

## Comparing effect administration calcium-vitamin D and metformin in regulating menstrual cycle in women with polycystic ovarian syndrome

A. Bahman<sup>1</sup>, Sh. Abotorabi<sup>1</sup>, T. Dabaghi Ghaleh<sup>1</sup>, A. Javadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

<sup>2</sup> Department of Social Science, School of Medicine, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

Corresponding Address: Shokohosadat Abotorabi, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Science, Qazvin, Iran

Tel: +98-28-32236374, Email: shabotorabi@qums.ac.ir

Received: 8 Aug 2017; Accepted: 29 Nov 2017

### \*Abstract

**Background:** Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrinological gynecologic disorders of reproductive aged women. Its complications contains various clinical symptoms including irregular menstruation, hirsutism, increasing risk of endometrial hyperplasia, diabetes II, neoplasia, and infertility.

**Objective:** This study aimed to compare the effect of two drugs metformin and calcium-D in regulating menstrual abnormalities.

**Methods:** This randomized single blind clinical trial was done in Kosar hospital in 2013. In this study, 60 reproductive aged women 20-40 ages with PCOS were selected according to Rotterdam criteria and randomly divided into two groups of 30 subjects. The first group was given daily a calcium-D tablet (1000 mg calcium, vitamin D 400 IU) and second group were given metformin tablet 500 mg 3 times per day for 6 months. At the end of study, ovarian sonography, change of mean interval menstrual cycles and level of blood testosterone were recorded. All data were analyzed with T-test and repeated Measures.

**Findings:** Mean menstrual cycle in the first and end of the study in the Ca-D and metformin groups were respectively  $56.45 \pm 33.35$  and  $53.71 \pm 33.12$  days that were not statistically significant. After treatment, the ovarian volume was decreased to 51% and 49% in the Ca-D and metformin groups respectively in sonography that there was no significant between them.

**Conclusion:** The findings demonstrated that administration of these two drugs were similar function in regulate the menstrual cycle and reduce the volume of the ovaries in women with PCOS.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, Vitamin D, Calcium, Metformin

**Citation:** Bahman A, Abotorabi Sh, Dabaghi Ghaleh T, Javadi A. Comparing effect administration calcium-vitamin D and metformin in regulating menstrual cycle in women with polycystic ovarian syndrome. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(1): 4-12.

## مقایسه تأثیر تجویز کلسیم-د و متفورمین در تنظیم چرخه قاعدگی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر عطیه بهمن<sup>۱</sup>، دکتر شکوه‌السادات ابوترابی<sup>۱</sup>، دکتر طلعت دباغی قلعه<sup>۱</sup>، دکتر امیر جوادی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

<sup>۲</sup> گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه زنان و زایمان، تلفن ۳۲۲۳۶۳۷۴-۰۲۸  
تاریخ دریافت: ۹۶/۵/۱۷؛ تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۸

### \*چکیده

**زمینه:** سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع‌ترین بیماری اندوکراین زنان در سنین باروری محسوب می‌شود. علائم و عوارض آن طیفی از تظاهرات بالینی مختلف نظیر؛ اختلال چرخه قاعدگی، افزایش خطر ابتلا به هایپرپلازی آندومتر، نئوپلازی، افزایش خطر دیابت نوع ۲ و نازایی می‌باشد.

