مقاله پژوهشی
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد دوم، شماره سوم و چهارم تابستان و پاییز ۱۳۸۲

وضعیت سیکل قاعدگی در مبتلایان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت درمان با متفورمین

افسر طباطبایی بافقی*[۱]، مهدیه مجیبیان[۲]

خلاصه

سابقه و هدف: یکی از علل خونریزی‌های نامنظم در سنین باروری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک 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 پلی‌کیستیک 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٪، بی اشتهایی 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 پلی‌کیستیک گردد.

واژه‌های کلیدی: سیکل قاعدگی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، متفورمین

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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]

مقدمه

عدم تخمک‌گذاری مشکل بسیار شایعی است که با تظاهرات بالینی گوناگون از جمله آمنوره، قاعدگی نامنظم و هیرسوتیسم[1] همراه است. نتایج جدی عدم تخمک‌گذاری مزمن ناباروری، افزایش خطر سرطان آندومتر و احتمال سرطان پستان می باشد. درک تازه‌ای در مورد نقش هیپرانسولینمیا[2] در این بیماری و نیز در مورد اثر بالینی هیپرانسولینمیا و هیپرآندروژنیسم[3] در ایجاد خطر بیماری قلبی – عروقی و دیابت شیرین بوجود آمده است [۱۲].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) [4] که اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط اشتین و لوتیال توصیف شد با چهار علامت اولیگومنوره[5] و آمنوره، ناباروری، هیرسوتیسم و چاقی مشخص می شود. بر اساس یک تعریف جدید معیارهای تشخیصی شامل هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌باشد [۱۹].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع‌ترین اختلال آندوکرین در سنین باروری است و شایع‌ترین علت نازائی ناشی از عدم تخمک‌گذاری و ۷۳٪ علل هیرسوتیسم را تشکیل می‌دهد [۹]. اتیولوژی POCS هنوز ناشناخته است. مشکل تخمدان پلی‌کیستیک افزایش ترشح آندروژن از تظاهرات ثابت این سندرم است. به‌نظر می‌رسد فولیکولوژنزیس و استروئیدوژنزیس غیرطبیعی از علل اصلی بروز بیماری باشد. هیپرانسولینمیا و مقاومت به انسولین از بارزترین تظاهرات بیماران دارای PCOS می‌باشد [۹]. علل ژنتیک در بروز PCOS نقش به سزایی 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].

علایم 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 علایم کلینیکی بیماری می‌باشد و یا اختلالات آندوکرین 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 POCS مهم است. انسولین باعث ترشح آندروژن از تخمدان می‌شود. در سالهای اخیر سندرم آکانتوزیس نیگرکانس[6] (HAIR-AN) در بیماران PCO شرح داده شده است. این سندرم در ۳٪-۱٪ زنان با هیپرآندروژنمی بیان شده و در زنان چاق POCS 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 [۱،۴،۱۱]. 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 علایم 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 بی‌گوآنید می‌باشد که اثر آن به صورت کاهش گلوکونئوژنس و بهبودی حساسیت به انسولین می‌باشد [۵]. این دارو به شکل قرص‌های ۵۰۰میلی‌گرم، به میزان ۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌شود. متفورمین به خوبی تحمل می‌شود و در بیمارانی‌که قند طبیعی دارند دچار هیپوگلیسمی نمی‌شوند. عوارض آن شامل تهوع، اسهال، مزه فلزی در دهان و کاهش وزن گزارش شده است. اسیدوزلاکتیک به عنوان عارضه خطرناک، نادر بود. و بیشتر در

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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]

بیمارانی‌که 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 علایم 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 زنانی‌که به علت قاعدگی نامنظم به کلینیک بیمارستان بهمن مراجعه کرده‌اند انجام شد. بیماران دارای علایم هیپرآندروژنیمی 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 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 از۵ ماه ۶۶/۷٪ قاعدگی منظم داشتند. نتایج ماه پنجم و ششم مشابه بود. (جدول ۲).

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
پلی منوره	۱۲	۱۰
جمع	۱۲۰	۱۰۰

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

وضعیت / قاعدگی / مدت درمان	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

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]

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=۰/۱۲۱). میانگین BMI نیز بررسی شد که در افرادی‌که BMI بیشتری داشتند پاسخ به درمان بیشتر بود (p=۰/۰۳) که این تفاوت معنی‌دار بوده است (جدول شماره ۳).

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=۰/۰۳

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 ۵۳/۳درصد نمونه‌ها هیچ عارضه جانبی مشاهده نشد.

بحث

مقاومت به انسولین در فیزیوپاتولوژی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اهمیت دارد. هیپرانسولینمیا با دو اثر باعث افزایش آندروژن 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 (۱۵۰۰میلی‌گرم روزانه) دارای قاعدگی منظم شدند. اولین مطالعه در سال ۱۹۹۴ توسط کاورکرز[1] انجام شد بیماران با ۱۵۰۰میلی‌گرم 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 ۱۵۰۰میلی‌گرم متفورمین روزانه برای مدت ۶ ماه قرار گرفتند به طور واضح سیکل های قاعدگی آنها منظم شد [۱۳].

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۸ بر روی ۲۰ بیمار در مرکز پزشکی دولو[2] انجام شد بیماران برای مدت ۶-۴ ماه روزانه ۱۵۰۰میلی‌گرم 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 ۱۰۰۰میلی‌گرم 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 شد [۶،۷،۱۳،۱۴،۱۵]. در مطالعه ما بیمارانی‌که 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 ۱۵۰۰میلی‌گرم روزانه متفورمین 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

1- Coworkers

2- Dulu

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]

یک داروی ضد دیابت است که علاوه بر کاهش آندروژنها انسولین سرم را نیز کم می‌کند و می‌تواند فرد مستعد را از ابتلا به بیماری‌های دیابت، قلبی - عروقی و فشار خون مصون نماید.

منابع

[1] Adoms J. Franks & POLSON dw & et al moltifoolicular–Overs, clinical and endocrine features and respose to pulsatile gonadotropin – neleasing 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 Iean 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 secration 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 imfertility . 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 spontaneus 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 spontaneus 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 anderogenism 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 obestet in vest* 2002 53(2); 100-4

[19] Williams & wilkins , Navaks text book of Gynecology 1996; 25: 837-838

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]

Effect of Metformin on the Menstrual Regulation in Polycystic Ovarian Syndrome

A. Tabatabai- Bafghi MD[*1] **, M. Mojibian** MD[1]

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 effectivenes of metformin therapy for the treatment of menstrual disturbances in PCOS.

Materials and Methods : This clinical trail 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 menstural 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):

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-11-16]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.2.0]