

## اثر درمانی کلسیم-Vit D در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

بتول رشیدی (M.D.)<sup>۱</sup>، فدیة حق اللہی (M.Sc.)<sup>۱</sup>، نجمہ تهرانیان (Ph.D.)<sup>۲</sup>، مامک شریعت (M.D., M.C.H.)<sup>۱</sup>، فرید زایری (Ph.D.)<sup>۳</sup>،  
مریم باقری (M.Sc.)<sup>۱</sup>، معصومه معصومی (B.Sc.)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۳- گروه آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهد، تهران، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) مهمترین علت اولیگواوولاسیون و عدم تخمک گذاری در زنان سنین باروری و در زنان نابارور می باشد. با توجه به مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی در این بیماری و نقش کلسیم و ویتامین D در اصلاح اختلال ترشح انسولین و تکامل اووسیت در پستانداران، به نظر می رسد میزان اثربخشی کلسیم بر تخمک گذاری در انسان (در موارد PCOS)، از موارد مهم بررسی و مطالعه می باشد؛ لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر کلسیم بر تخمک گذاری و اندازه فولیکول در مقایسه با درمان رایج متفورمین طراحی و اجرا شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به سندرم PCOS (بر طبق معیار Rotterdam و تأیید تشخیص توسط پزشک متخصص) مراجعه کننده به درمانگاه ناباروری مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر در سال ۱۳۸۳، پس از ابراز تمایل به همکاری در مطالعه، در سه گروه درمانی ۲۰ نفره به تفکیک تحت درمان قرار گرفتند. در گروه اول روزانه با قرص کلسیم-Vit D (۱۰۰۰mg)، گروه دوم تحت درمان با قرص کلسیم-Vit D (۱۰۰۰mg) به همراه متفورمین (۱۵۰۰mg) و گروه سوم تحت درمان با قرص متفورمین (۱۵۰۰mg) به مدت ۳ ماه تحت درمان و ۳ ماه کنترل پس از درمان مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. پیگیری بیماران پس از ۶ ماه به صورت بررسی اندازه فولیکول غالب، نظم قاعدگی و بارداری صورت پذیرفت. پس از جمع آوری داده ها و ثبت رایانه ای آنها در نرم افزار آماری SPSS ۱۱، آنالیز آماری بر مبنای فرضیات (آزمون کروسکال والیس، ANOVA، t و رگرسیون GEE) با سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد.

**نتایج:** در ارتباط با پاسخ درمانی در این بیماران (اندازه فولیکول  $\geq 12mm$ )، آزمون آماری GEE نشان داد فراوانی نسبی پاسخدهی رشد فولیکول در گروه کلسیم-Vit D و متفورمین به نسبت دو گروه دیگر به طور معنی داری در ماه های پنجم و ششم بیشتر بود ( $p=0/03$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به عملکرد متفورمین به صورت کاهش و تنظیم انسولین و همچنین نقش مشخص کلسیم-Vit D در اصلاح و تنظیم انسولین در این سندرم، مصرف همزمان این دو دارو به منظور اصلاح اختلال انسولین و کاهش آندروژن و در نتیجه بلوغ تخمک پیشنهاد می شود.

**کلید واژگان:** سندرم تخمدان پلی کیستیک، کلسیم، ویتامین D، متفورمین، مقاومت به انسولین، اثر کلسیم بر انسولین، هیپراندرژنیسم.

**مسئول مکاتبه:** دکتر بتول رشیدی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، انتهای بلوار کشاورز، تهران، ایران.

پست الکترونیک: a3064@sina.tums.ac.ir

## زمینه و هدف

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> مهمترین علت اولیگووولاسیون و عدم تخمک‌گذاری در جمعیت عمومی و در زنان نابارور می‌باشد که حدود ۶-۴٪ از جمعیت زنان را گرفتار می‌نماید. در این حالت تخمدانها بزرگ شده و حاوی چندین کیست کوچک می‌باشد که با یک یا چندین نشانه شامل قاعدگی غیرطبیعی، افزایش موی بدن و ناباروری مشخص می‌گردد و با افزایش عوامل خطر دیابت، چاقی و فشارخون، احتمال بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد. در ضمن این افراد، دچار مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی نیز می‌باشند (۱).