**هدف:** مطالعه حاضر با هدف مقایسه تأثیر دو داروی متفورمین و کلسیم-د در تنظیم چرخه قاعدگی این بیماران انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** این کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور، سال ۱۳۹۱ در بیمارستان کوثر انجام شد. در این مطالعه، ۶۰ خانم در سنین باروری ۲۰ تا ۴۰ سال مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک طبق معیارهای کارگروه روتردام انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. در گروه اول روزانه یک عدد قرص کلسیم-د (۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم، ۴۰۰ واحد ویتامین د) و در گروه دوم سه عدد قرص متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌مدت ۶ ماه داده شد. در انتهای مطالعه، سونوگرافی از تخمدان‌ها، تغییرات میانگین فاصله چرخه‌های قاعدگی و سطح تستوسترون خون بررسی شد. تمامی داده‌ها با آزمون‌های آماری تی مستقل و تحلیل واریانس اندازه‌های تکراری تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** متوسط چرخه قاعدگی در ابتدا و انتها در گروه کلسیم ۳۳/۳۵±۵۶/۴۵ و در گروه متفورمین ۳۳/۱۲±۵۳/۷۱ روز بود که اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. بعد از درمان در سونوگرافی حجم تخمدان‌ها در گروه کلسیم ۵۱٪ و متفورمین ۴۹٪ کاهش یافت که اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان داد که هر دو دارو در تنظیم چرخه قاعدگی و کاهش حجم تخمدان‌ها در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اثر مشابه دارد.

**کلیدواژه‌ها:** سندرم تخمدان پلی کیستیک، ویتامین-دی، کلسیم، متفورمین

### \*مقدمه

علت واحد داشته باشد، نیست. در واقع این سندرم یک اختلال پیچیده است که در آن متغیرهای ژنتیکی و عوامل محیطی با هم در پاتوفیزیولوژی دخیل هستند.<sup>(۱)</sup> براساس معیارهای روتردام ۲۰۰۳، ۲ مورد از ۳ مورد زیر جهت تشخیص این بیماری در نظر گرفته شده است که شامل؛ کاهش یا عدم تخمک‌گذاری، علائم بالینی و یا بیوشیمیایی هیپراندرژنیسم، تخمدان‌های پُر از کیست در سونوگرافی و رد کردن بیماری‌هایی نظیر هایپرپلازی

سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع‌ترین (Polycystic ovary syndrome; PCOS) بیماری اندوکراین زنان در سنین باروری است که شیوع متفاوتی (۵ تا ۱۰ درصد) برای آن ذکر شده است. علائم آن طیفی از عدم تخمک‌گذاری مزمن و اختلالات چرخه قاعدگی، هیرسوتیسم، نازایی، چاقی، مقاومت به انسولین، افزایش خطر دیابت نوع ۲ و عوارض قلبی-عروقی می‌باشد. PCOS یک اختلال اندوکراین اختصاصی که

به مشکل زمینه‌ای کبدی، کلیوی یا نارسایی احتقانی قلب ترجیحاً استفاده نمی‌شود. این موارد باعث کاهش پذیرش استفاده از این داروی مؤثر ولی عارضه‌دار شده است.<sup>(۶)</sup>

شواهد نشان می‌دهد که کلسیم نقش مهمی در فعال کردن و بلوغ اوسیت در حیوانات دارد. بنابراین متابولیسم کلسیم می‌تواند نقش مهمی در بروز PCOS داشته باشد.<sup>(۷)</sup>

زنان مبتلا به PCO به‌طور اختصاصی دارای سطوح بالای سی از پروتئین واکنشی سی (C-reactive protein)، خنثی‌کننده فاکتور فعال‌ساز پلازمینوژن (plasminogen activator inhibitor-1)، هموسیستتین و لیپوپروتئین کم‌چگالی (Low Density Lipoprotein) می‌باشند.<sup>(۸)</sup> سن، جنس و شرایط جغرافیایی که فرد در آن زندگی می‌کند از جمله عواملی می‌باشند که با کمبود ویتامین دی در ارتباط هستند و افراد با چاقی شدید سطح پایین‌تری از کلسی دیول (Calcidiol) در مقایسه با BMI طبیعی دارند. متفورمین تنها در صورتی که BMI کنترل شده باشد می‌تواند در تنظیم چرخه قاعدگی در بیماران مبتلا به PCO نقش داشته باشد.<sup>(۹)</sup>

