

## تأثیر متفورمین بر اختلال متابولیسم کربوهیدرات در بیماران با تخمدان پلی کیستیک

دکتر حسن رضوانیان، دکتر انوشه حقیقی، دکتر اشرف امین‌الرعیایا،  
دکتر علی کچویی و دکتر مسعود امینی  
مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

### خلاصه

علیرغم ابهام در مورد علت سندرم تخمدان پلی کیستیک، در سالهای اخیر مشخص شده است که مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی حاصله، سبب افزایش تولید آندروژن‌های تخمدان و افزایش سطح تستوسترون آزاد می‌گردد. برای برآورد اثر متفورمین که عملکرد انسولین را در سطح سلولی بهبود می‌بخشد، ۲۵ بیمار با سندرم تخمدان پلی کیستیک با میانگین سنی  $26 \pm 6$  سال با  $1500$  میلی‌گرم در روز از این دارو، تحت درمان قرار گرفتند. پس از ۸ هفته از درمان با متفورمین، میانگین وزن بیماران از  $85/8 \pm 14/2$  کیلوگرم به  $83/3 \pm 14/7$  کیلوگرم ( $P < 0/01$ ) و میانگین BMI نیز از  $34/4 \pm 5$  کیلوگرم بر مترمربع به  $33/2 \pm 6/1$  کیلوگرم بر مترمربع کاهش یافت ( $P < 0/05$ ). میزان میانگین سرمی FSH  $3/61 \pm 1/3$  میلی‌یونیت در میلی‌لیتر به  $4/96 \pm 1/9$  میلی‌یونیت در میلی‌لیتر افزایش ( $P < 0/01$ ) و نسبت LH/FSH نیز از  $3/38 \pm 2/72$  به  $1/9 \pm 1/31$  کاهش یافت ( $P < 0/05$ ); در حالی که میزان Waist/Hip، شدت هیرسوتیسم، میانگین LH، تستوسترون، DHEAS و سطح زیر منحنی گلوکز پس از GTT، تغییری از خود نشان ندادند.

واژگان کلیدی: متفورمین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، هیرسوتیسم.

## مقدمه

یکی از شایع‌ترین اختلالات آندوکراین، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) است که تقریباً "۱۰-۵٪ خانمهای سنین باروری را مبتلا می‌سازد (۱). گرچه عدم تخمک‌گذاری، هیرسوتیسم، چاقی و تخمدان‌های پلی‌کیستیک دو طرفه از تظاهرات کلاسیک این سندرم می‌باشند، اما PCOS یک طیف از علائم بالینی، پاتولوژی و یافته‌های آزمایشگاهی را در بر می‌گیرد. در سالهای اخیر، مشخص شده است که این سندرم با مقاومت به انسولین و افزایش خطر ابتلا به اختلال تحمل گلوکز

(Impaired Glucose tolerance (IGT) یا دیابت ملیتوس غیروابسته به انسولین همراه می‌باشد (۲ و ۳). مقاومت به انسولین و هیرانسولینمی حاصله برگیرنده‌های انسولین و Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) در سطوح مختلف تخمدان اثر کرده و موجب افزایش تولید آندروژن‌های مترشح از تخمدان می‌شود (۵ و ۶). در بسیاری از زنان چاق مبتلا به PCOS، سطح پروتئین متصل شونده به IGF-1 کاهش می‌یابد که این پدیده اثر IGF-1 در گردش را افزایش می‌دهد. (۷) فعالیت آنزیم Cytochrome-p450 C17 که آنزیم کلیدی تولید آندروژن در تخمدان‌ها است، نیز در زنان مبتلا به PCOS افزایش یافته است (۸)؛ هر چند که با کاهش سطح انسولین سرم، فعالیت این آنزیم طبیعی می‌شود (۹). بین سطح انسولین سرم و پروتئین متصل کننده هورمون‌های جنسی Sex Hormone Binding Globolin (SHBG) رابطه معکوس وجود دارد و سطح پایین SHBG می‌تواند نشانه‌ای از وقوع NIDDM آینده باشد

