمی‌کند [۱۱،۴]. مقاومت به انسولین بیشتر در بیماران PCO با قاعدگی نامنظم دیده می‌شود در صورتیکه در بیماران PCO با قاعدگی منظم کمتر دیده می‌شود [۱۰]. در یک مطالعه میزان شیوع دیابت نوع II در زنان PCOS ۴۵٪-۳۹٪ گزارش شده است [۵].

درمان‌های متعددی تاکنون برای این سندرم پیشنهاد شده که باعث مهار آندروژن‌های تخمدان می‌شود مانند پروژسترون، آگونیست‌های GnRH و قرصهای ضدبارداری محدود. ولی امروزه معتقدند که با کاهش انسولین مخصوصاً در بیماران چاق می‌توان آندروژن‌های تخمدان را کاهش داد و باعث بهبودی علائم بیماری و عوارض دراز مدت مثل نازایی و افزایش کانسر آندومتر رحم شد. در ضمن با کاهش انسولین بیماری دیابت و قلبی عروقی نیز کاهش می‌یابد یکی از این داروها که بیشتر استفاده می‌شود متفورمین است.

متفورمین یک بی‌گوانید می‌باشد که اثر آن به صورت کاهش گلوکونئوژنس و بهبودی حساسیت به انسولین می‌باشد [۵]. این دارو به شکل قرص‌های ۵۰۰ میلی‌گرم، به میزان ۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌شود. متفورمین به خوبی تحمل می‌شود و در بیمارانی که قند طبیعی دارند دچار هیپوگلیسمی نمی‌شوند. عوارض آن شامل تهوع، اسهال، مزه فلزی در دهان و کاهش وزن گزارش شده است. اسیدوز لاکتیک به عنوان عارضه خطرناک، نادر بود. و بیشتر در

عدم تخمک‌گذاری مشکل بسیار شایعی است که با تظاهرات بالینی گوناگون از جمله آمنوره، قاعدگی نامنظم و هیرسوتیسم<sup>۱</sup> همراه است. نتایج جدی عدم تخمک‌گذاری مزمن ناباروری، افزایش خطر سرطان آندومتر و احتمال سرطان پستان می‌باشد. درک تازه‌ای در مورد نقش هیپرآنسولینمیای<sup>۲</sup> در این بیماری و نیز در مورد اثر بالینی هیپرآنسولینمیای و هیپرآندروژنیسم<sup>۳</sup> در ایجاد خطر بیماری قلبی - عروقی و دیابت شیرین بوجود آمده است [۱۲].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)<sup>۴</sup> که اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط اشتین و لوتیال توصیف شد با چهار علامت اولیگومنوره<sup>۵</sup> و آمنوره، ناباروری، هیرسوتیسم و چاقی مشخص می‌شود. بر اساس یک تعریف جدید معیارهای تشخیصی شامل هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌باشد [۱۹].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع‌ترین اختلال آندوکراین در سنین باروری است و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری و ۷۳٪ علل هیرسوتیسم را تشکیل می‌دهد [۹]. اتیولوژی PCOS هنوز ناشناخته است. مشکل تخمدان پلی‌کیستیک افزایش ترشح آندروژن از تظاهرات ثابت این سندرم است. به نظر می‌رسد فولیکولوژنیسم و استروئیدوژنیسم غیرطبیعی از علل اصلی بروز بیماری باشد. هیپرآنسولینمیای و مقاومت به انسولین از بارزترین تظاهرات بیماران دارای PCOS می‌باشد [۹]. علل ژنتیک در بروز PCOS نقش به‌سزایی دارد و احتمالاً بصورت صفت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. ولی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که بیش از یک ژن در اتیولوژی PCOS دخالت دارد [۱۶].

علائم چاقی، هیپرآندروژنیسم (آکنه، هیرسوتیسم و آلوپسی)، اختلال سیکل قاعدگی به ترتیب ۳۸/۴٪، ۷۰/۳٪ و ۶۶/۲٪ در بیماران دیده می‌شود.