مطالعات نشان داده که انسولین، دارای اثرات عمیقی در دو سطح استرومای تخمدان و فولیکول است. انسولین ترشح آندروژنها را در تخمدان القاء می‌کند و افزایش آندروژن به نوبه خود باعث آترزی یا تحلیل فولیکول‌های در حال رشد می‌شود و با پدیدار شدن یک فولیکول غالب تداخل پیدا می‌کند؛ بنابراین الگوهای ترشح طبیعی استروژن مختل شده و با عدم وقوع LH surge در اواسط سیکل ترشح پروژسترون در فاز فووتال وجود ندارد. با ترشح استروژن از فولیکول‌های کوچک، این بیماران هیپراس-تروژنیک<sup>۲</sup> و هیپرآندروژنیک<sup>۳</sup> شده و افزایش آندروژنها عموماً باعث کاهش تولید کبدی و ترشح گلبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)<sup>۴</sup> می‌گردد. در زنان طبیعی نزدیک به ۹۹٪ از آندروژن در گردش به SHBG یا سایر پروتئین‌های حامل موجود در پلاسما متصل می‌باشند و هنگامی که مقادیر بالای آندروژن SHBG را سرکوب کند، تستوسترون و سایر آندروژن‌های آزاد شدیداً افزایش می‌یابد (۱-۳).

تظاهرات عدم تخمک‌گذاری و اولیگووولاسیون و علائم شیمیایی و یا بالینی هیپرآندروژنیسم و نمای پلی کیستیک تخمدان به عنوان بیماری PCOS در نظر گرفته می‌شود (در سال ۲۰۰۳ وجود ۲ مورد از ۳ مورد علائم فوق به عنوان معیار Rotterdam جزء ملاک تشخیص PCOS ارائه شده است (۴)).

بیماران PCOS در معرض خطر دیابت، چاقی، بیماری‌های قلبی-عروقی و دیس لیپیدمی می‌باشند (۵-۷). مطالعه Zborowski در سال ۲۰۰۱ نشان داد که بیماران PCOS در معرض استئوپروز (پوکی استخوان) نیز قرار دارند که این اثر می‌تواند ناشی از عملکرد انسولین در جذب کلسیم و اثر هموسیستئین باشد (۸،۹). مطالعات متعدد نشان می‌دهد که متعاقب کاهش کلسیم سرم، افزایش هورمون پاراتیروئید (PTH)، منجر به افزایش فشارخون می‌گردد؛ لذا مصرف کلسیم می‌تواند از افزایش فشارخون و متعاقباً بیماری‌های قلبی-عروقی پیشگیری نماید (۱۰، ۱۱). در ضمن تجویز کلسیم و ویتامین D، سبب افزایش کلسیم و کاهش قند خون می‌شود (اثر کلسیم در اصلاح اختلال ترشح انسولین، نسبی و اثر ویتامین D کامل است) (۹). با مطالعات متعدد بر روی حیوانات، نقش کلسیم در تکامل تخمک نیز مشخص گردیده است، ولی چگونگی این اثربخشی ناشناخته می‌باشد و محققین لزوم اثربخشی کلسیم و ویتامین D را بر تخمک‌گذاری انسان (به خصوص در موارد PCOS)، از موارد مهم بررسی و مطالعه می‌دانند (۱۴-۱۲).

نظر به اینکه PCOS مجموعه‌ای از علائم همراه و مقاوم به درمان می‌باشد و با توجه به عوارض دارویی درمان‌های PCOS و هزینه بالای این درمانها، لذا مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر کلسیم- Vit D بر درمان اختلالات قاعدگی در بیماران مبتلا به PCOS و افزایش میزان موفقیت درمان‌های ناباروری (اثر بر تخمک‌گذاری و رشد فولیکول در مقایسه با درمان رایج متفورمین

- 1- Poly Cystic Ovarian Syndrome
- 2- Hyperestrogenic
- 3- Hyperandrogenic
- 4- Sex Hormone Binding Globulin

طراحی و اجرا شد. امید است نتایج حاصل از این مطالعه گام مهمی در جهت درمان عوارض و اختلالات قاعدگی و ناباروری و همچنین پیشگیری از پوکی استخوان در این بیماران باشد.

### روش بررسی

این مطالعه پژوهش تجربی از نوع کارآزمایی بالینی بود که در آن اثر یک داروی خاص بر درمان بیماری خاص در طی ۶ ماه سنجیده شد.

زنان گروه سنی ۲۰-۴۰ سال که جهت درمان ناباروری به درمانگاه ناباروری مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر مراجعه نموده و مبتلا به PCOS (با داشتن معیار Rotterdam)، شناخته شده بودند، به عنوان جامعه هدف و واحد آماری مطالعه در نظر گرفته شدند.