(۱۰). هیرانسولینمی در PCOS، با کاهش سطح سرمی SHBG منجر به افزایش تستوسترون آزاد سرم و افزایش اثر محیطی آندروژن می‌شود (۱۱ و ۱۲). شناخت نقش کلیدی هیرانسولینمی در پاتوژنز PCOS منجر به بررسی اثرات درمانی داروهای حساسیت‌زا به انسولین insulin-Sensitising در این بیماران شده است. متفورمین (Metformine) و تروگلیتازون (Troglitazone) از خانواده داروهای حساسیت‌زا به انسولین هستند که در PCOS بکار رفته‌اند. متفورمین یک بیگلوانید است که با کاهش تولید کبدی گلوکز، سبب بهبود عملکرد انسولین در سطح سلولی می‌شود؛ بدون آنکه تاثیری بر ترشح انسولین داشته باشد (۱۳). هدف از این مطالعه، بررسی اثرات درمانی ۸ هفته‌ای با متفورمین بر شاخص‌های آتروپومتریک، متابولیک و آندوکرینولوژیک در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.

## روش کار

تعداد ۳۰ خانم مبتلا به PCOS که از بهمن ماه ۱۳۷۶ تا شهریور ماه ۱۳۷۷ به درمانگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم پژوهشکده امین وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مراجعه نموده‌اند با اخذ رضایت‌نامه کتبی از آنان، جهت مطالعه انتخاب شدند. معیارهای تشخیص PCOS به اساس موارد ذیل در نظر گرفته شوند:

- ۱- وجود الیگومنوره مزمن (کمتر یا مساوی ۶ قاعدگی در سال) و یا آمنوره
- ۲- هیرسوتیسم براساس Ferriman-Gallwey Score (۱۴)
- ۳- نسبت LH/FSH بالای ۲
- ۴- رد کوشینگ و هیرپلازی مادر زادی آدرنال با

شروع در سن بلوغ با کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته و اندازه‌گیری ۱۷ هیدروکسی پروژسترون پلازما میانگین سن بیماران  $26 \pm 6$  سال با حداقل ۲۰ و حداکثر ۳۶ سال بود. ۱۲ بیمار مجرد و ۱۳ نفر متأهل و ۱۱ بیمار نیز یک یا چند نوبت حاملگی داشتند. میانگین وزن بیماران  $85/8 \pm 14/2$  کیلوگرم بود. تنها یک بیمار از افراد مورد مطالعه مبتلا به IGT بود.

برای تمام بیماران BMI (Body Mass Index) و WHR (Waist/Hip ratio) محاسبه و هیرسوتیسم نیز براساس F.G. Score تعیین گردید (۱۴). نمونه خون بازال، جهت تعیین LH، FBS، FSH، تستوسترون و DHEAS، پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتای شبانه گرفته شد و آنگاه بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی، قند خون در دقایق ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ تعیین گردید. سپس بیماران، قرص متفورمین را به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم، سه بار در روز با هر وعده غذا برای ۸ هفته دریافت کردند. بیماران در طول مدت درمان جهت اطمینان از مصرف دارو و عوارض احتمالی، هر دو هفته یکبار ویزیت می‌شوند و پس از پایان ۸ هفته همان آزمایشات بازال مجدداً تکرار شوند. یک نفر از بیماران، به علت مصرف همزمان قرص جلوگیری از حاملگی و چهار نفر دیگر نیز به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان، از مطالعه حذف شدند و مجموعاً ۲۵ نفر، مطالعه را به پایان رساندند؛ نه نفر از بیماران نیز حاضر به انجام GTT مجدد شدند.