در مطالعه کوتسا و همکاران در سال ۲۰۰۹، نقش درمان ویتامین دی بر متابولیسم گلوکز در ۱۵ خانم مبتلا به PCOS با میانگین سنی ۲۸ سال طی سه ماه بررسی و نتایج نشان داد که ترشح انسولین بعد از درمان با آلفا کلسی دیول افزایش می‌یابد و تغییرات معنی‌داری در نمایه لیپیدی (افزایش HDL) به‌وجود می‌آید.<sup>(۱۰)</sup>

در مطالعه رشیدی و همکاران در سال ۲۰۰۴ روی ۶۰ خانم نازا با سن ۲۰ تا ۴۰ سال و مبتلا به PCOS، اثر متفورمین و کلسیم-دی در تنظیم چرخه قاعدگی یا ایجاد باروری را مقایسه و به‌این نتیجه رسیدند که در ماه سوم مصرف دارو، چرخه قاعدگی در ۵۰ درصد موارد گروه مصرف‌کننده کلسیم-دی به همراه متفورمین، ۳۵ درصد در گروه مصرف‌کننده متفورمین و ۳۰ درصد در گروه مصرف‌کننده کلسیم-دی منظم شد. اگرچه با توجه به تعداد موارد، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد.<sup>(۱۱)</sup>

مادرزادی آدرنال (NCAH)، تومورهای مترشحه آندروژن و سندرم کوشینگ می‌باشد.<sup>(۲)</sup>

جهت کاهش مقاومت بر انسولین، دیس لیپیدمی، اختلالات قاعدگی و نشانه‌های آندروژن در بیماران مبتلا به PCOS، رژیم درمانی و ورزش جهت متعادل کردن روش زندگی توصیه می‌شود. مکانیسم این اثر احتمالی به‌صورت اثر ویتامین دی در ترشح انسولین، نقش کلسیم داخل سلولی در ترشح انسولین از سلول‌های بتا و اختلال محور انسولین در PCOS ذکر شده است.<sup>(۳)</sup>

کلسیم-د نقش وسیعی در مکانیسم‌های اختصاصی داخل سلولی شامل متابولیسم انسولین و مسیرهای جذب آن دارد. همچنین در بافت‌های غیراختصاصی نظیر تخمدان تأثیر مثبتی بر روند رشد و تکامل فولیکول و تخمک‌گذاری دارد. با توجه به این که PCOS می‌تواند همراه با نشانه‌های قلبی-عروقی نظیر؛ التهاب، ترومبوز، آپنه خواب و اختلال آندوتلیال باشد و از طرفی مقاومت به انسولین و چاقی مرکزی نیز منجر به پیشرفت اختلالات متابولیک می‌شود، نشان داده شده که کاهش وزن، مصرف متفورمین و ویتامین دی باعث کاهش سطح انسولین و مهار غلظت آندروژن خون می‌شود.<sup>(۴)</sup>

با توجه به این که این سندرم در خانم‌های جوان در سنین باروری شیوع قابل ملاحظه‌ای دارد و اختلالات چرخه قاعدگی هم در این افراد از نظر تخمک‌گذاری پُر اهمیت است، روش‌های متفاوتی جهت تنظیم چرخه قاعدگی پیشنهاد شده است که عبارتند از: مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری، داروهای حساس‌کننده به انسولین (نظیر متفورمین)، پروژستین‌ها و کاهش وزن (خصوصاً در افراد چاق).<sup>(۵)</sup> هر کدام از این روش‌ها، عوارض و فواید خود را دارند به‌عنوان مثال؛ متفورمین به عنوان دارویی رایج در افزایش حساسیت محیطی سلول‌ها به انسولین و کاهش آندروژن‌ها مصرف می‌شود که در مبتلایان چاق و لاغر باعث تخمک‌گذاری می‌شود ولی در برخی موارد عوارضی نظیر؛ اختلالات گوارشی و اسیدوز لاکتیک را ایجاد می‌کند. از طرفی در بیماران مبتلا

اندازه‌گیری مقدار نور تابش یافته، غلظت مواد را تعیین کرد. همچنین تیروتروپین، پرولاکتین، دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات (DHEAS) و سونوگرافی تخمدان‌ها نیز درخواست شد.