معیار Rotterdam شامل تظاهرات عدم تخمک‌گذاری و اولیگووولاسیون، علائم شیمیایی و یا بالینی هیپراندروژنیسم و نمای تخمدان پلی‌کیستیک است که در سال ۲۰۰۳ وجود ۲ مورد از ۳ مورد علائم فوق به عنوان ملاک تشخیص PCOS ارائه شده است (۴).

سیکل‌های غیرطبیعی قاعدگی (اولیگومنوره، آمنوره)، تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی، علائم شیمیایی و یا بالینی هیپراندروژنیسم (پرمویی، آکنه) به عنوان معیارهای ورود و وجود بیماری زمینه‌ای، سابقه جراحی شکم و لگن، ناباروری در مرد و هیستروسالپینگوگرافی و پرولاکتین غیرطبیعی به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

قبل از انجام مطالعه تأییدیه کمیته اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران و رضایت‌نامه از نمونه‌ها اخذ شد. بیماران انتخاب شده برای مطالعه به صورت همسان‌سازی شده به صورت تصادفی ساده در سه گروه درمانی ۲۰ نفره به صورت زیر تقسیم شدند: گروه اول تحت درمان با قرص کلسیم-Vit D (روزانه

۱۰۰۰mg کلسیم همراه با ۴۰۰IU ویتامین D شرکت تهران دارو- ایران) دو بار در روز به مدت ۳ ماه، گروه دوم تحت درمان با قرص کلسیم-Vit D (روزانه ۱۰۰۰mg کلسیم همراه با ۴۰۰IU ویتامین-D، شرکت تهران دارو، ایران) دو بار در روز به همراه متفورمین (روزانه ۱۵۰۰mg - شرکت دارویی مینو، ایران) سه بار در روز به مدت ۳ ماه و گروه سوم تحت درمان با قرص متفورمین (روزانه ۱۵۰۰mg، شرکت دارویی مینو، ایران) سه بار در روز به مدت ۳ ماه قرار گرفتند.

اطلاعاتی مانند سن، طول مدت ناباروری، سابقه سیکل‌های غیرطبیعی (اولیگومنوره، آمنوره)، بررسی‌های آزمایشگاهی (FSH، LH، PRL) و کلسیم خون و ادرار و عادات غذایی یک روز کامل توسط کارشناسان مامایی مستقر در درمانگاه از تک‌تک نمونه‌ها سؤال شد و در پرسشنامه درج گردید.

نمونه‌های هر سه گروه ماهیانه در اواسط سیکل طی مدت ۶ ماه متوالی (سه ماه تجویز دارو و سه ماه کنترل بعدی) توسط متخصص درمانگاه به منظور بررسی اندازه فولیکول غالب تخمدان، سونوگرافی واژینال شدند و نتایج دقیقاً در پرونده‌ها ثبت گردید.

اصلاح سیکل‌های قاعدگی (اولیگومنوره و آمنوره) با گرفتن شرح حال از بیمار (سیکل‌های منظم ماهیانه بر مبنای فواصل ۲۵-۳۰ روز) و تأیید بارداری با انجام تست  $\beta$ -hCG بررسی گردید. سپس، داده‌ها در یک طرح سه گروهی توسط متخصص آمار با کمک آمار توصیفی و استنباطی (آزمون فرضیه‌ها توسط آزمون  $\chi^2$ ، کروسکال-والیس و آنالیز واریانس یک طرفه) تجزیه و تحلیل آماری شد. با توجه به تکراری<sup>۱</sup> و رتبه‌ای<sup>۲</sup> بودن داده‌های متغیر وابسته (پاسخ به درمان) برای مقایسه اثر گروه‌های درمانی مختلف از روش رگرسیون چند متغیره و معادلات

1- Repeated Measures

2- Ordinal

جدول ۱- مشخصات متغیرهای کمی (M±SD) در زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

