

مقایسه میزان تخمک گذاری در زنان نابارور مقاوم به انسولین و حساس به انسولین

E-mail: A_torabizadeh@yahoo.com

دکتر عالیہ ترابی زاده: دانشیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد: نویسنده رابط
دکتر رباب ابوترابی: استادیار گروه داخلی غدد دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر راشین مدی: دستیار زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۸۲/۱۰/۱۳ بازنگری نهایی: ۸۳/۹/۲۴ پذیرش: ۸۳/۹/۲۵

چکیده

زمینه و اهداف: هدف از مطالعه حاضر مقایسه میزان تخمک گذاری در زنان نابارور مقاوم به انسولین با افراد حساس به انسولین بود که به صورت آینده نگر در سال های ۸۰-۱۳۷۹ در مرکز ناباروری متصربه مشهد انجام شد. هدف بهبود میزان باروری در زنان نابارور بود.

روش بررسی: مطالعه بر روی ۶۰ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری متصربه مشهد به مدت یک سال انجام شد. اطلاعات لازم از طریق شرح حال، معاینه و آزمایش های پاراکلینیک به دست آمد و در پرسشنامه درج شد. بیماران براساس نسبت قندخون ناشتابه انسولین ناشتابه دو گروه مقاوم به انسولین و حساس به انسولین تقسیم شدند. این دو گروه از نظر سن، سن قاعدگی، سن ازدواج و طول مدت ناباروری مقایسه شدند که تفاوت آماری ملاحظه نشد. این افراد هیچ سابقه ای از بیماریهای طبی و جراحی نداشتند.

یافته ها: الیگومنوره در گروه مقاوم به انسولین ۸۰ درصد و در گروه شاهد ۲۶۷ درصد بود. از نظر آماری اختلاف بین الگوی قاعدگی دو گروه معنی دار بود ($p < 0/01$) فقدان تخمک گذاری با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی در ۸۰ درصد بیماران گروه مطالعه و در ۳۳٪ گروه شاهد دیده شد که تفاوت آماری معنی داری بود ($p < 0/01$). چاقی با معیار > 27 شاخص توده بدن (BMI) در گروه مقاوم به انسولین ۸۰ درصد و در گروه شاهد ۵۵/۴ درصد بود. اختلاف زیاد بود ولی تفاوت آماری بین دو گروه دیده نشد. چاقی با معیار نسبت دور کمر به دور باسن (W.H.R) بین دو گروه اختلاف معنی دار نشان داد و در گروه مقاوم به انسولین بیشتر بود. پرمویی در گروه مقاوم به انسولین ۶/۵ برابر بیشتر از گروه شاهد بود ($p < 0/01$).

بیماران گروه مطالعه، انسولین ناشتابی بیشتری از گروه شاهد نشان دادند ($13/25 \mu\text{u/ml}$ و $27/06 \mu\text{u/ml}$). این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار بود. نسبت LH/FSH نیز در گروه مطالعه نسبت به گروه شاهد بیشتر بود و در ۸۰ درصد این گروه نسبت LH/FSH بالای ۳ بود، در حالی که در گروه شاهد صفر درصد این نسبت را داشتند. بنابراین دو گروه اختلاف آماری معنی دار نشان دادند. قندخون ناشتابه و پروژسترون سرم در دو گروه اندازه گیری شد که مشابه بود و اختلاف آماری وجود نداشت.

نتیجه گیری: کلیه زنان ناباروری که دچار علائم الیگومنوره، چاقی آندروید یا پرمویی غیرطبیعی باشند، لازم است از نظر مقاومت به انسولین بررسی شوند. در صورت مثبت بودن آزمون تحمل گلوکز به صورت سریال انجام شود. زیرا این افراد نسبت به جمعیت عمومی بیشتر در معرض دیابت و بیماری های قلبی عروقی قرار می گیرند. به علاوه در سیر درمان ناباروری بهتر است علاوه بر کاهش وزن و ورزش درمانهای ضدانسولینی نیز به درمان های تحریک تخمک گذاری اضافه شود.