تشخیص بیماری با وجود یافته‌های سونوگرافی دال بر تخمدان پلی‌کیستیک و یک یا تعدادی از علائم کلینیکی بیماری

- 1- Hirsotism
- 2- Hyperinsulinemia
- 3- Hyperandrogenism
- 4- Poly Cystic Ovarian Syndrom
- 5- Oligomenorrhea

6- Acanthosis nigricans

خاصی نداشته و تحت درمان خاصی قرار نگرفته در ضمن چون بعضی از بیماران ازدواج نکرده بودند وضعیت ناباروری در آنها بررسی نگردید. پس از شناسایی بیماران از طریق نمونه‌گیری آسان، چگونگی انجام طرح برای آنها توضیح داده شد، اطلاعات لازم از طریق مصاحبه، معاینه، سونوگرافی و آزمایش گرفته و در پرسشنامه جمع‌آوری گردید. به بیماران 1500 mg (دوز مؤثر برای کاهش انسولین) روزانه متفورمین تجویز شد وضعیت قاعدگی و عوارض بیماری در پایان هر ماه بررسی گردید. پس از پایان ۶ ماه جداول توضیح فراوانی با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و آنالیز واریانس تحلیل گردید.

### نتایج

از ۱۲۰ بیمار مبتلا به اختلال قاعدگی ۸۳/۳٪ الیگومنوره، ۶/۷٪ آمنوره و ۱۰٪ پلی‌منوره داشتند (جدول شماره ۱) در مورد تنظیم سیکل‌های قاعدگی پس از یک ماه هیچ مورد قاعدگی منظم مشاهده نشد ولی پس از ۵ ماه ۶۶/۷٪ قاعدگی منظم داشتند. نتایج ماه پنجم و ششم مشابه بود. (جدول ۲).

بیمارانی که نارسایی کلیه و نارسایی احتقانی قلب و سپسیس دارند دیده می‌شود [۱۲].

با توجه به عوارض درازمدت هیپرانسولینمیا در بیماران PCO بر آن شدیم تا بیماران PCO با قاعدگی نامنظم تحت درمان با این دارو بررسی نمائیم. زیرا این دارو در مقایسه با درمانهای قبلی عوارض کمتری دارد و علاوه بر درمان علائم PCO از عوارض هیپرانسولینمیا نیز جلوگیری می‌کند.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش کارآزمایی بالینی انجام شده است. بررسی بر روی ۱۲۰ نفر از زنانی که به علت قاعدگی نامنظم به کلینیک بیمارستان بهمن مراجعه کرده‌اند انجام شد. بیماران دارای علائم هیپرانسولینمیا مثل آکنه، هیرسوتیسم، اختلال قاعدگی و ریزش مو داشتند که در نمای سونوگرافی، تخمدان‌های آن‌ها بزرگتر از نرمال و حاوی کیست‌های کوچک و متعدد بود.

با انجام تست‌های آزمایشگاهی بیماری تیروئید، هیپوفیز، کوشینگ و آدرنال در آنها رد شد. این بیماران سابقه بیماری

جدول ۱: توزیع فراوانی انواع اختلال قاعدگی در جامعه مورد بررسی قبل از درمان

وضعیت قاعدگی	تعداد	درصد
اولیگومنوره	۱۰۰	۸۳/۳
آمنوره	۸	۶/۷
پلی‌منوره	۱۲	۱۰
جمع	۱۲۰	۱۰۰

جدول ۲: توزیع فراوانی قاعدگی منظم پس از ۶ ماه درمان با متفورمین

وضعیت قاعدگی	منظم		نامنظم	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
قبل از درمان	۰	۰	۱۲۰	۱۰۰
یک ماه پس از درمان	۰	۰	۱۲۰	۱۰۰
دو ماه پس از درمان	۱۶	۱۳/۳	۱۰۴	۸۶/۷
سه ماه پس از درمان	۴۴	۳۷/۹	۷۶	۶۲/۱
چهار ماه پس از درمان	۷۲	۶۰	۴۸	۴۰
پنج ماه پس از درمان	۸۰	۶۶/۷	۴۰	۳۳/۳
شش ماه پس از درمان	۸۰	۶۶/۷	۴۰	۳۳/۳

در این مطالعه ۵۰٪ گروه سنی ۲۰-۱۴ سال بودند که ۸۰٪ پاسخ درمانی مثبت داشتند و بقیه ۳۴-۲۱ سال که ۵۳/۵٪ پاسخ مثبت دادند که تفاوت معنی‌دار نبوده است.

( $p=0/121$ ). میانگین BMI نیز بررسی شد که در افرادی که BMI بیشتری داشتند پاسخ به درمان بیشتر بود ( $p=0/03$ ) که این تفاوت معنی‌دار بوده است (جدول شماره ۳).

در این مطالعه ۵۰٪ گروه سنی ۲۰-۱۴ سال بودند که ۸۰٪ پاسخ درمانی مثبت داشتند و بقیه ۳۴-۲۱ سال که ۵۳/۵٪ پاسخ مثبت دادند که تفاوت معنی‌دار نبوده است.