متغیرهای کمی / گروهها	سن (سال)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	مدت ناباروری (سال)	کلسیم سرم (mg/dl)	کلسیم ادرار (mg/dl)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	پرولاکتین (µg/ml)	مینیزیم سرم (mg/l)
کلسیم-D	۲۴/۹۵±۳/۵۶	۲۵/۷۵±۳/۹۴	۵/۰۸±۳/۸۵	۹/۸۴±۰/۷۳	۱۸۶/۲۶±۸۶/۶	۵/۲۰±۱/۹۸	۹/۹۰±۳/۵۸	۲۰۰/۰۶±۱۹۸/۷۵	۲/۱۷±۰/۲۳
کلسیم-D و متفورمین	۲۵/۸۰±۵/۶۱	۲۷/۸۱±۳/۷۸	۵/۵۲±۲/۷۴	۹/۴۳±۰/۷۱	۱۸۱/۷±۷۰/۶۴	۴/۹۵±۱/۶۶	۱۰/۲۴±۶/۳۸	۲۱۶/۶۶±۲۲۱/۲۵	۲/۰۷±۰/۲۴
متفورمین	۲۶/۹۵±۴/۴۴	۲۵/۱۶۲±۳/۸۶۰	۴/۶۷±۳/۳۱	۹/۶۱±۱/۰۳	۲۰۱/۸۹±۹۴/۴۴	۵/۶۷±۱/۷۰	۸/۸۱±۴/۵۱	۳۳۴/۱۵۳±۲۵۹/۰۲	۲/۱۲±۰/۲۹
کل	۲۵/۹۱±۴/۲۳	۲۶/۱۶۳±۳/۹۵	۵/۰۹±۳/۲۹	۹/۶±۰/۸۴	۱۸۹/۸۱±۸۳/۲	۵/۲۸±۱/۷۸	۹/۶۵±۴/۹۱	۲۴۸/۸۷±۲۳۱/۰	۲/۱۲±۰/۲۶
P-value (ANOVA)	۰/۳۳	۰/۱۰۸	۰/۷۲۷	۰/۳۰۶	۰/۷۳۸	۰/۴۳۸	۰/۶۴۰	۰/۱۴۵	۰/۵۲۸

بر آورد تعمیم یافته (GEE) استفاده شد.

### نتایج

در این مطالعه، ۶۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در سه گروه ۲۰ نفره مطابق پروتکل اجرایی به مدت ۶ ماه بررسی شدند. میانگین سنی نمونه‌ها ۲۳/۹۱±۴/۲۳ سال (فاصله سنی ۱۸-۳۷ سال) و میانگین BMI  $26/16 \pm 3/95 \text{ kg/m}^2$  بود که در فاصله  $16-36 \text{ kg/m}^2$  قرار داشت (جدول ۱). میانگین غلظت کلسیم خون در نمونه‌های سه گروه  $9/62 \pm 0/84 \text{ mg/dl}$  بود که در طیف نرمال ( $8/6-10/2 \text{ mg/dl}$ ) قرار دارد، همچنین میانگین غلظت

کلسیم در ادرار ۲۴ ساعته در سه گروه  $189/81 \pm 83/2 \text{ mg/dl}$  بود که در طیف نرمال ( $50-300 \text{ mg/dl}$ ) قرار داشت.

میانگین BMI بیماران  $26/16 \pm 3/95 \text{ kg/m}^2$  بود (جدول ۱) و از نظر متغیرهای کمی در سه گروه، با انجام آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

اکثر نمونه‌ها در هر سه گروه در ۶ ماه گذشته سابقه اولیگومنوره داشتند. به تفکیک در سه گروه به ترتیب ۲ نفر (۱۰٪)، ۵ نفر (۲۵٪) و ۲ نفر (۱۰٪) در ۶ ماه گذشته سابقه آمنوره داشتند (جدول ۲).

به منظور حذف اثر مخدوش‌کنندگی نوع رژیم غذایی از

جدول ۲- توزیع فراوانی متغیرهای کیفی در زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

P-value (Fisher Exact Test)	متفورمین		کلسیم-D و متفورمین		کلسیم-D		گروهها	متغیرهای کیفی
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۰/۷۳۲	۸۰	۱۶	۷۵	۱۵	۸۵	۱۷	اولیه	نوع ناباروری
	۲۰	۴	۲۵	۵	۱۵	۳		
۰/۱۲۶	۹۰	۱۸	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۲۰	دارد	اولیگومنوره
	۱۰	۲	۰	۰	۰	۰		
۰/۳۰۸	۱۰	۲	۲۵	۵	۱۰	۲	دارد	آمنوره
	۹۰	۱۸	۷۵	۱۵	۹۰	۱۸		
۰/۱۰۸	۸۰	۱۶	۱۰۰	۲۰	۹۰	۱۸	دارد	سابقه اولیگومنوره در ۶ ماه گذشته
	۲۰	۴	۰	۰	۱۰	۲		
۰/۱۵۳	۱۰	۲	۲۵	۵	۱۰	۲	دارد	سابقه آمنوره در ۶ ماه گذشته
	۹۰	۱۸	۷۵	۱۵	۹۰	۱۸		
---	۱۰۰	۲	۱۰۰	۲۰	۱۰۰	۲۰		جمع کل

