

مقایسه اثر ویتامین D فعال و متفورمین در عواقب کلینیکی و متابولیک بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک

- دکتر شکوفه بنکداران^{۱*}، دکتر زهرا مظلوم خراسانی^۲، دکتر بهروز دواچی^۳، دکتر محمد تقی شاکری^۴
۱. استادیار غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
 ۲. فلوی فوق تخصصی غدد، مرکز تحقیقات غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
 ۳. استادیار رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
 ۴. دانشیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۶/۲۹

خلاصه

مقدمه: بیماری تخمدان پلی کیستیک حدود ۱۰ درصد زنان را تحت تأثیر قرار می دهد. کمبود ویتامین D در کل جوامع شایع است. با توجه به نقش ویتامین D در افزایش ترشح انسولین و کاهش مقاومت به انسولین و اثرات هیپرانسولینمی بر افزایش آندروژن ها، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثرات ویتامین D در بیماران مبتلا به PCOS انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۱۳۸۹ در بیمارستان قائم (عج) بر روی ۵۱ زن که معیارهای تشخیصی PCOS را داشتند انجام شد. افراد به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شده و تحت درمان با کلسیتریول (۰/۵ میکروگرم در روز)، متفورمین (۱۰۰۰ میلی گرم روزانه) و پلاسبو قرار گرفتند. پس از سه ماه بیماران از لحاظ بهبود تخمک گذاری و متابولیک مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: از ۵۱ بیمار مورد مطالعه، ۳ بیمار مطالعه را ادامه ندادند. تنها ۱۱ نفر از بیماران (۲۲/۹٪) دارای سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کافی بودند. متفورمین سبب بهبود معنی داری در وزن ($p=0/027$)، سطح انسولین ($p=0/043$)، شاخص توده بدنی ($p=0/019$) و مقاومت به انسولین ($p=0/048$) شد. کلسیتریول سبب بهبود قابل توجهی در فشار خون سیستولی ($p=0/029$) و هورمون پاراتورمون ($p=0/009$) شد. درمان با کلسیتریول به میزان قابل توجهی سبب بهبود اوولاسیون در بیماران شد و ۷ نفر از بیمارانی که قبل از درمان، تخمک گذاری نداشتند بعد از سه ماه درمان، شواهد تخمک گذاری را پیدا کردند. گر چه این تغییر در دو گروه دیگر نیز مشاهده شد ولی تفاوت درمانی با کلسیتریول در بهبود اوولاسیون با دو روش دیگر کاملاً معنی دار بود ($p=0/02$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد درمان با ویتامین D در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با متفورمین در ایجاد تخمک گذاری ارجح می باشد.

کلمات کلیدی: تخمک گذاری، سندروم تخمدان پلی کیستیک، کلسیتریول، متفورمین، هیرسوتیسم

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شکوفه بنکداران؛ مرکز تحقیقات غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۱۲۹۷۶
پست الکترونیک: bonakdaransh@mums.ac.ir

مقدمه

روش کار

سندروم تخمدان پلی کیستیک^۲ (PCOS) در جوامع مختلف با میزان شیوع حدود ۱۰-۵٪ احتمالاً شایع ترین بیماری اندوکراین در زنان سن باروری می باشد (۱). این سندروم در صورت وجود دو معیار از سه شاخص: عدم تخمک گذاری یا الیگواوولاسیون، شواهد بالینی یا آزمایشگاهی افزایش سطوح آندروژن ها و نمای تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی تشخیص داده می شود (۲). مقاومت به انسولین و افزایش سطوح انسولین ناشی از مقاومت به آن و همچنین سایر اجزای سندروم متابولیک شامل اختلال تحمل قند، اختلالات لیپیدی و افزایش فشار خون در بیماران PCOS شایع است (۳). مطالعات جدید مؤید نقش احتمالی ویتامین D در ترشح انسولین و بهبود مقاومت به انسولین است (۴) و حتی به نظر می رسد کمبود ویتامین D یک فاکتور احتمالی در پاتوژنز سندروم متابولیک باشد (۵). در برخی مطالعات مشخص شده است که درمان با ویتامین D اثرات مؤثری در کاهش مقاومت به انسولین، بهبود قند خون، لیپیدها و فشار خون و حتی کاهش وزن بدن در افراد مبتلا به دیابت و یا سندروم متابولیک دارد (۶، ۷). مطالعات محدود مشابهی در همین رابطه در مورد بیماران مبتلا به PCOS وجود دارد (۸، ۹). با توجه به تأثیر مقاومت به انسولین در افزایش سطوح آندروژن ها و در نتیجه از بین رفتن فولیکول های در حال رشد در بیماران PCOS، احتمالاً درمان با ویتامین D می تواند در بهبود متابولیک، کاهش سطوح آندروژنی و حتی بهبود اوولاسیون در افراد مبتلا به PCOS مؤثر باشد. نقش متفورمین نیز به عنوان یکی از درمان های متداول، در بهبود متابولیک و حتی بهبود اوولاسیون در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک ثابت شده است (۱۰، ۱۱). هدف از این مطالعه مقایسه بین اثرات درمانی متفورمین و کلسیتریول (ویتامین D فعال) در بهبود فاکتورهای متابولیک، شواهد بالینی و تغییرات سونوگرافی مؤید تخمک گذاری در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک است.