آزمایشات و تهیه سرم در آزمایشگاه بیمارستان کوثر انجام و به آزمایشگاه طرف قرارداد ارسال می‌گردید. سونوگرافی نیز در بیمارستان توسط یک سونوگرافیست مشخص صورت گرفت. بیماران به صورت تصادفی ساده به دو گروه ۳۰ نفره مصرف‌کننده کلسیم- دی (گروه ۱) و مصرف‌کننده متفورمین (گروه ۲) دسته‌بندی شدند. گروه یک از قرص کلسیم- دی به صورت یک عدد (کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم، ویتامین- د ۲۰۰ واحد) روزانه و گروه دو از قرص متفورمین (۵۰۰ میلی‌گرم) روزی سه عدد به مدت ۶ ماه استفاده کردند. معیار ورود به مطالعه بیماران مبتلا به PCO طبق کارگروه روتردام ۲۰۰۳ در خانم‌های مبتلا به عدم یا تأخیر تخمک‌گذاری مزمن بود.<sup>(۱)</sup> معیارهای خروج از مطالعه؛ بیماری‌های تیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی، استفاده از روش کنتراستپشن هورمونی در ۲ ماه اخیر، هیپرپلازی غیرکلاسیک مادرزادی آدرنال (بالا بودن ۱۷- هیدروکسی پروژسترون بیش‌تر از ۸۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) بود.

در شروع مطالعه، راهنمایی و آموزش‌های لازم به بیماران برای مصرف منظم دارو و ثبت زمان چرخه در تقویم جیبی داده شد. طول مطالعه براساس پیگیری شش چرخه متوالی در هر بیمار بود که در طی این زمان با تماس تلفنی و ویزیت منظم، وضعیت مصرف دارو پیگیری گردید (چرخه قاعدگی از شروع یک خون‌ریزی قاعدگی تا خون‌ریزی قاعدگی بعدی در نظر گرفته شد). پس از اتمام مطالعه، داده‌های ثبت شده جمع‌آوری و میانگین فاصله چرخه‌ها محاسبه شد. در پایان مطالعه، اندازه‌گیری سطح تستوسترون خون و سونوگرافی از تخمدان‌ها انجام شد.

براساس معیارهای روتردام برای رد کردن هایپرپلازی آدرنال، سطح بازال ۱۷- هیدروکسی پروژسترون

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۷، گوپتا و همکاران نقش ویتامین دی را بر روی دو گروه ۲۵ نفری مبتلا به PCOS به مدت ۱۲ هفته بررسی و مشاهده نمودند که ویتامین دی بر روی منظم کردن فعالیت تخمدان‌ها و تنظیم پروفایل متابولیک بدن مانند: کاهش مقاومت انسولین و کاهش FBS نقش تأثیرگذاری دارد.<sup>(۱۲)</sup> در مطالعه فروزان‌فر که در بین ۹۰ بیمار مبتلا به PCOS انجام شد تأثیر مثبت ویتامین دی بر روی متابولیسم گلوکز و لیپید تنها در دوز ۴۰۰۰ واحد مشاهده شد.<sup>(۱۳)</sup> لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر کلسیم دی و متفورمین در تنظیم چرخه قاعدگی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد.