1- Generalized Estimating Equation

جدول ۳- ارتباط بین تنظیم شدن سیکل‌های قاعدگی متعاقب مداخله درمانی در سه گروه زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

وضعیت سیکل	منظم		نامنظم		جمع کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کلسیم-Vit D	۶	۳۰	۱۴	۷۰	۲۰	۱۰۰
کلسیم-VitD و متفورمین	۱۰	۵۰	۱۰	۵۰	۲۰	۱۰۰
متفورمین	۷	۳۵	۱۲	۶۵	۲۰	۱۰۰

$p=0/400, \chi^2=0/83$

طریق پرسشنامه ضمیمه تغذیه بسامد ۲۴ ساعته، فراوانی دریافت گروه میوه، لبنیات، پروتئین و چربی در هر سه گروه مقایسه شد. آزمون آماری کروسکال والیس همگن بودن گروه‌ها را از نظر نوع رژیم غذایی نشان داد. البته شایان ذکر است که دریافت کلسیم از طریق لبنیات در حدود ۶۰٪ افراد کمتر از میزان توصیه شده روزانه (RDA) بود. سیکل‌های قاعدگی متعاقب سه ماه مداخله درمانی در گروه اول ۳۰٪، در گروه دوم ۵۰٪ و در گروه سوم ۳۵٪ منظم شده بود (جدول ۳). آزمون  $\chi^2$  با  $p=0/400$  نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد، هرچند که در گروه کلسیم-Vit D و متفورمین، تنظیم قاعدگی به وضوح بیش از دو گروه دیگر مشاهده شد. با تقسیم‌بندی BMI به سه گروه BMI=۲۵،

جدول ۴- ارتباط بین پاسخ درمانی (اندازه فولیکول) متعاقب مداخله درمانی در سه گروه زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

وضعیت سیکل	منظم		نامنظم		جمع کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کلسیم-Vit D	۶	۳۰	۱۴	۷۰	۲۰	۱۰۰
کلسیم-VitD و متفورمین	۱۰	۵۰	۱۰	۵۰	۲۰	۱۰۰
متفورمین	۷	۳۵	۱۲	۶۵	۲۰	۱۰۰

$p=0/400, \chi^2=0/83$

در ارتباط با پاسخ درمانی (اندازه فولیکول غالب) متعاقب مداخله درمانی در بیماران PCOS، آنالیز رگرسیون، چند متغیره و تحلیل GEE نشان داد که بین گروه متفورمین (گروه ۳) و گروه کلسیم-Vit D (گروه ۱) از نظر رشد فولیکول اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد. اما بین دو گروه کلسیم-Vit D و متفورمین (گروه ۲) و گروه کلسیم-Vit D (گروه ۱) از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $p=0/0372$ ). بدین معنی که

جدول ۴- ارتباط بین پاسخ درمانی (اندازه فولیکول) متعاقب مداخله درمانی در سه گروه زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

گروهها	کلسیم-D		کلسیم-D و متفورمین		متفورمین	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
پاسخ درمانی فولیکول در ماه سوم	ندارد	۱۹	۹۵	۱۰	۷۵	۹۵
	حد مرزی (۱۰-۱۲mm)	۱	۵	۲	۱۰	۰
پاسخ درمانی فولیکول در ماه چهارم	ندارد	۱۹	۹۵	۱۳	۶۵	۷۵
	حد مرزی (۱۰-۱۲mm)	۱	۵	۵	۲۵	۱۰
پاسخ درمانی فولیکول در ماه پنجم	ندارد	۱۶	۸۰	۱۲	۶۰	۷۳/۷
	حد مرزی (۱۰-۱۲mm)	۰	۰	۲	۱۰	۲۱/۱
پاسخ درمانی فولیکول در ماه ششم	ندارد	۱۵	۷۸/۹	۱۲	۶۲/۲	۷۸/۹
	حد مرزی (۱۰-۱۲mm)	۰	۰	۲	۱۰/۵	۵/۳
	دارد ( $\geq 12mm$ )	۴	۲۰	۶	۳۰	۵/۳
	دارد ( $\geq 12mm$ )	۴	۲۱/۱	۵	۲۶/۳	۱۵/۸

جدول ۵- برآورد ضرائب مدل رگرسیون GEE در زنان نابارور مبتلا به PCOS مراجعه کننده به درمانگاه درمان ناباروری ولیعصر، ۱۳۸۳