کلیدواژه ها: مقاومت به انسولین، عدم تخمک گذاری، پرمویی، چاقی

مقدمه

تحقیقات کافی در زمینه رابطه مقاومت به انسولین و ناباروری درکشور ما این موضوع را جهت تحقیق انتخاب کردیم. هدف ما بهبود نتیجه درمان های کمک باروری (ART) و افزایش میزان حاملگی بود.

مواد و روش ها

این پژوهش به روش آینده نگر از طریق معاینه و پیگیری بیماران مراجعه کننده به مرکز ناباروری متصربه در سال های ۱۳۷۹-۱۳۸۰ انجام شد. نوع مطالعه توصیفی - تحلیلی است. بیماران نازا

اولین بار در ۱۹۲۱ ارتباط میان عدم تحمل گلوکز و هیپرآندروژنیسم را تی یرز مطرح کرد. در حال حاضر ارتباط میان افزایش انسولین خون و عدم تخمک گذاری و هیپرآندروژنیسم در تمام گروههای نژادی شناخته شده است (۱). اخیراً همراهی این دو عارضه مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. تشخیص و درمان مقاومت به انسولین منجر به بهبود روشهای کمک باروری و موجب افزایش میزان حاملگی شده است از طرفی درمان مقاومت به انسولین جهت پیشگیری از پیامدهای قلبی - عروقی ثانویه به ازدیاد انسولین مطرح است. با توجه به فقدان

بودند که تفاوت آماری با $P < 0.01$ معنی دار بود (نمودار ۱). وزن بیماران براساس شاخص توده بدن (BMI) اندازه گیری شد. در گروه مقاوم به انسولین ۸۰ درصد و در گروه شاهد ۵۵/۴٪ بیماران چاق بودند. اگر چه اختلاف وزن بین دو گروه زیاد بود، اختلاف آماری معنی دار نبود (نمودار ۲) با اندازه گیری نسبت دور کمر به دور باسن (W.H.R) بیماران مقاوم به انسولین ۳۳ درصد چاقی تنه ای نشان دادند، یعنی $WHR > 0.85$ داشتند ولی گروه شاهد ۲۶٪ چاقی تنه ای داشتند که با $p > 0.05$ تفاوت بین دو گروه معنی دار بود (نمودار ۳). با نمره بندی پرمویی ۷۳/۲ درصد بیماران گروه مقاوم به انسولین درجه پرمویی بیش از ۸ داشتند و ۲۷ درصد افراد گروه شاهد پرمویی را بیشتر از ۸ نشان دادند که تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.01$).

متوسط FBS^۲ در بیماران مقاوم به انسولین ۸۷/۵ mg/dl در بیماران شاهد ۹۱/۶۳ mg/dl بود که از نظر آماری بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت.

متوسط میزان انسولین ناشتا در گروه مقاوم به انسولین ۲۷/۰۵ $\mu\text{iu/ml}$ و در بیماران شاهد ۱۳/۲۵ $\mu\text{iu/ml}$ بود که اختلاف آماری معنی دار بود.