این مطالعه کارآزمایی بالینی با استفاده همزمان از گروه شاهد تحت درمان با پلاسبو طراحی شد. ۵۱ زن که معیارهای تشخیصی PCOS را داشتند، از بین بیمارانی که با شکایات شایع این سندروم به کلینیک های غدد بیمارستان قائم (عج) مشهد به شکل سرپایی مراجعه داشتند انتخاب شدند. معیار تشخیصی این بیماران بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام برای تشخیص PCOS در نظر گرفته شد. وجود دو معیار از سه معیار زیر برای تشخیص ضروری بود:

- ۱- عدم تخمک گذاری یا الیگواوولاسیون (یا کمتر از ۶ سیکل ماهیانه در طی ۱۲ ماه)
 - ۲- علائم کلینیکی یا بیوشیمیایی افزایش آندروژن ها، شامل وجود آکنه، هیرسوتیسم، آلوپسی و یا افزایش سطوح سرمی آندروژن ها
 - ۳- نمای پلی کیستیک با وجود ۱۲ فولیکول یا بیشتر در هر تخمدان با قطر بین ۹-۲ میلی متر و یا افزایش حجم تخمدانی بیشتر از ۱۰ سانتیمتر مکعب
- برای تشخیص PCOS بایستی سایر علل هیپر آندروژنیسم نظیر هیپرپلازی آدرنال ارثی، کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی و هیپوتیروئیدی و یا تومورهای مترشحه آندروژن ها رد می شد. لذا از تست های اختصاصی شامل بررسی سطح ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون، تست کوزینتروپین در موارد مشکوک، اندازه گیری سطح پرولاکتین، کورتیزول، تست های تیروئیدی استفاده شد و بیماران مبتلا به هر یک از سایر علل هیپرآندروژنی از مطالعه رد شدند. همچنین با توجه به سطح ویتامین D در بیماران، کلیه عوامل احتمالی دخیل در سطح این ویتامین مانند بیماری های کلیوی، بیماری های کبدی، سوء جذب، شیردهی، حاملگی و مصرف داروهایی که در سطح ویتامین D مؤثر بودند نظیر داروهای ضد تشنج، مکمل های کلسیم و ویتامینی و گلوکوکورتیکوئیدها از مطالعه حذف شدند. پس از انتخاب بیماران پرسشنامه ای در اختیار آنان قرار گرفت و مشخصات فردی آنان نظیر قد، وزن با شرایط استاندارد، فشار خون و بررسی میزان اسکور هیرسوتیسم، وضعیت سیکل ماهیانه، وجود و یا عدم وجود ناباروری در آن ثبت شد. شاخص توده