پارامتر	برآورد	خطای معیار	Z	P	OR
عرض از مبداء ۱	-۲/۵۰	۰/۴۱۲	-۶/۰۷	<۰/۰۰۱	--
عرض از مبداء ۲	-۱/۹۴	۰/۴۰۸	-۴/۷۵	<۰/۰۰۱	--
گروه درمانی ۱ (متفورمین)	۰/۴۳۳	۰/۶۰۹	۱/۰۶	۰/۲۹۰	۱/۵۴
گروه درمانی ۲ (کلسیم + متفورمین)	۰/۷۰۰	۰/۳۳۶	۲/۰۸	۰/۰۳۷	۲/۰۱
گروه درمانی ۳ (کلسیم + ویتامین د)	--	--	طبقه مرجع	--	--

همچنین طی مطالعه‌ای نشان داده شده است که تخمک متوقف شده در مرحله میوز با افزایش cAMP داخل سلولی یا کاهش داخل سلولی کلسیم همراه بوده و سپس با افزودن یون کلسیم در محیط کشت، این توقف در رشد تخمک اصلاح شد (۲۳).

در مطالعه دیگری وراپامیل تتراکائین به عنوان بلوک‌کننده کلسیم<sup>۲</sup> باعث توقف بلوغ تخمک در مرحله میوز می‌گردد (۲۱).

با توجه به مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نیز شواهدی از نقش کلسیم در بلوغ تخمک مطرح شده است (۱۲، ۱۳، ۱۵).

با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در زنان ایرانی، به نظر می‌رسد که تجویز کلسیم-Vit D روزانه در درمان این بیماران کمک‌کننده باشد. زیرا تجویز کلسیم-Vit D سبب افزایش کلسیم و کاهش قندخون می‌شود که اثر کلسیم در اصلاح اختلال ترشح انسولین نسبی و اثر ویتامین D کامل است (۹).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، با توجه به غلظت طبیعی کلسیم خارج سلولی و کلسیم اندراری، عملکرد PTH نیز به صورت طبیعی بوده و اختلالی در عملکرد آن وجود نداشت. همچنان که در مطالعه انجام شده توسط Jacob بر روی بیماران PCOS، کمبود ویتامین D در این افراد مشاهده گردید که در این بیماران علی‌رغم طبیعی بودن غلظت کلسیم خارج سلولی، متعاقب کاهش ویتامین D کاهش غلظت سرم کلسیم داخل سلولی و همچنین عملکرد غیرطبیعی تخمک مشاهده شد (۱۴).

گروه دوم، پاسخ درمانی مناسب‌تر و معنی‌دارتری نسبت به گروه ۱ نشان داده است. با توجه به ستون شانسها (OR)<sup>۱</sup> می‌توان چنین نتیجه گرفت که شانس پاسخ مناسب به درمان در گروه کلسیم-Vit D و متفورمین (گروه ۲) دو برابر پاسخ مناسب به درمان در گروه کلسیم-Vit D (گروه ۱) بوده است (OR=۲/۰۱).

علاوه بر آن پاسخ مثبت به درمان در گروه مصرف‌کننده کلسیم-Vit D در این ماهها بیش از مصرف متفورمین به تنهایی (گروه سوم) برآورد شده است؛ هرچند که آزمون‌های آماری این تفاوت را معنی‌دار نشان نداد (جدول ۴).

همچنین در هیچ یک از سه گروه متعاقب درمان، بارداری طبیعی رخ نداد.

## بحث

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مهمترین علت اولیگواوولاسیون و عدم تخمک‌گذاری در ۶-۴٪ جمعیت عمومی و بویژه زنان نابارور می‌باشد (۱). هیپرانسولینمی در این سندرم منجر به افزایش آندروژن و متعاقباً آترزی و عدم پدیدار شدن یک فولیکول غالب می‌گردد و با توجه به اینکه بلوغ تخمک، قدم مهمی در باروری و ایجاد بارداری می‌باشد، لذا عده‌ای از محققین طی مطالعات متعددی بر روی بی‌مهرگان و دوزیستان نقش کلسیم را در بلوغ تخمک اثبات نمودند و در پستانداران نیز نقش کلسیم در بلوغ تخمک به طور قوی تأیید شده است (۱۶-۱۲).

2- Calcium Blocker

1- Odds Ratio

آندروژن موجب اصلاح سیکل‌های قاعدگی و ایجاد باروری در زنان گردید (۲۰).