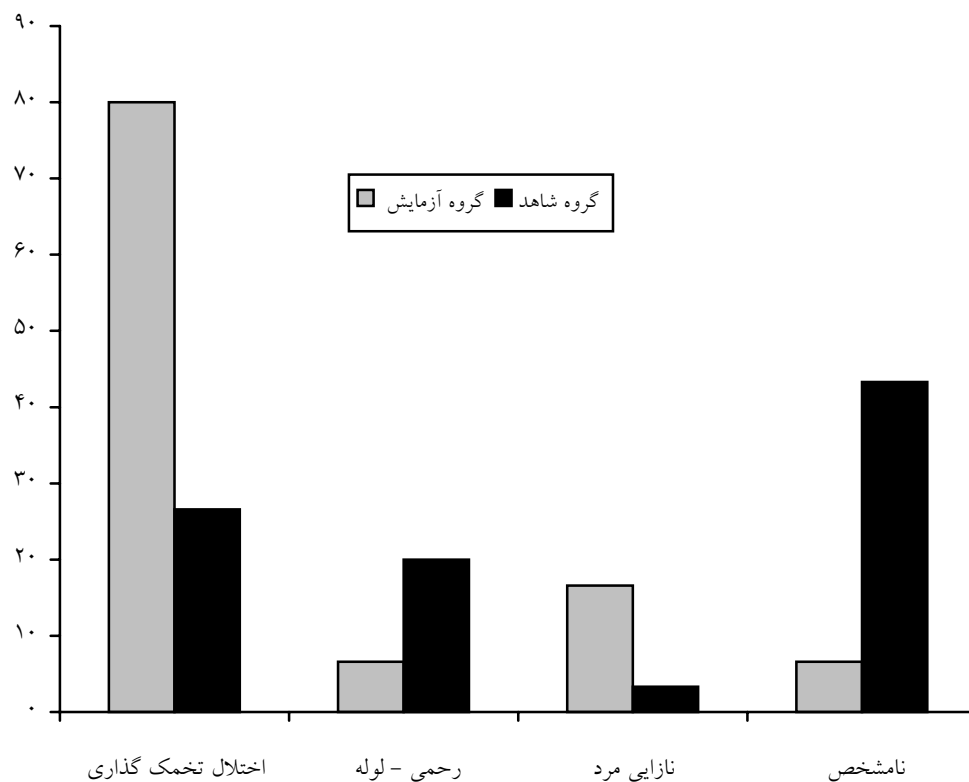
در صورت کامل بودن آزمایش های مورد نیاز و امکان تکمیل پرسشنامه وارد مطالعه شدند. بیمارانی که شاخص های ورود به مطالعه را داشتند از نظر مقاومت به انسولین مورد آزمایش قرار گرفتند. در صورتی که نسبت قندخون ناشتا به انسولین ناشتا کمتر از ۴/۵ بود در گروه آزمایش (مقاوم به انسولین) و در غیر این صورت در گروه شاهد قرار گرفتند. اطلاعات از هر بیمار اخذ و در پرسشنامه وارد شد. تعداد بیماران در هر گروه ۳۰ نفر بود.

یافته ها

بیماران در گروه مقاوم به انسولین و گروه شاهد از نظر سن، سن قاعدگی، سن ازدواج و مدت نازایی مورد مقایسه قرار گرفتند که در موارد فوق از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت.

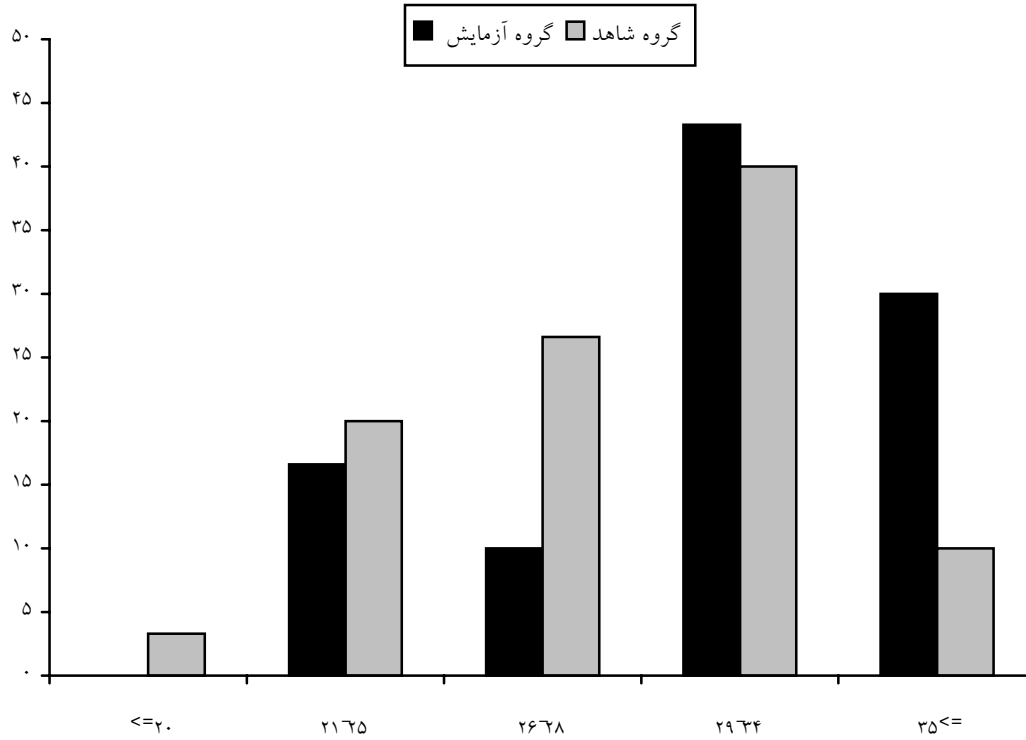
در این بررسی ۷۳/۳ درصد افراد گروه مقاوم به انسولین اختلال قاعدگی بصورت اولیگومنوره نشان دادند. در مقایسه بیماران گروه شاهد ۲۶/۷ درصد دروه های قاعدگی نامنظم و از نوع اولیگومنوره داشتند. از نظر آماری اختلاف بین الگوی قاعدگی در دو گروه معنی دار بود ($P < 0.01$).