² Polycystic Ovary Syndrome

بدنی با استفاده از فرمول تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد به متر محاسبه شد. فشار خون افراد پس از ۱۵ دقیقه استراحت در حالت نشسته و با استفاده از فشارسنج جیوه ای اندازه گیری و متوسط دوبار اندازه گیری ثبت شد. اسکور هیرسوتیسم بر اساس طبقه بندی فریمن گالوی انجام شد. بررسی آزمایشگاهی بیماران در صورت وجود سیکل ماهیانه در فاز فولیکولار و در غیر اینصورت در روز ۶-۲ سیکل ماهیانه پس از مصرف پروژسترون و بعد از ناشتایی ۸ ساعته انجام شد. از تمام بیماران ۵ سی سی خون وریدی برای بررسی قند خون ناشتا، پروفیل لیپیدی، کلسیم و فسفر، سطح انسولین- تستوسترون توتال، هورمون پاراتورمون، دهیدرواپی آندروستن دیون (DHEAS) و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D گرفته شد. قند با روش گلوکز اکسیداز، لیپیدها و کلسیم و فسفر با روش های آنزیماتیک چک شدند و انسولین با روش ایمونو رادیومتریک با کیت ایمونوتک ساخت کمپانی بک من با دقت برون آزمون ۳/۴٪ و درون آزمون ۴/۳٪، تستوسترون با روش رادیوایونواسی با دقت برون آزمون ۱۵٪ و درون آزمون ۱۴/۸٪ و دهیدرو اپی آندروستن دیون با روش رادیوایونواسی با دقت برون آزمون ۱۰/۸٪ و درون آزمون ۷/۴٪ و ویتامین D با روش رادیوایونواسی با کیت بیوسورس با دقت درون آزمون ۵/۲٪ و برون آزمون ۷/۵٪ بررسی شد. سپس تمام بیماران تحت تست دو ساعته تحمل گلوکز با استفاده از ۷۵ گرم گلوکز قرار گرفتند و میزان قند آنان دو ساعت بعد از مصرف گلوکز مجدداً چک شد. میزان مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول مقاومت به انسولین روش HOMA محاسبه شد.

از تمام بیماران در صورت وجود سیکل ماهیانه در وسط سیکل و در غیر اینصورت بعد از ایجاد سیکل توسط پروژسترون در وسط سیکل ماهیانه سونوگرافی تخمدان به عمل آمد و شواهد تخمک گذاری، وجود و یا عدم وجود فولیکول غالب بیشتر از ۱۲ میلی متر بررسی شد. بیماران به سه گروه ۱۷ نفره تقسیم شدند که این تقسیم بندی کاملاً تصادفی و بر اساس روزهای مراجعه بیماران به درمانگاه انجام شد (بیمارانی که اولین بار برای ویزیت در روزهای شنبه - یکشنبه مراجعه کردند در گروه یک،

بیمارانی که روزهای دوشنبه و سه شنبه مراجعه می کردند در گروه دو و بیماران روزهای چهارشنبه و پنجشنبه در گروه سه قرار گرفتند).

گروه یک: بیمارانی که تحت درمان با متفورمین به میزان ۱۰۰۰ میلی گرم در روز (یک عدد قرص ۱۰۰۰ میلی گرمی متفورمین هگزال ساخت شرکت هگزال) به مدت سه ماه قرار گرفتند.

گروه دو: بیمارانی که تحت درمان با داروی کلسیتریول به میزان ۰/۵ میکروگرم در روز (ساخت شرکت زهراوی) به مدت سه ماه قرار گرفتند. دلیل انتخاب این فرم به علت نیمه عمر کوتاه این دارو و همچنین اطمینان از اثرات درمانی برای افرادی بود که به دلیلی کاهش فعالسازی ویتامین D را در بدن دارند.

گروه سوم: بیمارانی که در طول سه ماه، درمان با پلاسبو را به شکل داروی سنتتیک مشابه متفورمین دریافت نمودند. بیماران در طول این مدت در صورت بروز عوارض دارویی مراجعه می کردند. با گذشت سه ماه، تمام بیماران مراجعه نموده و مجدداً تحت بررسی آزمایشگاهی قرار گرفتند. تغییرات وزن، فشار خون و سیکل ماهیانه بیماران در پرسشنامه ای دیگر مجدداً تکمیل شد. سونوگرافی تخمدان ها نیز مجدداً برای بیماران انجام شد و تغییرات به نفع اوولاسیون بررسی گردید.

این طرح به تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی مشهد رسیده و تمام بیماران برای دریافت دارو رضایت آگاهانه داشتند.

