مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره دوازدهم، شمارهٔ ۴، مهر- آبان ۱۳۸۹، صفحه ۱۳-۷

# مقایسه فلوتامید و مت فورمین در زنان دارای اضافه وزن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت رژیم غذائی کم کالری

صدیقه اسماعیل زاده(MD)[*1]، لیلا قربانی(MD)[2]، مجید شربتداران (MD)[3]، علی بیژنی (MD)[4]، پروین سجادی (MSc)[5]

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل
۴- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۵- گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

**دریافت: ۸۹/۳/۹ ، اصلاح: ۸۹/۵/۳، پذیرش: ۸۹/۵/۱۳**

## خلاصه

**سابقه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک از شایعترین اختلالات غدد درون ریز است که در افراد مبتلا، خطر ابتلا به دیابت، آترواسکلروز و بیماری های قلبی - عروقی بالا می باشد. تابلوهای بالینی شایع در سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاومت به انسولین، هیپرآندروژنیسم، عدم تخمک گذاری و متعاقباً ناباروری است. از آنجائیکه چاقی شایعترین دلیل مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم می باشد. این مطالعه به منظور بررسی اثر کاهش وزن و اثر دو داروی متفورمین و فلوتامید بر شاخصهای مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم و لیپیدهای سرم در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شده است.

**مواد و روشها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور بر روی ۴۰ خانم مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. پس از مشاوره اولیه، رژیم کم کالری جهت بیماران شروع شد و بطور تصادفی در ۲ گروه تحت درمان با مت فورمین (۲۵۰ میلی گرم سه بار در روز) و فلوتامید (۲۵۰ میلی گرم دوبار در روز) به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. در ابتدا و انتهای مطالعه شاخص های آنتروپومتری، درجه هیرسوتیسم، وضعیت قاعدگی و نیز آزمایشات هورمونهای جنسی، لیپید پروفایل و شاخص های حساسیت انسولین و SHBG اندازه گیری و سپس در دو گروه مقایسه شد.

**یافته ها:** مت فورمین بطور میانگین به میزان ۱۲/۲±۶/۰۷ کیلوگرم سبب کاهش وزن (p=۰/۰۰۰) و BMI (p=۰/۰۰۰) و اندازه دور باسن (p=۰/۰۰۰) و دور کمر (p=۰/۰۰۰) و درجه هیرسوتیسم (p=۰/۰۰۰) و تستوسترون توتال (p=۰/۰۳۲) شد. فلوتامید بطور میانگین به میزان ۵/۱±۶/۵ کیلوگرم سبب کاهش وزن (p=۰/۰۰۰) و BMI (p=۰/۰۰۰) و دور کمر (p=۰/۰۰۰) و نسبت دور کمر به دور باسن (p=۰/۰۰۵) و درجه هیرسوتیسم (p=۰/۰۰۰) و تستوسترون (p=۰/۰۲۴) و کلسترول (p=۰/۰۱۱) و LDL (p=۰/۰۱۳) شد.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشان داد که شاخص های تن سنجی و درجه هیرسوتیسم توسط داروهای بی خطر متفورمین و فلوتامید، کاهش یافته است. اما متفورمین در مقایسه با فلوتامید در کاهش وزن و BMI و دور کمر و دور باسن موثرتر بوده است.

**واژه های کلیدی:** ***سندرم تخمدان پلی کیستیک، مت فورمین، فلوتامید، رژیم کم کالری، هیرسوتیسم.***

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome, PCOS) از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز است که در ۵ تا ۱۰٪ زنان در سنین باروری دیده می شود و شایعترین علت هایپرآندروژنیسم و هیرسوتیسم می باشد و عامل اصلی خونریزی دیس فانکشنال رحمی می باشد (۳-۱). از تابلوهای بالینی شایع سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاومت به انسولین، هیپرآندروژنیسم، عدم تخمک گذاری و متعاقباً ناباروری است. بیش از ۵۰٪ افراد