### بحث

شناخت هیپرانسولینمی بعنوان یک فاکتور اصلی در پاتوژنز PCOS و ایجاد هیپراندروژنیسم، پروفایل آندروژنیک لیپیدهای سرم، افزایش غلظت سرمی plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) که یک مهار کننده قوی فیبرینولز است و افزایش بروز فشار خون بالا و دیابت ملتیپوس غیروابسته به انسولین در این بیماران (۱۵)؛ که همگی از ریسک فاکتورهای شناخته شده برای بیماریهای قلب و عروق هستند، منجر به بررسی اثرات درمانی داروهای حساسیت زا به انسولین مانند متفورمین و تروگلیتازون در این بیماران شده است. در این پژوهش، تجویز ۸ هفته‌ای متفورمین در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منجر به کاهش وزن و BMI آنان شد (جدول ۱) که از این لحاظ مشابه نتایج مطالعات قبلی در مورد متفورمین است (۲۴-۱۶)؛ سطح زیر منحنی گلوکز پس از GTT (Area under the curve=AUC-Glucose) قبل و بعد از مصرف متفورمین نیز به وسیله قانون دوزنقه (Trapezoidal Rule) محاسبه گردید. در تمام آزمونها، میزان اختلاف با  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

در این مطالعه نتایج به صورت  $Mean \pm SD$  در نظر گرفته شدند و جهت ارزیابی تغییرات پس از مصرف متفورمین، از آزمونهای Paired Wilcoxon non parametric sign rank test و همچنین Paired t-test استفاده گردید. میزان میانگین وزن بیماران پس از درمان از  $85/8 \pm 14/2$  کیلوگرم به

در حالی که در مطالعات مشابه با تروگلیتازون، تغییری در شاخصهای آندرومتریکی (Fat Mass-WHR-BMI) مشاهده نگردید (۲۵ و ۲۶).

در این مطالعه نتایج به صورت  $Mean \pm SD$  در نظر گرفته شدند و جهت ارزیابی تغییرات پس از مصرف متفورمین، از آزمونهای Paired Wilcoxon non parametric sign rank test و همچنین Paired t-test استفاده گردید. میزان میانگین وزن بیماران پس از درمان از  $85/8 \pm 14/2$  کیلوگرم به

جدول ۱) اثرات متفورمین بر وزن، نمایه توده بدنی، قند، گونادوتروپین‌ها، تستوسترون و DHEAS در خانم‌های مبتلا به Pcos (تعداد ۲۵ نفر)

متغیر	قبل	بعد	P
BW (kg)	۸۵/۸ ± ۱۴/۲	۸۳/۳ ± ۱۴/۷	<۰/۰۱
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۳۴/۴ ± ۵	۳۳/۲ ± ۶/۱	<۰/۰۵
W/H ratio	۰/۷۹ ± ۰/۰۵	۰/۷۸ ± ۰/۰۷	NS
FG Scoring	۱۲/۳ ± ۳/۴	۱۲/۲ ± ۳/۲	NS
LH (mIU/ml)	۱۱/۷۶ ± ۷/۸۷	۸/۵۱ ± ۶/۰۹	NS
FSH (mIU/ml)	۳/۶۱ ± ۱/۳	۴/۹۶ ± ۱/۹	<۰/۰۱
LH/FSH ratio	۳/۳۸ ± ۲/۷۳	۱/۹ ± ۱/۳۱	<۰/۰۵
تستوسترون (ng/ml)	۰/۹ ± ۰/۴۹	۰/۸ ± ۰/۴۶	NS
DHEAS(ng/ml)	۱۸۶۵/۴ ± ۷۵۰/۱	۱۷۸۶/۵ ± ۷۸۵/۳	NS
سطح زیر منحنی گلوکز پس از GTT (cm <sup>2</sup> )	۲۴۸/۳ ± ۵۳/۱	۲۴۴/۲ ± ۲۹/۹	NS