#### \* مواد و روش‌ها:

این کارآزمایی بالینی تصادفی یک سویه کور پس از تأیید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با رضایت آگاهانه بر روی ۶۰ بیمار با نامنظمی قاعدگی در سنین باروری ۲۰ تا ۴۰ سال (صرف‌نظر از وضعیت تأهل) که مبتلا به PCO بودند، صورت گرفت. افراد مورد بررسی از مراجعین به درمانگاه بیمارستان آموزشی درمانی کوثر طی سال‌های ۹۰ تا ۹۱ انتخاب شدند. در بدو ورود شرح حال‌گیری و معاینه توسط مجری طرح انجام و در پرسش‌نامه‌ای اطلاعات دموگرافیک (قد، وزن، سن، دور کمر) و تاریخ روزهای قاعدگی ثبت شد. سپس آزمایش خون جهت بررسی هورمون محرک فولیکولی (FSH)، استرادیول (E2)، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون (افراد الزاماً ناشتا بودند) و حداقل ۴ سی‌سی خون جهت تهیه سرم گرفته و در یخچال نگه‌داری شد و در طی مدت ۷ روز به آزمایشگاه مربوطه ارجاع می‌شد. اندازه‌گیری نمونه‌ها به روش الکتروکمی لومینسانس (ECL) (مربوط به شرکت روش آلمان) انجام شد. کمی لومینسانس به تابش نور از محل تهییج شده یک واکنش، زمانی که به سطح پایه برمی‌گردد، اطلاق می‌شود. با تلفیق یک واکنش کمی لومینسانس و یک واکنش ایمنولوژیک می‌توان با

### جدول ۱- میانگین شاخص‌های آنتروپومتریک در دو گروه (هر گروه ۳۰ نفر)

سطح معنی‌داری*	کلسیم-د	متفورمین	گروه
	انحراف معیار ± میانگین		شاخص‌های آنتروپومتریک
۰/۷۲۴	۱/۵۹±۵/۷۴	۱/۵۹±۵/۷۲	قد (متر)
۰/۱۶۴	۶۱/۱۹±۱۲/۳۷	۶۴/۷۹±۱۳/۵۴	وزن (کیلوگرم)
۰/۰۷۹	۸۲/۲۸±۱۲/۶۹	۸۶/۹۸±۱۴/۰۱	دور کمر (سانتی‌متر)
۰/۱۷۳	۲۴/۰۵±۴/۵۹	۲۵/۴۳±۵/۵۱	نمایه توده بدن (کیلوگرم / مترمربع)

\* آزمون تی

قبل از درمان، متوسط چرخه قاعدگی در گروه مصرف‌کننده کلسیم-د ۵۶/۴۵ روز و در گروه مصرف‌کننده متفورمین ۵۳/۷۱ روز بود که اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ( $P=۰/۱۷$ ). بعد از درمان، میانگین مدت چرخه در شش دوره در هر دو گروه به ترتیب آورده شده است که در آزمون آماری این میانگین‌ها نیز اختلاف معنی‌داری یافت نشد ( $P=۰/۳۸۰$ ) (جدول شماره ۲).

### جدول ۲- میانگین چرخه قاعدگی در دو گروه، قبل و تا شش چرخه بعد از شروع درمان

سطح معنی‌داری*	کلسیم-د	متفورمین	گروه
	انحراف معیار ± میانگین		چرخه قاعدگی (روز)
۰/۲۸	۵۶/۴۵±۱۴/۲۶	۵۳/۷۱±۱۰/۷۰	روز قبل
	۴۸/۱۶±۸/۵۰	۴۵/۰۴±۷/۴۸	اول
	۴۱/۷۱±۸/۹۰	۳۷/۷۵±۹/۰۷	دوم
	۳۵/۵۵±۶/۴۲	۳۴/۳۹±۵/۰۵	سوم
	۳۴/۵۵±۷/۶۱	۳۳/۸۸±۳/۷۹	چهارم
	۳۳/۵۵±۷/۱۹	۳۳/۹۲±۴/۹۶	پنجم
	۳۳/۲۵±۶/۴۸	۳۳/۱۲±۳/۳۸	ششم

در طول زمان، متوسط طول چرخه قاعدگی با استفاده از دارو در دو گروه تغییر معنی‌داری داشت و بهبود یافت. در گروه مصرف‌کننده متفورمین از ۵۳/۷۱ به ۳۸/۸۲ روز و در گروه مصرف‌کننده کلسیم-د از ۵۶/۴۵ به ۴۰/۴۷ روز رسید ( $P<۰/۰۰۱$ ) ولی این تغییر به نوع درمان وابسته نبود و در هر دو گروه رخ داد ( $P=۰/۱۹۶$ ) (نمودار شماره ۱).