بررسی های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام شد. جهت بررسی متغیرهای کمی بین سه گروه از آزمون ANOVA در صورت توزیع نرمال و در صورت توزیع غیر نرمال با کروسکال والیس بررسی شدند. برای بررسی اثرات درمانی در هر گروه جداگانه متغیرهای کمی نرمال با روش تی زوجی و در موارد توزیع غیر نرمال از ویکاسون قبل و بعد از درمان با یکدیگر مقایسه شدند. جهت بررسی متغیرهای کیفی در گروه ها از آزمون chi-square استفاده شد. رابطه بین متغیرها در صورت توزیع نرمال با روش پیرسون و در توزیع غیر نرمال با اسپیرمن بررسی شد. در تمام

محاسبات $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

ادامه ندادند که یک نفر از آنان در گروه پلاسبو و دو نفر در گروه درمان با کلسیتریول بودند.

یافته ها

از ۵۱ بیمار انتخاب شده ۳ نفر (۵/۸۸٪) مطالعه را

جدول ۱- خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی ابتدایی بیماران PCOS مورد مطالعه

انحراف معیار \pm میانگین	خصوصیت
۲۵/۳ \pm ۵/۶	سن (سال)
۲۶/۷ \pm ۵/۲۶	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۶/۳ \pm ۳/۶	طول مدت دیابت (سال)
۱۱۵ \pm ۱۱/۴۸	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۷۱/۴ \pm ۷/۳	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۸۸/۷ \pm ۱۸/۲	قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۹۹/۶ \pm ۳۷/۶	قند دو ساعت بعد از مصرف گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۸/۵ \pm ۲۳/۴	انسولین (میکروواحد در لیتر)
۴/۹۷ \pm ۸/۰۷	شاخص مقاومت به انسولین
۹/۴ \pm ۰/۴	کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)
۳/۹ \pm ۰/۸	فسفر (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۶۷/۱ \pm ۲۸/۸	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)
۹۶/۴ \pm ۲۸/۸	لیپوپروتئین با دانسیته کم (میلی گرم در دسی لیتر)
۴۵/۵ \pm ۱۰/۱	لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۲۲/۶ \pm ۱۰۸/۶	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۴۸/۰ \pm ۲۳/۰	هورمون پاراتورمون (پیکوگرم در میلی لیتر)
۲/۸ \pm ۱/۵	هورمون محرک تیروئید (میکروواحد در لیتر)
۱۱/۹۳ \pm ۵/۶	پرولاکتین (نانوگرم در میلی لیتر)
۹۰/۸ \pm ۴۷/۸	تستوسترون (نانوگرم در دسی لیتر)
۲۸۰۲/۸ \pm ۱۲۴۲/۵	دهیدرواپی آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)
۱/۶ \pm ۱/۱	۱۷ هیدروکسی پروژسترون
۱۹/۳ \pm ۱۳/۶	۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم در میلی لیتر)

هیدروکسی ویتامین D کافی (بیشتر از ۳۰ نانوگرم در میلی) بودند.

بیماران پس از تقسیم تصادفی به سه گروه درمانی (متفورمین، کلسیتریول و پلاسبو) تقسیم شدند و بعد از سه ماه مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه نتایج آزمایشگاهی سه گروه قبل و بعد از درمان در جدول ۲ نشان داده شده است.

۴۳ نفر از بیماران هیرسوتیسم داشتند که در ۲۱ نفر (۴۸/۸۵٪) هیرسوتیسم اسکور کمتر از ۸، ۱۴ نفر (۳۲/۵۵٪) هیرسوتیسم اسکور ۸ تا ۱۲ و ۸ نفر (۱۸/۶٪) هیرسوتیسم شدید با اسکور بیشتر از ۱۲ را داشتند. در اولین سونوگرافی انجام شده ۳۵ بیمار (۷۲/۹٪) بدون شواهد تخمک گذاری و ۱۳ بیمار (۲۷/۱٪) دارای شواهد تخمک گذاری بودند.