▣ این مقاله حاصل پایان نامه خانم لیلا قربانی دستیار زنان و زایمان و طرح تحقیقاتی به شماره ۷۳۲۱۷۲ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.
* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س)، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۷۴۸۸۰
e-mail: sesmael@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار چاقی هستند (۴). از سوی دیگر خطر ابتلا به دیابت، آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی در این افراد بالا می باشد (۵–۱). از آنجائیکه چاقی شایعترین دلیل مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم می باشد، در مطالعات مختلف به دنبال ۱۰ کیلو کاهش وزن ۴۰٪ کاهش سطح انسولین و ۳۵٪ کاهش سطح تستوسترون مشاهده شده است (۸–۶). ۷–۵٪ کاهش وزن در طی یک دوره ۶ ماهه می تواند سطح تستوسترون را بطور مشخص کاهش دهد و در بیش از ۷۵٪ بیماران سبب بازگشت تخمک گذاری و باروری شود (۷). در بررسی Stamets و همکاران بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که موفق به اتمام کامل دوره رژیم کم کالری خود شده بودند دچار کاهش وزن قابل توجه و بدنبال آن بهبودی کاملا معنی دار اختلالات نازایی ناشی از بیماری خود شدند (۹). در مطالعه Pasquali و همکاران در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان با مت فورمین، هیرسوتیسم و سیکلهای قاعدگی بطور معنی داری نسبت به دارونما بهبود یافت. همچنین رژیم کم کالری باعث کاهش BMI و دور کمر در هر دو گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه کنترل شد. از سوی دیگر در هر دو گروه درمان با مت فورمین توانسته بود باعث کاهش معنی داری در وزن بدن و BMI افراد شود (۱۰). استفاده از ترکیبات مختلف از جمله داروهای حساس کننده به انسولین مانند متفورمین منجر به کاهش سطح LH و آندروژنها، بازگشت سیکلهای منظم قاعدگی و تخمک گذاری میگردد (۱۱و۴و۱). استفاده از ترکیبات آنتی آندروژن نظیر فلوتامید سبب بهبود هیرسوتیسم و کاهش چربی شکمی می شود (۱۲). در مطالعه Sahin و همکارانش درمان با مت فورمین باعث بهبود مقاومت به انسولین و کاهش سطح آندروژنها گردید اما فلوتامید فقط منجر به کاهش سطح آندروژنها شد و تاثیری در بهبود مقاومت به انسولین در زنان غیر چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نداشت (۱۳).

در مطالعه Gambineri و همکارانش بر روی ۴۰ زن چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در طی ۶ ماه مشخص گردید که استفاده از رژیم هیپو کالریک به همراه مت فورمین یا فلوتامید به تنهایی و همچنین در ترکیب با هم در کوتاه مدت می تواند تاثیر مناسبی در توزیع چربی بدن، سطح آندروژن ها و لیپیدهای خون و هیرسوتیسم و منظم شدن سیکلهای قاعدگی در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک داشته باشد (۱۴). اما در مطالعهٔ دیگری توسط همین محقق بر روی ۸۰ زن مشخص گردید که استفاده از رژیم هیپوکالریک همراه با فلوتامید بعد از گذشت ۱۲ ماه باعث کاهش قابل ملاحظه ایی در میزان چربی احشایی، سطح آندروژن ها و بهبود تست تحمل گلوکز و میزان لیپید سرم نسبت به گروه پلاسبو و مت فورمین شده است. همچنین اثر سینرژیک یا اضافه شونده ای در گروهی که همزمان متفورمین و فلوتامید دریافت نمودند مشاهده نگردید (۱۵). اخیراً برخی از مطالعات نشان دادند که استفاده همزمان از رژیم هیپو کالریک با مت فورمین یا فلوتامید در این بیماران اثرات درمانی بهتری را در برخواهد داشت (۱۴و۸). همچنین در مطالعه Baghel و همکاران کاهش سطح سرمی انسولین در برگشت عملکرد نرمال رپروداکتیو موثر بود که این کاهش انسولین با کاهش وزن و بهبود تغذیه و ورزش بدست آمد (۱۶). بهترین درمان در این زنان کاهش وزن است. کاهش وزن می تواند هم هایپرآندروژنیسم و هم هایپرانسولینمیا را کاهش دهد، کاهش وزن باید حداقل بیش از ۵٪ وزن آغازین باشد. کاهش وزن با بهبود کلی عواقب بالینی بیماری همراه است و باید تاکید شود که لازم است درصد نسبتا کمی از وزن (۵ تا ۱۰٪) از دست برود تا اثر مفیدی بر مقاومت انسولین و عملکرد همودینامیک قلبی عروقی حاصل شود. کاهش وزن ناشی از رژیم غذایی کم کالری، در اثر درمان با مت فورمین تشدید می شود. هیپرانسولینمی در عدم تخمک گذاری همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش دارد، ممکن است درمان با داروهای حساس کننده به انسولین (به تنهایی یا در ترکیب با سایر روش های درمانی) سبب تغییر جهت تعادل اندوکرین به سوی تخمک گذاری و حاملگی شود. مت فورمین که داروی خوراکی ضد هیپرگلیسمی از گروه گوانیدها می باشد به شکل گسترده ای در درمان دیابت غیر وابسته به انسولین مورد استفاده قرار می گیرد که میتواند اثر کم اما مفیدی در بهبود سندرم متابولیک داشته باشد. از طریق درمان با مت فورمین هیپرآندروژنیسم مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک به نحو چشمگیری بهبود می یابد و این امر سبب کاهش میزان انسولین و بهبود عملکرد تولید مثل می شود (۷). این مطالعه به منظور بررسی اثر فلوتامید و متفورمین به تنهایی در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که تحت رژیم غذایی هیپوکالریک قرار دارند، انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای اضافه وزن، که به روش تصادفی ساده انتخاب شدند، انجام گردید. زنان در سنین باروری (۴۵–۱۸ سال)، با BMI حداقل ۲۸، دور کمر حداقل ۸۸ سانتیمتر و با تشخیص ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک براساس طبقه بندی رتردام (Rotterdam) وارد مطالعه شدند. طبق تعریف وجود دو یا هر سه مورد از موارد زیر برای تائید تشخیص این سندرم کافی می باشد. این موارد شامل فقدان یا کاهش تخمک گذاری (تخمک گذاری با فاصله زمانی هر ۳۵ روز یا بیشتر)، وجود شواهدی از هایپرآندروژنیسم (وجود شواهد بیوشمیایی مانند افزایش غلظت کل تستوسترون، آندرستندیون و پروتئین متصل شونده به هورمونهای جنسی و یا شواهد بالینی نظیر وجود هیرسوتیسم، آکنه، آلوپسی، پرمویی و ...)، وجود تخمدانهای پلی کیستیک در بررسیهای سونوگرافیک (وجود ۱۲ فولیکول یا بیشتر در هر تخمدان بطوریکه قطر آنها ۲ تا ۹ میلیمتر باشد، البته با یا بدون افزایش حجم کل تخمدان (بیش از ۱۰ میلی لیتر) می باشد و رد سایر علل مانند سندروم هایی با تظاهرات مشابه نظیر هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، هایپرتکوزیس تخمدانها، تومورهای ترشح کننده آندروژن و بیماری کوشینگ و یا مصرف برخی از داروها مانند دانازول و آندروژنهای پروژسترونی.