صبحگاهی اندازه‌گیری شد که سطح طبیعی آن حداکثر ۲ تا ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. برای رد کردن هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک و نارسایی زودرس تخمدان‌ها، اندازه‌گیری استرادیول (E2) و FSH سرم کافی است و رد کردن سایر علل نظیر تومورهای ترشح‌کننده آندروژن و سندرم کوشینگ تنها وقتی لازم است که از نظر بالینی مورد شک باشند.<sup>(۱)</sup> اندازه‌گیری پرولاکتین (PRL) سرم هم برای رد هیپرپرولاکتینمی توصیه شده است. البته باید در نظر داشت که در بسیاری از بیماران هیپرآندروژنیک، سطوح PRL مختصری بالاتر از نرمال می‌باشد.

مطابق این کارگروه، هیپرآندروژنیسم در بالین با هیپوستیسم و آکنه آندروژنیک (که این مورد باید با تأخیر تخمک‌گذاری همراه باشد) و در پاراکلینیک با سطح خونی بالای تستوسترون یا DHEAS مطرح شد.

در معیارهای روتردام در تشخیص PCOS برای تخمدان‌های پلی‌کیستیک می‌بایست حداقل در یک تخمدان ۱۲ فولیکول ۲ تا ۹ میلی‌متری یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۷ تا ۷/۵ سی‌سی وجود داشته باشد که با سونوگرافی در روز ۳ تا ۵ چرخه قاعدگی تشخیص داده می‌شود.<sup>(۲)</sup> جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی و مجذور کای و آنالیز واریانس با داده‌های تکرارشونده و نرم‌افزار SPSS ۱۶ استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### \* یافته‌ها:

از ۶۰ خانم مبتلا به PCOS که تحت درمان با کلسیم-د و متفورمین قرار گرفتند از نظر معیارهای آنتروپومتري بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. متوسط سن در گروه متفورمین و کلسیم دی به ترتیب ۲۳/۲۹±۳/۸ و ۲۳/۶۷±۳/۲ سال بود که آزمون آماری تی مستقل اختلاف معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد (جدول شماره ۱).

### جدول ۳- مقایسه شاخص‌های مورد بررسی بین دو گروه قبل و پس از درمان

معنی‌داری سطح	کلسیم دی	متفورمین		
* < ۰/۰۰۱	۵۶/۴۵ ± ۱۳/۹	۵۳/۷۱ ± ۱۱/۲۳	قبل	میانگین چرخه قاعدگی (روز) <sup>۱</sup>
	۴۰/۴۷ ± ۷/۷۷	۳۸/۸۲ ± ۳/۳۹	بعد	
** ۰/۴۱	۳۹ (۷۶/۵ درصد)	۳۷ (۷۳/۵ درصد)	کم‌تر از روز ۳۵	فراوانی چرخه نرمال پس از درمان <sup>۲</sup>
	۱۲ (۲۲/۵ درصد)	۱۴ (۲۷/۵ درصد)	بیش‌تر از روز ۳۵	
** ۰/۱۷۷	۴۷ (۹۲/۲ درصد)	۴۲ (۸۲/۴ درصد)	قبل	نمای سونوگرافیک پلی‌کیستیک <sup>۲</sup>
** ۰/۵	۲۶ (۵۱ درصد)	۲۵ (۴۹ درصد)	بعد	
*** ۰/۱۹۸	۰/۸۴ ± ۱/۰۶	۰/۸۴ ± ۰/۴۷	قبل	میانگین سطح تستوسترون <sup>۱</sup> (نانوگرم/میلی‌لیتر)
	۰/۴۰ ± ۰/۸۴	۰/۲۵ ± ۰/۷۵	بعد	

<sup>۱</sup> انحراف معیار ± میانگین،<sup>۲</sup> فراوانی (درصد)