در مطالعه حاضر با توجه به نقش کلسیم در کاهش و تنظیم انسولین (۹) و همچنین مطالعه Velazquez در ارتباط با نقش متفورمین در تنظیم انسولین خون (۲۰)، به نظر می‌رسد اثر درمانی همزمان کلسیم و متفورمین با کاهش انسولین و آندروژن، در جهت تکامل فولیکول (رشد فولیکول) بهتر از دو گروه دیگر عمل نموده است. البته شایان ذکر است در این مطالعه در سه گروه بررسی شده، دریافت کلسیم از طریق مصرف روزانه لبنیات کمتر از میزان توصیه شده RDA (کمتر از ۱۵۰۰mg روزانه مصرف کلسیم از منابع عمده مانند شیر، ماست، دوغ، پنیر، کره و کشک) بود.

با توجه به مطالعه Schachter و همکاران مبنی بر افزایش هموسیستئین در بیماران PCOS (۱۸) و همچنین نقش هموسیستئین در معانعت از ورود کلسیم به داخل سلول آندوتلیال (۱۷) و نتایج مطالعه Zborowski JV، این بیماران در معرض استئوپروز قرار دارند (۸).

### نتیجه‌گیری

با توجه به دریافت ناکافی کلسیم در رژیم غذایی روزانه و نقش کلسیم-Vit D در سلامت استخوان و بهداشت باروری، تکامل تخمک و همچنین یافته‌های مطالعات قبلی در ارتباط با کاهش عملکرد کلسیم درون سلولی در این بیماران و همچنین با توجه به عملکرد متفورمین در کاهش و تنظیم انسولین علاوه بر آن نقش شناخته شده کلسیم-Vit D در اصلاح و تنظیم انسولین؛ به نظر می‌رسد که مصرف همزمان این دو مکمل در اصلاح هیپرانسولینمی ناشی از PCOS و متعاقب آن اصلاح اختلال قاعدگی و تکامل فولیکول موثرتر عمل نماید. انجام مطالعات وسیعتر اپیدمیولوژیک، آزمایشگاهی و بالینی در ارتباط با نقش کلسیم-Vit D در تکامل

این مطالعه تأکید می‌کند که غلظت کلسیم خارج سلولی نمی‌تواند نشان‌دهنده طبیعی بودن کلسیم داخل سلولی باشد.

در بررسی نقش کلسیم در درمان اختلالات قاعدگی روی سه گروه مورد مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد. هرچند که در گروه کلسیم-متفورمین تنظیم قاعدگی به وضوح بیش از دو گروه دیگر بود. به نظر می‌رسد به دلیل کم بودن حجم نمونه این اختلاف معنی‌دار نشده است اما با افزایش حجم نمونه در گروه کلسیم-Vit D و متفورمین، در تنظیم اختلالات قاعدگی اثر بخش‌تر عمل نماید. مطالعه Yacob و همکاران نیز در ارتباط با اثر بخشی کلسیم-Vit D به میزان ۱۵۰۰mg در مدت ۶ ماه در درمان اختلالات قاعدگی در ۱۳ خانم مبتلا به PCOS نشان داد که پس از دو ماه درمان، در ۷ نفر از نمونه‌ها اختلالات قاعدگی از بین رفت (۱۴).

با توجه به عملکرد متفورمین در کاهش و تنظیم انسولین و همچنین نقش کلسیم-Vit D در اصلاح اختلال انسولین، به نظر می‌رسد مصرف همزمان این دو مکمل در اصلاح اختلال انسولین بیماران و متعاقب آن کاهش آندروژن و تنظیم قاعدگی بهتر عمل نماید.

در ارتباط با پاسخ درمانی بر اندازه فولیکول متعاقب مداخله درمانی در بیماران PCOS، در آنالیز رگرسیون GEE بین گروهی، بین گروه کلسیم-Vit D و متفورمین (گروه ۲) و گروه کلسیم-Vit D (گروه ۱) از نظر آماری اختلاف دو گروه معنی‌دار بود. یعنی فراوانی نسبی پاسخ‌دهی رشد فولیکول در گروه کلسیم-Vit D و متفورمین به نسبت دو گروه دیگر به‌طور معنی‌داری در ماه‌های پنجم و ششم بیشتر دیده می‌شود. در مطالعات انجام شده بر روی حیوانات نیز بلوغ تخمک متعاقب درمان با کلسیم تأیید شده است (۱۲).

همچنین در مطالعه Velazquez در بیماران PCOS، متعاقب ۶ ماه درمان با متفورمین کاهش انسولین و

پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/ ۹۰۷ مورخ ۸۲/۱۲/۲۸ می‌باشد. از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران کمال تشکر را داریم.