با توجه به علائم بالینی و آزمایشگاهی در مجموع بیماران گروه مقاوم به انسولین ۲۴ نفر (۸۰٪) عدم تخمک گذاری را نشان دادند و در گروه شاهد ۸ نفر (۲۳٪) دچار فقدان تخمک گذاری

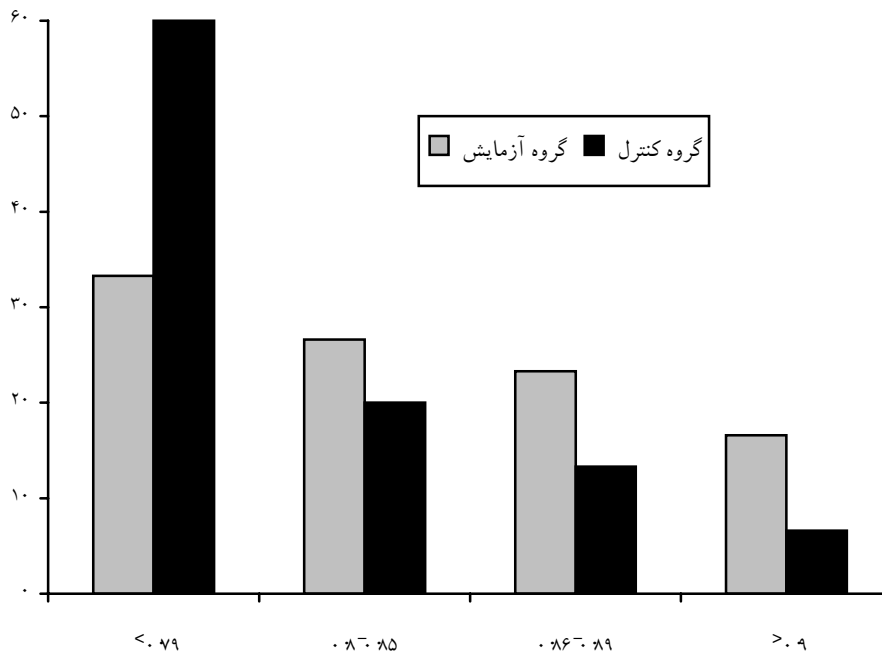


نمودار ۱: توزیع بیماران گروه مقاوم به انسولین و بیماران با عدم مقاومت به انسولین براساس علت نازایی در مرکز ناباروری مستصربه طی سال های ۸۰-۱۳۷۹

1. Body mass Index
2. Waist/hip ratio
3. Fasting blood suger



نمودار ۲: توزیع بیماران گروه مقاوم به انسولین و بیماران با عدم مقاومت به انسولین بر اساس BMI در مرکز ناباروری متصربه سال های ۷۹-۸۰



نمودار ۳: توزیع بیماران گروه مقاوم به انسولین و بیماران با عدم مقاومت به انسولین بر اساس WHR (نسبت دور کمر به دور باسن) در گروه ناباروری متصربه طی سال های ۷۹-۸۰