\* آزمون تحلیل واریانس اندازه‌های تکراری

\*\* آزمون مربع کای

\*\*\* آزمون تی

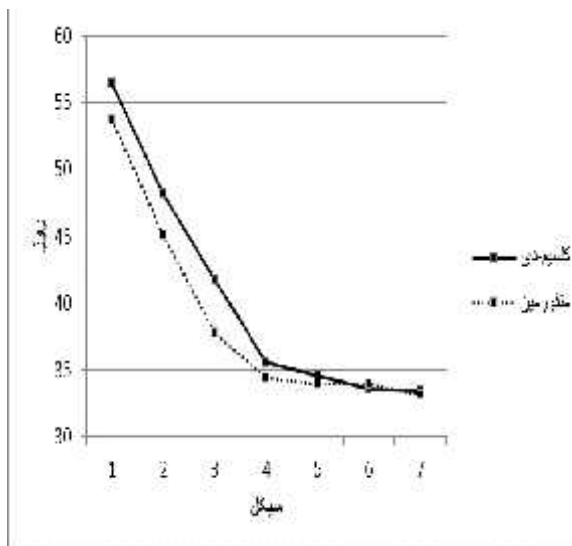
### \* بحث و نتیجه‌گیری:

تجویز کلسیم دی و متفورمین به زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در کاهش مقاومت به انسولین و در نتیجه تنظیم چرخه قاعدگی در خانم‌های مبتلا به PCOS تأثیر مشابه‌ای داشتند و تعداد خانم‌ها با چرخه قاعدگی منظم در پایان درمان در هر دو گروه افزایش آماری معنی‌داری را نشان داد.

در مطالعه رشیدی و همکاران ۳۰ درصد گروه کلسیم-د، ۵۰ درصد گروه کلسیم-د و متفورمین و ۳۵ درصد گروه متفورمین در چرخه سوم درمان قاعدگی تنظیم شد که بین گروه‌ها ارتباط آماری معنی‌دار مشاهده نشد که از این نظر با مطالعه ما همخوانی داشت.<sup>(۱۱)</sup>

گوپتا و همکاران، نقش ویتامین دی را بر روی دو گروه ۲۵ نفره از افراد مبتلا به PCOS بررسی کردند. آن‌ها ۶۰ هزار واحد ویتامین دی هفتگی را به مدت ۱۲ هفته تجویز و پروفایل بالینی و بیوشیمیایی قبل و بعد از تجویز را با هم مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که

### نمودار ۱- مقایسه روند تغییرات متوسط فواصل قاعدگی‌ها (گروه متفورمین و کلسیم-دی)



در گروه مصرف‌کننده کلسیم-د از چرخه چهارم و در گروه مصرف‌کننده متفورمین از چرخه سوم درمان، فواصل قاعدگی‌ها نرمال (کم‌تر از ۳۵ روز) شد که به ترتیب در جدول آمده است ولی دو گروه از نظر آماری با هم یکسان بودند ( $P=۰/۴۱$ ). در سونوگرافی تخمدان‌ها، قبل از درمان بین دو گروه توزیع نمای پلی‌کیستیک مشابه بود ولی بعد از درمان حجم تخمدان‌ها در دو گروه کاهش معنی‌داری داشت. (۴۹ درصد در گروه مصرف‌کننده متفورمین و ۵۱ درصد در گروه مصرف‌کننده کلسیم-د) اما بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد ( $P=۰/۵$ ).

میانگین سطح تستوسترون خون قبل از مطالعه در دو گروه در محدوده نرمال و بدون اختلاف آماری بود ( $P=۰/۱۹۸$ ) ولی بعد از درمان، سطح آن در هر دو گروه کاهش یافت ولی اختلاف آماری معنی‌داری نسبت به قبل پیدا نکرد ( $P=۰/۱۹$ ) (جدول شماره ۳).