افرادیکه از داروی خاص یا تلاش جهت کاهش وزن در ۳ ماهه گذشته با رژیم غذایی استفاده کردند و افراد با هایپر پرولاکتینمی، سندرم کوشینگ، شروع دیررس هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، اختلالات تیروئیدی، دیابت، بیماری قلبی عروقی، کلیوی و کبدی و مثبت شدن تست حاملگی وارد مطالعه نشدند. بیماران پس از مشاوره و اخذ رضایت نامه در اولین ویزیت تحت معاینه فیزیکی با تمرکز بر شاخصهای آنتروپومتری و ارزیابی هیرسوتیسم قرار گرفتند و برای هر بیمار آزمایشات تستوسترون آزاد، تستوسترون توتال، DHEAS, SHBGFBS، انسولین ناشتا و OGTT با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی HDL, LDL تری گلیسرید و کلسترول توتال درخواست گردید و سپس مشاوره تغذیه برای بیماران انجام شد و برای آنها یک رژیم کم کالری، روزانه ۱۴۰۰–۱۲۰۰ کیلوکالری شروع

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

شد. این رژیم شامل۵۰٪ کربوهیدرات، ۳۰٪ پروتئین و ۲۰٪ چربی بوده است. به دو دلیل بیماران قبل از شروع درمان دارویی، فقط تحت رژیم کم کالری قرار گرفتند: اول اینکه در شروع درمان تمام بیماران بطور یکسان تحت یک رژیم باشند و دوم اینکه در صورت عدم تمایل بیمار به ادامه همکاری، امکان جایگزین کردن فرد دیگری در اولین فرصت وجود داشته باشد. همچنین به بیماران توصیه گردید در طول مدت درمان، کنتراسپشن withdrawal یاbarrier داشته باشند. بعد از یک ماه بیماران مجدد ویزیت و بطور تصادفی در ۲ گروه درمانی ۲۰ نفره که از هر نظر با هم قابل مقایسه بودند، طبقه بندی گردیدند. در این مطالعه از قرص متفورمین ۵۰۰ میلی گرمی ساخت شرکت تهران شیمی و قرص فلوتامید ۲۵۰ میلی گرمی ساخت شرکت سبحان استفاده شد. به یک گروه مت فورمین ۵۰۰ میلی گرم، سه بار در روز و گروه دیگر فلوتامید ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز داده شد. بیماران بطور ماهانه ویزیت شدند و از نظر تحمل دارویی و ایجاد عوارض احتمالی مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت نداشتن مشکل، بسته بعدی دارو برای ماه بعد داده شد. در هر ویزیت توصیه به ادامه رژیم غذایی و کنتراسپشن شد. همچنین در پایان ماه سوم جهت بررسی توکسیسیته کبدی و کلیوی ناشی از داروها تستهای عملکرد کبدی و کلیوی درخواست شد. در نهایت در پایان ماه ششم درمان،مجددا معاینه فیزیکی بیماران با تمرکز بر شاخصهای آنتروپومتری و ارزیابی هیرسوتیسم انجام گردید و مجددا تمامی آزمایشات اولیه درخواست شد. سپس داده ها با استفاده از آزمونهای آماری T-Test, Paired T-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

## یافته ها

سن متوسط بیماران ۴/۰۲±۲۵/۶ سال و میانگین وزن آنها ۱۱/۹۱±۸۵/۳ کیلوگرم و میانگین BMI، ۴±۳۲/۹ کیلو گرم بر متر مربع بود (جدول ۱).