جدول ۳: توزیع فراوانی نتیجه درمان اختلال قاعدگی بر حسب BMI

پاسخ به درمان	تعداد	میانگین BMI	SD
بله	۸۰	۲۷/۹۵۹۱	۴/۳۸۰۶
خیر	۴۰	۲۶/۹۶۹۲	۴/۷۶۳۲
جمع	۱۲۰	۲۶/۶۲۹۱	۴/۸۲۴۲

$p=0/03$

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۸ بر روی ۲۰ بیمار در مرکز پزشکی دولو<sup>۲</sup> انجام شد بیماران برای مدت ۶-۴ ماه روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم دریافت کردند که ۶۸/۸٪ آنها بعد از ۴ ماه قاعدگی منظم پیدا کردند، جواب به درمان در خانمهای چاق بهتر بوده است [۱۴] که این نتیجه در مطالعه ما نیز ثابت شد. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۲ انجام شد پس از ۶ ماه با درمان روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم متفورمین فقط ۵۸٪ بهبود واضحی در سیکل قاعدگی آنها مشاهده شد [۱۸]. در چند مطالعه مختلف استفاده از متفورمین باعث بهبود تخمک‌گذاری و کاهش اندروژن در بیماران PCO شده [۶،۷،۱۳،۱۴،۱۵]. در مطالعه ما بیماران که BMI بالاتری داشتند به درمان پاسخ بهتری دادند این موضوع بیانگر این مسئله است هیپرانسولینمیا و مقاومت به انسولین در بیماران چاق بیشتر است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ در دانشگاه استانبول انجام شد ۵۰ زن چاق مبتلا به PCOS ۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین روزانه برای مدت ۱۲ ماه تحت درمان قرار گرفتند که بعد از این مدت ۶۰٪ بیماران، درمان شده و BMI آنها کاهش یافت [۳].

به نظر می‌رسد با توجه به نتایج بدست آمده در این بررسی و تحقیقات سایر مراکز، متفورمین بتواند باعث بهبودی وضعیت قاعدگی و ایجاد تخمک‌گذاری در بیماران چاق PCOS شود. مزیت این دارو نسبت به سایر داروها این است که متفورمین

عوارض جانبی متفورمین عبارت بوده است: اسهال ۱۳/۳٪، حالت تهوع ۱۶/۷٪، بی‌اشتهایی ۱۶/۷٪، البته عوارض آنقدر شدید نبود که منجر به عدم ادامه مصرف دارو گردد و عوارض جزئی با مصرف دارو با وعده غذایی برطرف گردید در ۵۳/۳ درصد نمونه‌ها هیچ عارضه جانبی مشاهده نشد.

#### بحث

مقاومت به انسولین در فیزیوپاتولوژی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اهمیت دارد. هیپرانسولینمیا با دو اثر باعث افزایش اندروژن می‌شود.

۱- افزایش تولید اندروژن در تخمدان

۲- کاهش SHBG در نتیجه افزایش تستوسترون آزاد [۵]

در مطالعه ما ۶۶/۷٪ از بیماران بعد از ۵ ماه مصرف دارو (۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) دارای قاعدگی منظم شدند. اولین مطالعه در سال ۱۹۹۴ توسط کاورکرز<sup>۱</sup> انجام شد بیماران با ۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین روزانه برای مدت ۸ هفته درمان شدند سطح سرمی انسولین به تستوسترون کاهش یافت و ۳ نفر حامله شدند [۱۷].

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۰ انجام شد ۳۲ نفر تحت درمان ۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین روزانه برای مدت ۶ ماه قرار گرفتند به طور واضح سیکل‌های قاعدگی آنها منظم شد [۱۳].

ابتلا به بیماری‌های دیابت، قلبی - عروقی و فشار خون مصون نماید.