نسبت LH به FSH در گروه مقاوم به انسولین $2/78(2/5-3/15)$ و در بیماران با عدم مقاومت به انسولین $1/48(2-1/1)$ بود. از بیماران مقاوم به انسولین ۸۰ درصد LH به FSH بالای ۳ داشته اند و در گروه شاهد صفر درصد این نسبت را داشته اند. بنابراین دو گروه تفاوت معنی دار نشان دادند ($p < 0/01$). میزان متوسط پروژسترون در گروه مقاوم به انسولین $2/19 \text{ ng/ml}$ و در گروه شاهد 41 ng/ml بود. اگر چه اختلاف قابل توجه بود ولی معنی دار نبود ($P=0/2$).

بحث

مقاومت به انسولین عبارت است از پاسخ کاهش یافته گلوکز به مقدار مشخص انسولین چنانچه نسبت قندخون ناشتا به انسولین ناشتا کمتر از $4/5$ باشد شخص مقاوم به انسولین گفته می شود.

رابطه میان افزایش مقاومت به انسولین و فقدان تخمک گذاری را در ۱۹۸۰ بر جهان مطرح کرد ارتباط این دو عارضه و هیپراندرورژنی در نژادهای مختلف تأیید شده است (۱). معتقدند که هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین کلید اصلی فقدان تخمک گذاری، ناباروری و سقط های زودرس در بیماران نابارور مبتلا به تخمدان های پلی کیستیک است (۲).

در این افراد مقادیر بالای آندروژن از تخمدان ساخته می شود. به هم خوردن تنظیم سیتوکروم $P450C17$ که آنزیم تولیدکننده آندروژن در آدرنال و تخمدان می باشد می تواند زمینه ساز افزایش آندروژنها باشد. همچنین سرین فسفریلاسیون درزنجیره بتای انسولین و همزمان در آنزیم $P450C17$ تخمدان و آدرنال می تواند همراهی افزایش آندروژن ها و ازدیاد انسولین را توجیه کند (۳).

تشخیص عدم تخمک گذاری در بیماران مبتلا به الیگومنوره نیاز به اثبات آزمایشگاهی ندارد. با وجود، این برخی از روشهای کمک کننده مانند دمای پایه بدن، سنجش پروژسترون سرم، بررسی سونوگرافی تخمدانها در اواسط چرخه قاعدگی جهت اندازه گیری فولیکولها، نسبت LH به FSH، اندازه گیری LH وسط چرخه و بررسی ترشحات سرویکس انجام می شود (۴).

در مطالعه ما ۸۰ درصد بیماران گروه مقاوم به انسولین با در نظر گرفتن ملاکهای فوق فقدان تخمک گذاری داشتند، در حالی که در گروه شاهد ۲۳ درصد فاقد تخمک گذاری بودند. با استفاده از آزمون های آماری اختلاف بین دو گروه معنی دار بود. بیماران از نظر الگوی قاعدگی نیز مقایسه شدند. $73/3$ درصد از افراد گروه مقاوم به انسولین دچار تاخیر در فواصل قاعدگی یا الیگومنوره بودند. در گروه شاهد $26/6$ درصد این عارضه را نشان دادند که از نظر آماری معنی دار بود.

مطالعات مختلف نشان می دهد که چاقی به خصوص در ناحیه بالاتنه و شکم (چاقی آندروید) می تواند منجر به ازدیاد انسولین، افزایش آندروژن ها، کاهش گلبولین های متصل شونده به هورمون های جنسی (SHBG)، کاهش هورمون رشد، افزایش سطح لپتین و اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس گردد که نهایتاً عدم تخمک گذاری را سبب خواهد شد (۵و ۶).

چاقی معمولاً بر اساس شاخص توده بدن (BMI) و نسبت دور کمر به دور باسن یا WHR سنجیده می شود. اخیراً اندازه گیری محیط دورگردن به عنوان عامل پیشگویی مفید در تشخیص بالینی بیماران مبتلا به فقدان تخمک گذاری مطرح شده است (۷).