در این مطالعه تنها ۱۱ نفر (۲۲/۹٪) دارای سطح ۲۵

جدول ۲- بررسی متغیرهای آزمایشگاهی و فردی بیماران PCOS قبل و بعد از درمان های مداخله ای با ویتامین D و متفورمین

متغیر	درمان با متفورمین		درمان با کلستیریل		درمان با پلاسبو	
	قبل از درمان	بعد از درمان	p	قبل از درمان	بعد از درمان	p
وزن (کیلوگرم)	۷۴/۶±۱۳/۷	۷۲/۹±۱۴/۴	۰/۰۲۷	۶۳/۵±۱۳/۹	۶۳/۰۷±۱۴/۸	۰/۲۳
فشار خون	۱۱۳/۳±۱۲/۹	۱۰۶/۶±۱۴/۹	۰/۰۷۶	۱۱۰±۶/۷	۱۰۹/۲±۱۳/۲	۰/۵۴
سیستولیک (میلی متر جیوه)	۷۲/۶۶±۷/۰۳	۷۰/۶۶±۱۰/۳۲	۰/۳۸	۶۹/۲±۶/۱	۷۱/۵۳±۸/۹۸	۰/۱۵۴
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۹۹/۷±۲۹/۷	۱۰۲/۰۷±۲۵/۵	۰/۵۴	۸۹/۰۸±۱۲/۳	۸۶/۳±۵/۴۳	۰/۱۴
قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۱۸/۷±۶۰/۱	۱۱۴/۰۷±۴۲/۵	۰/۶۸	۹۵/۰۷±۱۳/۸	۹۲/۹۲±۱۸/۸	۰/۷
قند دو ساعت بعد از گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۹/۹±۳۰/۸	۱۴/۲±۱۵/۱۱	۰/۰۴	۱۳/۱±۱۴/۸	۱۳/۶±۱۴/۶	۰/۴۰
انسولین (میکرو واحد در لیتر)	۸/۸۲±۱۲/۸	۴/۲±۶/۹	۰/۰۴	۲/۷±۳/۱۸	۲/۸۳±۲/۹	۰/۳۶
شاخص مقاومت به انسولین	۹/۳±۰/۴۹	۹/۴±۰/۳۹	۰/۴۸	۹/۴۵±۰/۴۸	۹/۵۳±۰/۴۲	۰/۹۵
کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)	۴±۱/۰۳	۳/۸±۰/۴۷	۰/۷۲	۳/۹±۰/۶	۴/۰۸±۰/۶۸	۰/۷۶
فسفر (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۰/۷±۱۹/۹	۱۷۸/۶±۲۰/۱	۰/۲۴	۱۷۱/۰±۲۹/۹	۱۷۳±۳۵/۳	۰/۴۴
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۹۴/۱±۱۹/۴	۱۰۷/۱±۲۷/۶	۰/۰۳	۱۰۱/۱±۲۶/۲	۱۰۷/۳±۲۷/۴	۰/۰۶
لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۴/۵±۸/۴	۴۴/۴±۶/۶	۰/۹۷	۴۶/۲±۵/۹	۴۵/۳±۷/۹	۰/۹۲
لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۳/۵±۱۶۵	۱۴۳/۲±۱۱۲	۰/۱۶	۸۸/۵±۳۸/۳	۹۹/۷±۴۸/۲	۰/۹۹
تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۳۸/۳±۱۸/۵۸	۶۴/۲±۲۳/۵	۰/۰۱	۳۱/۴±۲۲/۸	۴۵/۴±۲۱/۹	۰/۰۰۹
هورمون پاراتورمون (بیکوگرم در میلی لیتر)	۸۸/۲±۴۸/۱	۱۰۷/۱±۶۰/۲	۰/۲۷	۱۰۶/۶±۳۱/۷	۸۸±۴۳/۷	۰/۵۱
تستوسترون (نانوگرم در دسی لیتر)	۲۶۴۳/۷±۱۵۳۰/۸	۲۸۱۶/۲±۱۶۸۴/۱	۰/۴	۲۶۴۵±۱۰۷۱/۲	۳۱۶۸/۶±۱۶۴۲/۱	۰/۹۸
آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)	۲۸/۲±۱۳/۵	۲۶/۷±۱۰/۶۹	۰/۴۸	۲۰/۱۹±۱۶/۲	۱۹/۹±۱۶/۵	۰/۰۶
۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم در میلی لیتر)						

در سایر گروه های درمانی مشاهده نشد. برای مقایسه پاسخ درمانی در جهت بهبود اوولاسیون (اندازه فولیکول غالب) متعاقب درمان مداخله ای از آزمون Crosstab استفاده شد که نتایج آن در جدول ۳ نشان داده شده است.