Pcos= Polycystic Ovary Syndrome,

BW= Body Weight,

FG Scoring= Ferriman Gallway Scoring,

BMI= Body Mass Index,

W/H ratio=Waist/Hip ratio,

NS= non significant



## مراجع

- 1) Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995; 333:853-861.
- 2) Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas Dobrjansky a. characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endo Metab* 1987; 65: 499-507.
- 3) Dunaif A, Futterweit W, Segal KR, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 165-74.
- 4) Poretsky L, Kalin MF. The gonadotropic function of insulin. *endocrine Review* 1987; 8: 132-145.
- 5) Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50: 197-212.
- 6) Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin - Resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin invest* 1989;83:9-23.
- 7) Suikkari AM, Rutiainen K, Erkkola R, Seppala M. Low level of low molecular weight IGF-binding protein in patinets with polycystic ovarian disease. *Human Reproduction* 1989; 4: 136-139.
- 8) Carey AH, Chan KL, Short F et al,. Evidence for a single gene defect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clinical Endocrinology* 1993; 38: 653-658.
- 9) Lanzone A, Fulghesu Am, Guido M etal. Differential androgen response to ACTH stimulation and effect of opoide antagonist on insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Human reproduction* 1994; 9: 2242-2246.
- 10) Deborah GG. Elizabeth BC. SHBG and glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care* 1997; 20, 645-649.
- 11) Plymate SR, Matej LA, Jones RE, friedl KE. Inhibition of SHBG production in human hepatoma cell line by insulin and prolactine. *J clin Endo Metab* 1988;67:460-464.
- 12) Nestler JE, Power LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum SHBG levels in obese women with Pcos. *J Clin Endo Metab* 1991-72: 83-9.
- 13) Barley Cy. Path MRC, Turner Rc. Mefformin. *N Eng J Med* 1996;29:574-9.
- 14) Ferriman D, Gallway JD. Clinical Assesment of body hair growth in women. *J Clin Endo Metabl* 1961;21:1440-7.
- 15) Dunaif A. Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implication for pathogenesis. *Endocrine Rev* 1997; 18: 774-800.
- 16) Nestler JE, Jakubowicz D. Decrease in ovarian cytochrome P450C17 a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrom. *N Eng J Med* 1996; 335: 617-23.
- 17) Velazquez EM, Mendoza SG, Hamer T, Sosa F. Glueck CJ. Metformine therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin Resistance, hyperandrogensim and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.
- 18) Velazquez EM, Acosta M, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after meffromin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:392-5.
- 19) Casimirri F, Biscott M, Gambineri A, Calzoni F, eliana B, Pasquali R. Metformin improves insulin, body fat distribution, and androgens in obese women with and without the polycystic ovary syndrom (abstract). *Int J Obesity* 1997; 21 (suppl 2): 561.
- 20) Van der Spuy ZM, Dhansay R, Nugent FA. Adjuvant therapy with metformin to improve the therapeutic outcome in anovulatory hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrom. *Hum Reprod* 1996; 11: 167.
- 21) Acbay O, Gudogdu S. Can Metformin therapy is associated with decreased plasma plasminogen activator inibitor-1, lipoprotein(a) and insulin levels in patients with pcos. *Metabolism* 1997; 46: 454-57.
- 22) Acbay O, Gudogdu S. Can Metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996; 65: 946-49.
- 23) Ehrmann DA, Cauaghan M, Imperial J, Sturis J, Rosenfield R, Polonsky KS. Effects of Metform on insulin secretion, insulin action and ovarian steroidogenesis in women whith Pcos. *J Clin Endo Metab* 1997; 82: 524-30.
- 24) Crave JC, Fimble S, Iejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on SHBG, Androgens and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endo Metab* 1995; 80: 2057-62.
- 25) Dunaif a, Scott D, finegood D, Quintana B, whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endo Metab* 1996; 81: 3299-306.
- 26) Ehrmann d, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin Secretion, ovarian Streoidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endo Metab* 1997; 82: 2108-16.