**جدول شماره ۱. شاخصهای تن سنجی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان**

| متغیر | Mean±SD | دامنه تغییرات حداکثر- حداقل |
|---|---|---|
| سن (سال) | ۴/۰۲±۲۵/۶ | ۱۷-۳۶ |
| وزن (Kg) | ۱۱/۹۱±۸۵/۳ | ۶۳-۱۱۵ |
| شاخص توده بدنی($Kg/m^2$) | ۴±۳۲/۹ | ۲۸-۴۶/۷ |
| دور کمر (cm) | ۱۰/۰۴±۹۸/۲ | ۷۹-۱۳۲ |
| دور باسن (cm) | ۴۷/۱۱±۱۱۶/۹ | ۹۳/۱-۱۴۸/۳ |
| نسبت دور کمر به باسن | ۰/۰۵ ±./۸۴ | ./۸-۱ |
| درجه هیرسوتیسم | ۵/۲±۱۰/۷ | ۸-۳۶ |

افراد تحت درمان با مت فورمین بطور میانگین ۶/۰۷±۱۲/۲ کیلو گرم کاهش وزن داشتند (p=۰/۰۰۰). کاهش BMI به اندازه ۱/۹۵±۴/۳ کیلوگرم بر مترمربع دیده شد (p=۰/۰۰۰). اندازه دور کمر بطور متوسط حدود ۶/۹±۱۱/۱۵ سانتی متر (p=۰/۰۰۰) و اندازه دور باسن بطور متوسط ۷/۷±۱۰/۸ سانتی متر کاهش داشت که همه اینها از نظر آماری معنی دار بود (p=۰/۰۰۰). همچنین میزان تستوسترون توتال در این گروه کاهش معنی داری یافته بود (p=۰/۰۳۲). درجه هیرسوتیسم نیز در این افراد کاهش معنی داری پیدا کرد (p=۰/۰۰۰). مت فورمین سبب کاهش نسبت دور کمر به دور باسن، انسولین ناشتا، قندخون ناشتا، DHEAS تستوسترون آزاد، HDL, LDL, TG و کلسترول شده بود. ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. در این گروه OGTT, SHBG ساعت دوم افزایش اندکی پیدا کرد که البته معنی دار نبود (جدول ۲).