درمان با متفورمین سبب کاهش معنی داری در سطح انسولین و میزان مقاومت به انسولین ($p=0/04$) شد که این اثرات متابولیک در سایر گروه های درمانی مشاهده نشد. درمان با کلسیتریول سبب بهبود میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و کاهش معنی داری در میزان هورمون پاراتورمون ($p=0/009$) شد که این اثر

جدول ۳- مقایسه بین پاسخ درمانی تخمک گذاری متعاقب درمان مداخله ای با ویتامین D و متفورمین

P	پاسخ درمانی		
	گروه دریافت کننده متفورمین (۱۷ نفر)	گروه دریافت کننده کلسیتریول (۱۵ نفر)	گروه دریافت کننده پلاسبو (۱۶ نفر)
۰/۲	ندارد	۱۱ نفر (۷۳/۳٪)	۱۱ نفر (۶۴/۷٪)
	دارد	۲ نفر (۱۱/۸٪)	۵ نفر (۳۵/۵٪)
۰/۰۲	ندارد	۱۳ نفر (۷۶/۴٪)	۹ نفر (۵۶/۲٪)
	دارد	۴ نفر (۲۳/۶٪)	۷ نفر (۴۳/۷٪)

D کافی داشتند که با نتیجه سایر مطالعات انجام شده در این زمینه همخوانی دارد. در مطالعه وهر و همکاران (۱۲) هیپوویتامینوز D در ۷۲/۸٪ از بیماران مورد مطالعه مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. در برخی مطالعات انجام شده، کمبود ویتامین D در بیماران چاق دچار PCOS بیشتر از بیماران با وزن نرمال بود که این مطالعات رابطه معکوس معنی داری را بین سطح ویتامین D با شاخص توده بدنی نشان می دهد و به نظر می رسد رابطه معکوس بین ویتامین D و چاقی دو طرفه باشد. از طرفی چاقی سبب کاهش سطح جریان ویتامین D با به دام انداختن این ویتامین در بافت های چربی می شود (۱۳) و از طرف دیگر به نظر می رسد افراد چاق به علت عدم فعالیت فیزیکی مناسب، بهره وری کامل از نور آفتاب که به عنوان جزء اصلی در سنتز ویتامین D است را کمتر دارند (۱۴) که این مسئله عدم تماس با آفتاب به نظر حتی در بیماران PCOS همراه با هیرسوتیسم های شدید به علت شرم از حضور در جامعه بیشتر می شود. در مطالعه حاضر رابطه بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با شاخص توده بدنی معنی دار نبود ($p=0/94$) و بیماران تحت درمان با کلسیتریول بعد از گذشت سه ماه تغییر معنی داری را در وزن و شاخص توده بدنی نشان ندادند.

در مطالعات متعدد تأثیر کمبود ویتامین D در ایجاد مقاومت به انسولین، تحمل مختل قند و پیشرفت دیابت

همانطور که از نتایج جدول مشخص است درمان با کلسیتریول به میزان بسیار معنی داری ($p=0/02$) باعث بهبود اوولاسیون در بیماران شد. در هر گروه شواهد اوولاسیون با سونوگرافی بعد از درمان مداخله ای با خود بیماران قبل از درمان مقایسه شد. در گروه مداخله درمانی با متفورمین و پلاسبو، این تغییرات معنی دار نبود ($p=0/42$, $p=0/67$) ولی درمان با کلسیتریول به طور معنی داری سبب بهبود تخمک گذاری پس از درمان شد ($p=0/003$) و حتی ۲ نفر (۱۳،۳۳٪) از بیماران نابارور تحت درمان با کلسیتریول بعد از ۲ تا ۳ ماه از قطع درمان با کلسیتریول حاملگی طبیعی را تجربه کردند که این اثر در درمان با متفورمین و پلاسبو مشاهده نشد.

در بررسی رابطه های عددی بین متغیرهای آزمایشگاهی رابطه معنی دار معکوسی بین سطح ویتامین D سرمی و میزان دهیدروابی آندروستن دیون ($r=-0/37$, $p=0/01$) مشاهده شد. بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و سایر متغیرهای آزمایشگاهی و همچنین وزن و فشار خون رابطه معنی داری مشاهده نشد.