یک داروی ضد دیابت است که علاوه بر کاهش آندروژنها انسولین سرم را نیز کم می‌کند و می‌تواند فرد مستعد را از

## منابع

- [1] Adoms J. Franks & POLSON dw & et al multifollicular-Overs, clinical and endocrine features and respose to pulsatile gonadotropin – releasing hormon . *lancet* 1985; ii : 1375 – 8
- [2] Blen AH con way GD katsas G & et al . P.C.O.S they syectrum of the disordere 1741 patients *Hom Repord* 1995; 8: 2107-11
- [3] Baysal .B, Batuken M- Batuken C. Biochemical and body weight changes with metformin in Poly Cystic Ovary.Syndrome *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28(4) :212 –214.
- [4] Cnway G.S Agarwal Q- Betteridge DJ-Jacobs HS Risk factors for coronary artery disease in lean and abese women with the P.C.O.S *clin endocrinal (OXF)* 1992;37:119-25
- [5] Davids S-Cuzicks M.et al P.C.O.S *Obstot –Gynecol* 2001;28:153-162
- [6] Deleo V.la Marca A Diffo A, et al: Effects of metformin on gonadotropin induced ovulation in woman with polycystic ovary syndrom fertil strill. 1999;72:282-285
- [7] Diamanti –kanalarakis E- kooli C-Tsiaateli T et al: therapeutic of metformin on insulin – vessistance and hyper androgenism in P.C.O.S –*Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 269-274.
- [8] Dunafi A.Hyper androgenic an ovulation (P.C.O.S) ; aumique disorder of insulin action with associated an increased risk of no insulin depended diabetes mellitus *Am JMed*; 1995-98; 335-95.
- [9] Franks S: Polycytic ovary syndrom .*N Eng J Med* 1995; 28(3) 333: 853-61.
- [10] Franks S.Robinson S,Willis. DS: Nutrition, insulin and Poly Cystic Ovary.Syndrome *Rev Report* 1996; 1(1): 47-53.
- [11] Holte J:Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the Poly Cystic Ovary. Syndrome –*Baillieres Clin Endocrinal Metab* 1996 ; 10(2): 221 –47
- [12] Leon speroff . clinical Gynecologic Endocrinology and infertility . lippincot williams & wilkins 1999;.12: 487-513
- [13] Moghetti P.Castello R, Negric et al . Metformin effects on clinical features endocrin and metabolic profiles, and insulin sensitivity in Poly Cystic Ovary.Syndrome. a randomized, double- blind, placebo –controlled 6- month trial, followed by open, long- term clinical evaluation. *J Clin Endocrinal Metab* 2000;85(1):139-146.
- [14] Morin papunen k- koivnon RM-nvo konen A& et al . Metformin therapy in improved the menstal pattern with minimal endocrin and metabolic on spontaneous and clomiphen induced ovulation in the P.C.O.S. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.
- [15] Nestler J-E Jakubowics DJ Evans ws & et al . effects of metformin on spontaneous and clomiphen induced ovulation in the P.C.O.S *N Engl J Med* 1998;338: 1876-1880.
- [16] Steingold .K, De Ziegler D, Cedars M et al . Clinical and hormonal effects of cronic gonadoteropin- releaing hormon agonist treatment in Poly Cystic Ovary.Syndrome, *J. Clin Endocrinal Metab* 1987; 65(4):773-8.
- [17] Velazyvez EM , Mendoza SG Hamert sosa F Cluek CJ . Metformin therapy in P.C.O.S reduces hyper insulinemia insulin resistance hyper androgenism and systolic blood pressre while facilitation normal menses and pregnancy metabilism 1994,43:647-54
- [18] Vrbi kova J, Hill M, starka l.vondrak prediction of the effect of metformin treatment in patients with P.C.O.S *Gynecol obstet in vest* 2002 53(2); 100-4
- [19] Williams & wilkins , Navaks text book of Gynecology 1996; 25: 837-838

## Effect of Metformin on the Menstrual Regulation in Polycystic Ovarian Syndrome

A. Tabatabai- Bafghi MD<sup>\*1</sup>, M. Mojibian MD<sup>1</sup>

1- Assistant Professor, Dept. of Gynecology, University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Background :** One of the causes of AUB in women is Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). This study was undertaken to evaluate the effectiveness of metformin therapy for the treatment of menstrual disturbances in PCOS.

**Materials and Methods :** This clinical trial study was carried out on 120 women with PCOS in Bahman clinic in 1380-1381. The patients received metformin 1500 mg daily for 6 months and their menstrual pattern was assessed monthly.

**Results:** 16 out of 120 women (13.3% ) had regular menses after 2 months and 80 women (66.7%) had regular menstration after 6 months. Age of women did not effect the treatment, but BMI was effective, whereas the mean of BMI in treated patients were more. The side effects of metformin were nausea (16.7% ), Anorexia (16.7%) and diarrhea (13.3%)

**Conclusion :** We conclude that menstrual disturbances in women with PCOS were improved by administration of metformin .

**Keywords :** Irregular bleeding, PCOS, Metformin

*\*Corresponding author, tel: (0351) 8247608*

*Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2003, 2(3,4):*