زنان چاق مبتلا به اختلالات تخمک گذاری در ۱۵ تا ۲۵ درصد موارد دچار نقص تحمل گلوکز یا دیابت واضح در آینده خواهند شد. به علاوه، سن بروز دیابت نوع دو نیز نسبت به جمعیت عمومی در این افراد پائین تر است و عوارضی مانند پر فشاری خون و حوادث قلبی - عروقی در بین آنها شیوع بیشتری دارد (۸).

ما وزن بیماران را بر اساس BMI اندازه گیری کردیم و در صورتی که مساوی یا بیشتر از ۲۷ بود چاق محسوب کردیم. بر این اساس ۸۰ درصد گروه مقاوم به انسولین در مقابل $55/4$ درصد گروه شاهد دچار چاقی بودند. اگر چه اختلاف وزن بین دو گروه بر این اساس زیاد بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی دار مشاهده نشد. مطالعات مختلف شیوع چاقی را بر اساس BMI بین ۶۰-۱۳ درصد ذکر کرده اند. بر اساس معیار WHR هرگاه نسبت دور کمر به دور باسن بیشتر از ۸۵ باشد بیمار دچار چاقی تنه ای است. بر این اساس بیماران مادرگروه مقاوم به انسولین ۳۳ درصد چاقی تنه ای داشته اند و گروه شاهد ۲۶ درصد که با $p=0/05$ تفاوت آماری معنی دار بود.

پرمویی نیز در ۷۰ درصد بیماران فاقد تخمک گذاری دیده می شود و ۷۰ درصد بیماران مبتلا به پرمویی افزایش آندروژن های خون نشان می دهند. اندازه گیری پرمویی طبق جدول فریمون انجام می شود و هرگاه شخص در نقاط مختلف بدن دچار پرمویی از نوع مردانه بوده و میزان آن مجموعاً از ۸ بیشتر باشد هیرسوت تلقی می شود.

در بیماران مورد مطالعه ما شیوع پرمویی در گروه مقاوم به انسولین $73/2$ درصد و در گروه شاهد ۱۷ درصد بود. تفاوت آماری بین دو گروه از نظر وجود پرمویی معنی دار بود ($p=0/01$).

میزان انسولین ناشتا در ۷۰ درصد بیماران فاقد تخمک گذاری بالاست و افزایش آن مقدم بر افزایش آندروژن های خونی است و تنها درمان با داروهای ضدانسولینی می تواند موجب اصلاح آن شود (۹). هایپرانسولینمی تداخل اثر قابل ملاحظه ای بر توقف رشد فولیکول های نارس داخل تخمدان دارد. پس از آترزی این فولیکول ها بافت تکاکه مولد آندروژن است، باقی می ماند (۱۰). در بیماران تحت مطالعه ما شیوع هایپرانسولینمی (بالای ۲۰) در $76/6$ درصد بیماران گروه آزمایش مشاهده شد. متوسط میزان انسولین ناشتا در گروه مقاوم به انسولین $27/05 \text{ mIU/MI}$ و در بیماران دچار عدم مقاومت به انسولین $13/25 \text{ mIU/MI}$ بوده است که از نظر آمار معنی دار بود.

بهترین درمان مقاومت به انسولین ورزش است. ورزش کردن حتی بدون کاهش وزن باعث بهبود می شود. قدم بعدی کاهش

تخمک گذاری مقاوم هستند و تخمدان های پلی کیستیک دارند درمان جراحی شامل کوتر کردن سطح تخمدان ها در ۵-۸ نقطه به مدت ۵-۸ ثانیه وبا قدرت ۳۰-۴۰ وات توصیه می شود که در ۹۰ درصد موارد منجر به تخمک گذاری می شود.(۹-۳).