بحث

در این مطالعه کمبود ویتامین D در بیماران PCOS بسیار شایع بود. تنها ۲۲/۹٪ از بیماران سطح ویتامین

مورد بررسی قرار گرفته است. به نظر می‌رسد ویتامین D نقش مهمی در ترشح انسولین از سلول‌های β پانکراس و همچنین حساسیت به انسولین با تحریک رسپتورهای انسولینی داشته باشد. در برخی مطالعات انجام شده بر روی بیماران PCOS رابطه معکوسی بین سطوح ویتامین D و مقاومت به انسولین مشاهده شده است (۱۵) که شاید قسمتی از این رابطه به علت همزمانی وجود چاقی در این بیماران باشد.

نقش ویتامین D در تنظیم سیستم ایمنی مهم است و کمبود ویتامین D با پاسخ‌های التهابی بیشتری همراه بوده که آن نیز می‌تواند علتی برای افزایش مقاومت به انسولین باشد. در مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین سطح ویتامین D با میزان انسولین و همچنین میزان مقاومت به انسولین مشاهده نشد. گرچه پس از دریافت کلسیتریول سطح انسولین و شاخص مقاومت به انسولین کاهش یافت ولی این میزان تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود و این در حالی بود که کاهش سطح انسولین و مقاومت به انسولین در گروه دریافت‌کننده متفورمین بعد از درمان کاملاً محسوس بود.

در بسیاری از مطالعات انجام شده به رابطه بین کمبود ویتامین D و ایجاد دیابت و همچنین سندروم متابولیک اشاره شده است و حتی در برخی از مطالعات مشخص شده است که استفاده از ترکیبات ویتامین D سبب بهبود اجزای سندروم متابولیک در بیماران می‌شود. در مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین سطح ویتامین D با قند ناشتا ($p=0/14$) و قند دو ساعت بعد از دریافت گلوکز ($p=0/88$) مشاهده نشد و حتی درمان با ترکیبات ویتامین D مختصراً باعث افزایش قند ناشتا و قند دو ساعت بعد از گلوکز شد که این تغییر معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد علت تفاوت مطالعه حاضر در تغییرات متابولیک پس از دریافت ویتامین D، تفاوت‌های نژادی و تأثیر آن در پلی‌مورفیسم‌های گیرنده ویتامین D باشد. همچنین تفاوت در نوع ترکیب ویتامین D، مقدار مصرف آن و طول مدت مصرف دارو نیز در این امر مؤثر است. ولی باید در نظر داشت که در مورد اثرات درمانی ویتامین D در جهت بهبود شاخص‌های متابولیک در سایر مطالعات انجام شده نیز تناقض

وجود دارد و هنوز در این مورد اتفاق نظر نیست (۱۷،۱۶).

از نتایج مهم این مطالعه اثر ویتامین D در بهبود تخمک‌گذاری پس از دریافت کلسیتریول در بیماران مبتلا به PCOS بود. بعد از درمان مداخله‌ای با کلسیتریول درصد بالایی از بیمارانی که قبل از درمان شواهد تخمک‌گذاری را در سونوگرافی نداشتند بعد از درمان این شواهد را نشان دادند و حتی دو بیمار حاملگی طبیعی را تجربه کردند. در مطالعات متعدد به نقش کلسیم در فعالیت اووسیت‌ها و تکامل فولیکول‌ها اشاره شده است (۱۹،۱۸). حتی در مطالعه‌ای مشخص شده است که اضافه کردن یون کلسیم به داخل محیط کشت باعث اصلاح توقف رشد تخمک در مرحله میوز ناشی از کاهش داخل سلولی کلسیم می‌شود (۲۰). همچنین به نظر می‌رسد که ویتامین D خاصیت آپوپتوزیس^۳ را تشدید کند و کمبود این ویتامین منجر به کاهش میزان آپوپتوزیس و افزایش فاکتورهای ضد آپوپتوزیس گردد که شاید این خود عاملی برای ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک و اختلال در فولیکول‌ژنر نرمال تخمدانی باشد (۲۱). گرچه در مطالعه حاضر سطح کلسیم در تمام بیماران نرمال گزارش شد ولی ممکن است اندازه‌گیری کلسیم سرمی نشانه خوبی برای تخمین میزان داخل سلولی کلسیم نباشد. به علاوه میزان کمبود ویتامین D در مطالعه حاضر بسیار بارز بود که شاید خود این کمبود بطور مستقل از کلسیم باعث اختلال در تخمک‌گذاری و تکامل طبیعی فولیکول‌های تخمدانی گردد. تأثیر ترکیبات ویتامین D در دو مطالعه دیگر نیز در بهبود تخمک‌گذاری در بیماران PCOS گزارش شده است (۱۸، ۱۹).