فولیکول تخمدان انسانی، الزامی به نظر می‌رسد بتوان نقش ویتامین D و کلسیم را در بلوغ تخمک به ویژه در این سندرم به وضوح مشخص نمود تا در صورت تأیید دقیق‌تر این ارتباط، گامی موثر در درمان این بیماران با هزینه کمتر و اثربخشی بیشتری برداشته شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم

### References

- 1- Speroff L, Marc AF. Clinical gynecology endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2005;Chapter 12,pp:465.
- 2- نیرومنش شیرین، رضایی زهرا، افتخار زهرا و همکاران، اصول بیماریهای زنان و زایمان، هکر- مور، ویرایش سوم، موسسه فرهنگی، انتشاراتی سیمیا، ۱۳۷۸، صفحات: ۴۹۱-۴۸۹.
- 3- Jonathan S, Berek. Novak's Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins. 13<sup>th</sup> Edition. 2002;Chapter27,pp: 996.
- 4- The Rotterdam ESHRE/ Asrm-sponsored PCOs consensus workshop group- revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOs). Human reproduction. 2004;19(1)pp:41-47.
- 5- Conway GS, Agarwal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary syndrome, clinical endocrinol. 1992;37(2):119-125.
- 6- Wild RA. Long-term health consequences of PCOs. Hum reprod update. 2002;8(3):231-241.
- 7- Tallbot EO, Guzik DS, Sutton-tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(11):2414-21.
- 8- Zborowski JV, Talbtt EO, Cauley JA. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the impact on bone. Obstet Gynecol Clininical North Am. 2001; 28(1):135-51.
- 9- دکتر ملتلی. کلسیم و دیابت، مجموعه مقالات پیرامون اختلالات ویتامین D، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرداد ۱۳۸۱. صفحه: ۴۰.
- 10- Jorde R, Sundsfyord J, Haug E, Bonaa KH. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. Hypertention 2000;35: 1154-9.
- 11- Bostick RM, Kushi LH, Wu Y, Meyer KA, Sellers TA, Folsom AR. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women. Am J Epidemiol 1999; 149:151-61.
- 12- Homa ST, Carroll J, Swann K. The role of calcium in mammalian oocyte maturation and egg activation. Hum Reprod 1993;8:1274-81.
- 13- Kaufman M, Homa ST. Defining a role for calcium in the resumption and progression of meiosis in the pig oocyte. J Exp Zool. 1993;265:69-76.
- 14- Thys- Yacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian J.P. Vitamin D and Calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids 1999; 64: 430-5.
- 15- Toth S, Huneau D, Banrezes B, Ozil JP. Egg activation is the result of calcium signal summation in the Mouse. Reproduction. 2006;131(1):27-34.
- 16- Lee JH, Joon SY, Bae IH. Studies on  $ca^{+2}$ - channel distribution in maturation arrested mouse oocyte. Mol Reprod Dev. 2004;69(2):174-85.
- 17- Zhang HS, Xiao JH, Cao EH, Qin JF. Homocysteine inhibits store- mediated calcium entry in human endothelial cells: evidence for involvement of membrane potential and actin cytoskeleton. Mol Cell Biochem. 2005;269(1-2):37-47.
- 18- Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. Hum Reprod. 2003;18(4):721-7.

- 19- Chen JC, Wangy L, Liu CP, Liu Cp, Cheng JS, Chang HT, Yuk-Keung L, et al. Clomiphene, an ovulation inducing agent, causes  $[Ca^{+2}]$  increases in human osteoblast like cells. *Chin J Physiol.* 2001;44(2):67-72.
- 20- Velazquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after Metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90(3):395-5.
- 21- Kiatal H, Santuli R, Wright KH, Wallach EE. Examination of the role of calcium in the in vitro perfused ovary with use of ethyleneglycol-bis (beta-amino-ethylether)<sup>n</sup>, n'- tetraacetic acid and verapamil. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(6 pt 1):705-8.
- 22- Kobayashi K, Kiatal H, Santulli R, Wright KH and Wallach EE. Influence of calcium and magnesium deprivation on ovulation and ovum maturation in the perfused rabbit ovary. *Biol Reprod* 1984;31(2):287-95.
- 23- Racowasky C. The releasing action of calcium upon cyclic AMP dependent meiotic arrest in hamster oocytes. *J EXP Zool.* 1986;239:263-75.

Archive of SID