نتیجه گیری

پیشنهاد می شود کلیه زنان نابارور که علام بالینی الیگومنوره ، چاقی به خصوص از نوع آندروید و پرمویی غیرطبیعی دارند، از نظر مقاومت به انسولین تحت آزمایش قرار گیرند. اگر ثابت شود که مقاوم به انسولین هستند، بهتر است آزمون تحمل گلوکز هر ۶ ماه یک بار در این افراد و افراد خانواده آنها انجام شود. زیرا ۲۰ درصد این افراد در آینده دچار دیابت خواهند شد (۴). به علاوه، در جهت درمان ناباروری این افراد لازم است علاوه بر کاهش وزن و ورزش درمان های ضدانسولین به درمان های تحریک گذاری اضافه شود.

وزن است که میزان انسولین و آندروژن ها را کاهش و IGFBP را افزایش می دهد. بهتراست کاهش وزن حداقل ۵ درصد وزن اولیه باشد و BMI به کمتر از ۲۷ برسد (۹). با کاهش ۱۰ کیلوگرم وزن ۳۵ درصد میزان تستوسترون کاهش می یابد(۴).

در صورت درمان با داروهای محرک تخمک گذاری بهتراست متفورمین هم به رژیم درمانی اضافه شود که ۹۰ درصد منجر به تخمک گذاری می شود (۸) و در کاهش سقط های زودرس نیز مؤثر است(۴).

متفورمین ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز و تروگلیتازون ۴۰۰ میلی گرم روزانه باعث کاهش LH و تستوسترون می شوند و SHBG را افزایش می دهند. مصرف این دو دارو همراه با کاهش وزن در عرض ۳ ماه باعث تخمک گذاری منظم می شود (۱۱-۱۲).

سایر درمانها در کسانی که تمایل به باروری ندارند شامل قرص های ضدبارداری ، آگونیست های GnRH ، مدروکسی پروژسترون ، گلوکوکورتیکوئیدها، اسپرینولاکتون و سپیروترون استات هستند. در افراد مقاوم به انسولین که به درمان های تحریک

References

1. Speroff . L. clinical gynecology endocrinology and infertility . 6th ed . philadelphia . Williams & Wilkins , 1999. PP: 487-523.
2. Wang HS,Wang TH.Polycystic ovarian syndrome (PCOS),insulin resistance and insulin-like growth factors(IGFS)/IGF-binding proteins(IGFBPs). Chang Gung Med J.2003 Aug; 26(8): 540-53
3. Moller-DE, Filer – Js .Insulin resistance – mechanisms, syndromes and implications. N-Engl-J-Med 1991; 938-48.
4. Berek –J , Ely- A, paula-H.Novak s gynecology . 13th ed. Philadelphia .Williams & Wilkins .1996: 2002.
5. Diamanti-Kandarakis E,Bergiele A.The influence of obesity on hyperandrogenism and infertlity in the female.Obes Rev .2001 Nov;2(4):231-8.
6. Pasquali R,Pelusi C,Genghini S,Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women.Hum Reprod Update.2003 Jul-Aug; 9(4): 359-72.
7. Dixon JB, O Brien PE .Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women:changes with weight loss. Clin Endocrinol(oxf). 2002 Dec; 57(6): 769-78.
8. Cheang KI, Nestler JE.Should insulin-sensitizing drugs be used in the treatment of polycystic ovary syndrome? Reprod Biomed Online .2004 Apr; 8(4):440-7.
9. Dale-po . Tanbo – T.Haug – E . Abgholm – T . The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation induction with low dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. Hum-Repord 1998 Mar; 13(3): 567-70.
10. Nagaman:M. Decreased insulin like growth factor binding protein –3 levels in women with hyperthecosis of the ovary . Assik Reprod-technol-Androl. 1993; 4: 93-7.
11. Elkinde KE, Mcwilliams RB. Pregnancy after treatment with the insulin sensitizing agent troglitazone in an obese woman with the hyperandrogenic syndrome . Fertil-steril .1999 May; 71(5): 943-7.
12. Hasegawa I , Murakawa H, Suzuki M, Yamaomta Y. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance – related polycytic ovary syndrome Fertil-steril 1999 Feb; 7(2): 327-7.
13. Kirschner MA. Samojlik E, Szmaj E. Szmaj – E. Androgen- Estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity . J. Clin . Endocrinol. Metab 1990; 706:473.