از دیگر نتایج مهم این مطالعه وجود یک رابطه معکوس معنی‌دار بین سطح ویتامین D و میزان میزان دهیدرواپی‌آندروستن دیون بود. قسمتی از این ارتباط به علت نقش ویتامین D در مقاومت به انسولین و دخالت مقاومت به انسولین در افزایش سطوح آندروژن‌ها باشد که در مطالعه حاضر رابطه معنی‌داری بین سطح ویتامین D و مقاومت به انسولین مشاهده نشد. در نتیجه احتمالاً

³ Apoptosis

ویتامین D در بهبود تخمک گذاری، دسترسی آسان و مقرون به صرفه این دارو، احتمالاً استفاده مکمل این دارو با سایر داروهای پیشنهادی برای سندروم تخمدان پلی کیستیک مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد، بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که بودجه این طرح تحقیقاتی را تصویب کردند کمال تشکر را داریم.

این رابطه یک رابطه مستقل از تأثیر بر مقاومت به انسولین است. به نظر می رسد ویتامین D بتواند باعث تحریک آروماتاز شده که در نتیجه باعث تبدیل تستوسترون به استروژن در سلول های گرانولوزا می شود و این امر منجر به ایجاد تعادل در سطوح آندروژنی و استروژنی در بیماران مبتلا به PCOS می شود (۲۲). گرچه وجود این رابطه معکوس بین ویتامین D و میزان دهیدرواپی آندروستن دیون در یک مطالعه دیگر نیز اشاره شده است و ما تا حد امکان در جستجو ها نتوانستیم علت این رابطه را پیدا کنیم.

نتیجه گیری

با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در کشور ما که در مطالعات متعددی به آن اشاره شده و نقش احتمالی

منابع

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2745-9. PMID: 15181052
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. PMID: 14688154
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1223-36. PMID: 15788499
4. McCarty MF. Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians. *Med Hypotheses.* 2009; 72(6):647-51. PMID: 19217213
5. Gannage-Yared MH, Chedid R, Khalife S, Azzi E, Zoghbi F, Halaby G. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(6):965-8. PMID: 19289535
6. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan; 85(1):54-9. PMID: 17209177
7. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007 Apr; 30(4):980-6. PMID: 17277040
8. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 2006;114(10):577-83. PMID: 17177140
9. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009 Sep;92(3):1053-8. PMID: 18930208
10. Velazquez EM, et al: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43(5):647-654. PMID: 8177055
11. Lord JM, et al: Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003053. PMID: 12917943
12. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009 Oct;161(4):575-82. PMID: 19628650
13. Wortsman J., Matsuoka LY, Chen TC, LU Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000;72:690-93. PMID: 10966885
14. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in grass obesity. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1981;34:2359-63. PMID: 7304477
15. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1208-14. PMID: 19230880

16. Major GC, Alarie F, Dore J, Phouttama S, Tremblay A. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan; 85(1):54-9.PMID: 17209177
17. ai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition.* 2008 Oct;24(10):950-6. PMID: 18653316
18. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids.* 1999 Jun;64(6):430-5.PMID: 10433180
19. Rashidi B, Haghollahi F, Tehranian N, Shariat M, Zayerii F, Bagheri M, et al. Therapeutic effects of vitamin D and calcium in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Fertility and Infertility.* 2006;7(3):225-33
20. Racowsky C. The releasing action of calcium upon cyclic AMP-dependent meiotic arrest in hamster oocytes. *J Exp Zool.* 1986 Aug;239(2):263-75.PMID: 2427641
21. Das M, Djahanbakhch O, Hacıhanefioglu B, Saridogan E, Ikram M, Ghali L, et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):881-7.PMID: 18073308
22. Lou YR, Murtola T, Tuohimaa P. Regulation of aromatase and 5alpha-reductase by 25-hydroxyvitamin D(3), 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3), dexamethasone and progesterone in prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Feb;94(1-3):151-7.PMID: 15862960