**جدول شماره ۲: میزان تغییرات شاخص های تن سنجی و آزمایشگاهی در بیماران تحت درمان با مت فورمین**

| متغیر | قبل از درمان | بعد از درمان | میزان کاهش | p- value |
|---|---|---|---|---|
| وزن(Kg) | ۱۴/۳۵± ۹۱/۴ | ۱۳/۷۶±۷۹/۲ | ۶/۰۷±۱۲/۲ | ۰/۰۰۰ |
| شاخص توده بدن( $Kg/m^2$ ) | ۴/۷۲±۳۳/۷ | ۵/۳±۲۹/۴ | ۱/۹۵±۴/۳ | ۰/۰۰۰ |
| دور کمر(cm) | ۱۰/۸۲±۱۰۱/۵ | ۱۰/۱۹±۹۰/۳ | ۶/۹۱±۱۱/۱ | ۰/۰۰۰ |
| دور باسن(cm) | ۱۱/۴۱±۱۲۲/۹ | ۱۱/۱۷±۱۱۲/۱ | ۷/۷۳±۱۰/۸ | ۰/۰۰۰ |
| تستوسترون کل(nmol/l) | ۰/۶۳±۱/۰۲ | ۰/۴۲±۰/۷ | ۰/۶۲± ۰/۳۲ | ۰/۰۳۲ |
| درجه هیرسوتیسم | ۳/۶±۱۰/۵ | ۳/۶±۷/۷ | ۳/۰۱±۲/۸ | ۰/۰۰۰ |
| نسبت دور کمر به دور باسن | ۰/۰۵±۰/۸۲ | ۰/۰۴±۰/۸ | ۰/۰۵±۰/۰۲ | ۰/۰۹۰ |
| قند ناشتا(mg/dl) | ۱۱/۷۹±۸۳/۹ | ۷/۹۹±۸۱/۰۵ | ۱۲/۸۷±۲/۸۵ | ۰/۳۳۵ |
| OGTT ساعت دوم(mg/dl) | ۲۴/۲۲±۱۰۵/۲ | ۲۶/۹۳±۱۰۹/۹ | ۲۴/۹۷±-۴/۷ | ۰/۴۱۰ |
| HDL(mmol/l) | ۶/۸±۴۱/۰۵ | ۹/۲۶±۳۹/۶ | ۹/۵۷±۱/۴۵ | ۰/۵۰۶ |
| LDL(mmol/l) | ۲۵/۷۵±۱۱۳/۸۵ | ۱۹/۲۴±۱۰۲/۶۲ | ۲۷/۹۷±۱۱/۲۳ | ۰/۰۸۸ |
| TG(mmol/l) | ۵۱/۸±۱۲۹/۷۵ | ۴۲/۶۲±۱۱۹/۳ | ۴۴/۴۵±۱۰/۴۵ | ۰/۳۰۰ |
| تستوسترون آزاد(pmol/l) | ۱/۷۲±۲/۷۶ | ۱/۲۴±۲/۳۱ | ۲/۰۴±۰/۴۴ | ۰/۳۴۱ |
| DHEAS(µmol/l) | ۱۰۳/۷۹±۲۲۳/۱۲ | ۱۰۸/۸۴±۲۲۹/۳ | ۷۷/۲۱±۲/۸۲ | ۰/۸۷۲ |
| SHBG(nmol/l) | ۱۲/۷±۲۶/۹۳ | ۲۰/۱۵±۲۵/۵۸ | ۱۶/۶۱±-۱/۶۵ | ۰/۶۶۱ |
| انسولین ناشتا(pmol/l) | ۱۰/۱۱±۱۶/۹۵ | ۶/۱۸±۱۳/۳ | ۸/۹۱±۳/۹۱ | ۰/۰۶۴ |
| کلسترول(mmol/l) | ۲۸±۱۷۹/۹ | ۲۴/۵۹±۱۶۹/۸ | ۲۴/۳۷±۱۰/۱ | ۰/۰۸۰ |

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

**جدول شماره ۳ : میزان تغییرات شاخص های تن سنجی و آزمایشگاهی در بیماران تحت درمان با فلوتامید**

| متغیر | قبل از درمان | بعد از درمان | میزان کاهش | p-value |
|---|---|---|---|---|
| وزن(Kg) | ۷۹/۹±۱۲/۸۴ | ۷۳/۳±۱۱/۱۳ | ۶/۵± ۵/۱۶ | ۰/۰۰۰ |
| شاخص توده بدن($Kg/m^2$) | ۳۱/۸±۳/۹۹ | ۲۹/۲±۳/۳۶ | ۲/۶±۱/۹۷ | ۰/۰۰۰ |
| دور کمر (cm) | ۹۳±۱۱/۳۵ | ۸۷±۸/۱ | ۵/۹ ± ۶/۱۳ | ۰/۰۰۰ |
| نسبت دور کمر به باسن | ۰/۸۴±۰/۰۵ | ۰/۸ ±۰/۰۵ | ۰/۰۴±۰/۰۵ | ۰/۰۰۵ |
| تستوسترون کل(nmol/l) | ۰/۸۱±۰/۴۷ | ۰/۵۷± ۰/۲۴ | ۰/۲۴±۰/۴۴ | ۰/۰۲۴ |
| درجه هیرسوتیسم | ۹/۴±۲/۵۲ | ۵/۱±۲/۴۱ | ۴/۳±۲/۴۳ | ۰/۰۰۰ |
| Cholestrol | ۱۹۹/۵±۴۳/۷۸ | ۱۷۶/۸±۳۳/۸۵ | ۲۲/۶±۳۵/۷۹ | ۰/۰۱۱ |
| LDL(mmol/l) | ۱۲۴/۱±۳۶/۷۸ | ۱۰۸/۳±۲۹/۳۱ | ۱۵/۸±۲۵/۷۴ | ۰/۰۱۳ |
| OGTT ساعت دوم(mg/dl) | ۱۱۲/۱± ۳۰/۲۳ | ۱۰۱/۴±۱۹/۰۳ | ۱۰/۶±۲۴/۷۶ | ۰/۰۷۰ |
| دور باسن(cm) | ۱۱۰/۴۱±۱۴/۱ | ۱۰۸/۷۵±۱۰/۸۶ | ۱/۶۶±۸/۹۲ | ۰/۴۱۳ |
| قند ناشتا(mg/dl) | ۸۱/۱۵±۶/۸۹ | ۸۲/۹±۷/۰۶ | ۰/۲۵±۱۰/۳۹ | ۰/۹۱۵ |
| انسولین ناشتا(pmol/l) | ۱۱/۷۱±۶/۲۶ | ۱۳/۷۷±۵/۹۵ | -۲/۰۶±۹/۵۴ | ۰/۳۴۶ |
| HDL(mmol/l) | ۳۸/۴۵±۶/۴ | ۴۲/۱۵±۱۱/۵۹ | -۳/۷±۱۳/۱۹ | ۰/۲۲۵ |
| TG(mmol/l) | ۱۳۶/۴±۶۰/۲۳ | ۱۳۷/۶۵±۷۶/۲۵ | -۱/۲۵±۶۱/۵۸ | ۰/۹۲۹ |
| تستوسترون آزاد(pmol/l) | ۱/۴۶±۱/۴۲ | ۲/۰۹±۱/۷۴ | -۰/۶۲±۲/۴۹ | ۰/۲۷۴ |
| DHEAS(µmol/l) | ۱۸۹/۴۹±۱۸۶/۹۸ | ۱۶۰/۴۱±۸۶/۸۱ | ۲۹/۰۸±۱۴۳/۷۹ | ۰/۳۷۷ |
| SHBG(nmol/l) | ۳۴/۲۷±۱۷/۱۹ | ۳۹/۹۵±۳۹/۶۳ | -۵/۶۷±۳۷/۸۱ | ۰/۵۱۰ |

**جدول شماره ۴: مقایسه میزان تغییرات شاخص های تن سنجی و آزمایشگاهی در بیماران دو گروه**

| متغیر | گروه | میزان کاهش | pvalue |
|---|---|---|---|
| وزن (Kg) | مت فورمین | ۱۲/۲±۶/۰۷ | ۰/۰۰۳ |
| | فلوتامید | ۶/۵±۵/۱۶ | |
| | کل | ۹/۴۰±۶/۲۵ | |
| شاخص توده بدن ($Kg/m^2$) | مت فورمین | ۴/۳±۱/۹۵ | ۰/۰۰۹ |
| | فلوتامید | ۲/۶±۱/۹۷ | |
| | کل | ۳/۵۱±۲/۱۲ | |
| دور کمر (cm) | مت فورمین | ۱۱/۱±۶/۹۱ | ۰/۰۱۶ |
| | فلوتامید | ۵/۹±۶/۱۳ | |
| | کل | ۸/۵۵±۶/۹۶ | |
| دور باسن (cm) | مت فورمین | ۱۰/۸۱±۷/۷۳ | ۰/۰۰۱ |
| | فلوتامید | ۱/۶۶±۸/۹۲ | |
| | کل | ۶/۲۳±۹/۴۵ | |
| قند ناشتا (mg/dl) | مت فورمین | ۲/۸±۱۲/۸۷ | ۰/۴۸۷ |
| | فلوتامید | ۰/۲۵±۱۰/۳۹ | |
| | کل | ۱/۵۵±۱۱/۶۲ | |
| انسولین ناشتا (pmol/l) | مت فورمین | ۳/۹±۸/۹۱ | ۰/۰۴۸ |
| | فلوتامید | -۲/۰۶±۹/۵۴ | |
| | کل | ۰/۹۲±۹/۶۰ | |
| تستوسترون کل (nmol/l) | مت فورمین | ۰/۳۲±۰/۰۶۲ | ۰/۶۴۳ |
| | فلوتامید | ۰/۲۴±۰/۴۴ | |
| | کل | ۰/۲۸±۰/۵۳ | |

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

در این گروه میانگین تعداد قاعدگی ها در مدت ۶ ماه، ۱/۸۷±۵ بود. فلوتامید بطور میانگین سبب ۵/۱±۶/۵ کیلوگرم کاهش وزن افراد گردید (p=۰/۰۰۰). در این گروه کاهش BMI، ۱/۹۷±۲/۶۶ کیلوگرم برمترمربع (p=۰/۰۰۰). دور کمر ۶/۱±۵/۹۵ سانتیمتر بود (p=۰/۰۰۰). نسبت درو کمر به دور باسن (p=۰/۰۵) و درجه هیرسوتیسم (p=۰/۰۰۰). بطور معنی داری کاهش یافته بود. میزان کلسترول (p=۰/۰۱۱) و LDL (p=۰/۰۱۳) و تستوسترون توتال (p=۰/۰۲۴) در این گروه کاهش معنی داری یافت. در این گروه اندازه دور باسن DHEAS قندخون ناشتا و OGTT ساعت دوم اندکی کاهش پیدا کرده بود ولی این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. میزان انسولین ناشتا و SHBG تستوسترون آزاد، TG ،HDL اندکی افزایش یافته بود ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۳). در این گروه میانگین تعداد قاعدگی ها در مدت ۶ ماه ۱/۸۳±۴ بود. مقایسه تغییرات شاخص های تن سنجی و آزمایشگاهی در بیماران تحت درمان با فلوتامید و متفورمین نشان داد که وزن، شاخص توده بدون و درد کمر و دور باسن و سطح انسولین ناشتا بطور معنی داری در این بیماران کاهش یافته است (جدول ۴).

## بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در افراد تحت درمان با مت فورمین وزن، BMI، اندازه دور کمر و اندازه دور باسن کاهش معنی داری داشت. همچنین میزان تستوسترون توتال و درجه هیرسوتیسم کاهش معنی داری یافته بود. در مطالعه ای که توسط Gambineri و همکارانش بر روی ۴۰ زن چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت رژیم کم کالری و درمان با مت فورمین یا فلوتامید انجام شد، مشخص گردید افراد تحت درمان با مت فورمین کاهش معنی داری در وزن بدن، BMI و دور کمر و دور باسن داشتند. الیگومنوره و هیرسوتیسم در پایان درمان بهبود یافته بود، کاهش سطح تستوسترون توتال به طور معنی داری دیده شد (۱۴).

نتایج این تحقیق مشابه مطالعه ما می باشد. Pasquali و همکاران که اثرات استفاده همزمان از مت فورمین و رژیم غذایی کم کالری به مدت ۱۲ ماه را در دو گروه از زنان با چاقی شکمی، سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک از نظر شاخصهای بدنی، اختلالات چربی، سطح آندروژن ها و وضعیت انسولین مورد بررسی قرار دادند، مشخص شد در گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که تحت درمان با مت فورمین قرار گرفته بودند، هیرسوتیسم و سیکلهای قاعدگی بطور معنی داری بهبود یافته است. از سوی دیگر در هر دو گروه درمان با مت فورمین توانسته بود باعث کاهش معنی داری در وزن بدن و BMI افراد مورد مطالعه شود. در مورد تاثیر مت فورمین بر پروفایل چربی و سطح انسولین ناشتا در هر دو گروه بیماران و گروه کنترل کاهش معنی داری مشاهده شد (۱۰). در مطالعه ای که توسط Sahin و همکارانش بر روی ۳۰ زن جوان غیر چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد و اثرات دو داروی فلوتامید و مت فورمین بر روی پارامترهای متابولیک در مدت یک ماه مورد بررسی قرار گرفت، مشخص شد که درمان با مت فورمین باعث بهبود مقاومت به انسولین و کاهش سطح آندروژنها می گردد (۱۳). در این مطالعه فلوتامید سبب کاهش معنی داری در وزن، BMI و دور کمر شده است و نسبت دور کمر به دور باسن و درجه هیرسوتیسم در این افراد بصورت معنی داری کاهش یافته بود. کاهش معنی داری در میزان کلسترول و LDL و تستوسترون توتال در این گروه دیده شد. OGTT ساعت دوم کاهش پیدا کرده بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود .در مطالعه ای که توسط Gambineri به مدت ۱۲ ماه بر روی ۸۰ زن انجام شد، در افراد تحت درمان با فلوتامید کاهش معنی داری در وزن و BMI، دور کمر و دور باسن دیده شده است. نسبت دور کمر به دور باسن و درجه هیرسوتیسم در این افراد بصورت معنی داری کاهش یافته بود. کاهش معنی داری نیز در میزان کلسترول و LDL و تستوسترون توتال دیده شد. الیگومنوره در پایان درمان در این افراد بهبود یافته و OGTT ساعت دوم کاهش معنی داری پیدا کرده بود (۱۵). در مطالعه Gambineri و همکارانش بر روی ۴۰ زن چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت رژیم هیپوکالریک به همراه مت فورمین یا فلوتامید به تنهایی و همچنین در ترکیب با هم مشخص شد که افراد تحت درمان با فلوتامیدکاهش معنی داری در وزن بدن و BMI و دور کمر و سطح آندروژنها و لیپید و درجه هیرسوتیسم داشتند. منظم شدن سیکل های قاعدگی در این بیماران نیز دیده شد (۱۵). در مطالعه Gambineri و همکارانش نتیجه گیری شد که بعضی از آثار درمانی ممکن است در ۶ ماه اول ظاهر نشود و فقط با ادامه درمان نمود پیدا کند. در این مطالعه ذکر گردید که فلوتامید برای ایجاد آثار آنتی آندروژنی به صورت کاهش تستوسترون آزاد، DHEAS باید به طور طولانی مدت (۱۲ماه ) مصرف شود (۱۴).

با توجه به افزایش آگاهی در درمان زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و هایپرآندروژنیسم برخلاف گذشته که اقدام به درمان موثر مشکلات اختصاصی ناباروری، خونریزی رحمی ناشی از اختلال عملکرد و هیرسوتیسم می شد، امروزه ملزم به تاثیر گذاری بر کمیت و کیفیت زندگی این بیماران می باشیم. پزشک با ایجاد و تقویت گرایش بسوی مراقبت های پیشگیرانه بهداشتی در زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری، باید هم به اصلاح اختصاصی عواقب بالینی عدم تخمک گذاری و هم عوارض جانبی عمده ای که بر سلامت کلی بیماران اثر می گذارند، بپردازد (۱۷). با توجه به نتایج مفید این دو دارو در درمان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و عدم عوارض جانبی می توان از این دو دارو جهت پیشگیری از عوارض دراز مدت و افزایش سلامت عمومی این بیماران استفاده کرد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از اعضای محترم شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل، آقای دکتر پویا طیبی، کلیه همکاران و پرسنل محترم مرکز نازایی فاطمه زهرا (س)، خانم دکتر مانیا امیری، خانم عظیمی و همه کسانیکه در انجام این تحقیق همکاری داشتند، قدردانی می گردد.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

# Comparison of Flutamide and Metformin in Overweight-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome Following a Hypocaloric Dieting

**S. Esmaeilzadeh (MD) [1*], L. Ghorbani (MD) [2], M. Sharbatdaran (MD) [3], A. Bijani (MD) [4], P. Sajadi (MSc) [5]**

1. Fatemeh-Zahra Infertility and Reproductive Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Department of Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Amirkola Children Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
5. Department of Social Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

**J Babol Univ Med Sci;12(4); Oct-Nov 2010**

**Received: May 30th 2010, Revised: Jul 25th 2010, Accepted: Aug 4th 2010.**

## ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Polycystic ovary syndrome is one of the most common items in endocrine diseases and involved patients are at the risk of diabetes and atherosclerosis and cardiovascular disease. The most common clinical features of PCOS are insulin resistance, hyperandrogenemia, non ovulation and infertility. Since obesity is the most common cause of insulin resistance and hyperandrogenemia, so this study was designed to evaluate the effects of weight reduction and treatment with metformin and flutamide on insulin resistance indices and hyperandrogenism and lipid serum in overweight-obese PCOS patients.

**METHODS:** This double blind clinical trial study was performed on 40 overweight-obese women with PCOS. After a one month diet, according to a control trial double blind design, the patients were randomly allocated to treatment with placebo, metformin (500mg/TDS) and flutamide (250 mg/BID) for the following 6 months while continuing hypocaloric dieting. At baseline and at the end of the study anthropometric parameters, hirsutism and menses, sex hormones, SHBG, lipid and insulin sensitivity determinations were measured and compared in two groups.

**FINDINGS:** Metformin (12.2±6.07 kg) has a significant effect in decreasing body weight (p=0.000), BMI (p=0.000), waist circumference (p=0.000) and hip circumference (p=0.000) and hirsutism (p=0.000), total testosterone (p=0.032). Flutamide (6.5±5.1 kg) has effectively decreased body weight (p=0.000), BMI (p=0.000), waist circumference (p=0.000) and waist/hip circumference (p=0.005) and hirsutism (p=0.000), total testosterone (p =0.024), cholesterol (p=0.011) and LDL levels (p=0.013).

**CONCLUSION:** The results of this study showed that safe drugs such as metformin and flutamide reduced in anthropometric indices and hirsutism. Metformin has been more effective in reducing weight, BMI, waist and hip circumference rather than flutamide.

**KEY WORDS:** *Polycystic ovary syndrome, Metformin, Flutamide, hypocaloric diet, Hirsutism.*

[*] **Corresponding Author;**
**Address:** Fatemeh-Zahra Infertility and Reproductive Health Research Center, Babol, Iran
**Tel:** +98 111-2274880
**E-mail:** sesmael@yahoo.com

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]

## References

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(9)3078-82.
2. Rock JA, Jones HW III. Telinde's operative gynecology. 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2008; p: 589, 642.
3. Jonathan S. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007; p:449 .
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995;333(13):853–861.
5. Glueck CJ, Philips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. Fertil Steril 2001;75(1):46-52.
6. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(3):630-7.
7. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins 2007; p: 1082.
8. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 1989;68(1):173-9.
9. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81(3):630-7.
10. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, et al. Effect of longterm treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2767-74.
11. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1):139-46.
12. Eagleson CA, Gringrich MB, Pastor CL, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1):4047-52.
13. Sahin I, Serter R, Karakurt F,et al. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obesee young women with polycystic ovary syndrome: a randomized prospective study. Gynecol Endocrinol 2004; 19(3):115-24.
14. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60(2):241-9.
15. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(10):3970-80.
16. Baghel US, Singhal M, Gupta V. Polycystic ovary syndrome: a major cause of female infertility. Women's reproductive disorder. Pharmainfo Net 2010;8(Issue 2):1-13.
17. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2005; p: 491.

[ DOR: 20.1001.1.15614107.1389.12.4.1.9 ]