ویتامین دی بر روی فعالیت تخمدان‌ها، کاهش مقاومت به انسولین و کاهش FBS نقش دارد که از نظر تأثیر ویتامین دی با مطالعه حاضر همخوانی داشت ولی دوز تجویزی ویتامین دی بسیار بالاتر از مطالعه ما بود.<sup>(۱۲)</sup>

در مطالعه فروزان‌فر نقش درمان ویتامین دی در بین بیماران مبتلا به PCOS در ۳ گروه ۳۰ نفره؛ یک گروه دارونما، گروه دیگر ۱۰۰۰ واحد روزانه ویتامین دی و گروه سوم ۴۰۰۰ واحد روزانه ویتامین دی انجام و تأثیر مؤثر ویتامین دی تنها با دوز ۴۰۰۰ واحد روزانه بر متابولیسم گلوکز و پروفایل لیپید مشاهده شد که دوز تجویزی خیلی بیش‌تر از مطالعه حاضر بوده است.<sup>(۱۳)</sup>

در مطالعه کوتسا و همکاران، نقش درمان ویتامین دی بر متابولیسم گلوکز در ۱۵ خانم مبتلا به PCOS با میانگین سنی ۲۸ سال و میانگین شاخص توده بدنی ۵/۳۲ کیلوگرم بر متر مربع طی سه ماه بررسی و به این نتیجه رسیدند که ترشح انسولین بعد از درمان با آلفا کلسی دیول افزایش می‌یابد. آن‌ها بیان کردند که در PCOS، احتمال اختلال در محور ویتامین دی-پاراتورمون وجود دارد؛ با توجه به نقش کلسیم داخل سلولی در ترشح انسولین از سلول‌های بتا و اختلال محور انسولین در PCOS، استفاده از مکمل ویتامین دی، کاهش وزن و تغییر روش زندگی می‌تواند در درمان آن مؤثر باشد که این نیز با مطالعه حاضر همخوانی داشت.<sup>(۱۰)</sup>

هان و همکاران ارتباط سطح ویتامین دی را با مقاومت به انسولین و چاقی در ۱۲۰ خانم مبتلا به PCOS بررسی و به این نتیجه رسیدند که در این افراد، سطوح پایین ویتامین دی با چاقی و مقاومت به انسولین ارتباط دارد.<sup>(۵)</sup> مطالعه پانیدس و همکاران با بررسی سطح هورمون پاراتورمون در ۲۹۱ خانم مبتلا به PCOS نشان داد، سطح پاراتورمون در PCOS به‌خصوص در افراد چاق بالاتر است و ارتباط معنی‌داری بین افزایش پاراتورمون و کاهش متابولیت ویتامین دی با چاقی در این افراد وجود دارد. در این مطالعه ارتباط میان هیپراندرژیسم و پاراتورمون در سندرم PCOS مطرح شد.<sup>(۳)</sup>

در مطالعه دهقان‌نژاد و همکارانش که بر روی ۱۰۰ خانم مبتلا به PCOS و نازا انجام شد افراد را در دو گروه تحت درمان با متفورمین و کلسیم-د قرار دادند که BMI به‌طور مشخصی در گروه دو کاهش یافت و چرخه‌های قاعدگی نیز منظم‌تر شد ولی اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.<sup>(۴)</sup> مطالعه آصمی و همکارانش بر روی ۱۰۴ زن با کمبود ویتامین د و مبتلا به PCOS در ۴ گروه (گروه اول ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم روزانه، گروه دوم ۵۰ هزار واحد ویتامین دی هفتگی، گروه سوم ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۵۰ هزار واحد ویتامین دی و گروه چهارم دارونما) نشان داد که در نهایت در گروه کلسیم و ویتامین دی مقاومت به انسولین و تری‌گلیسیرید نسبت به گروه‌های دیگر کاهش بیش‌تری نشان داد<sup>(۱۴)</sup> که تمامی مطالعه‌های فوق با مطالعه ما همخوانی داشت.

میسو و همکاران به‌این نتیجه رسیدند که با وجود مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS به دلیل متغیر بودن سبک زندگی و BMI در افراد مختلف نمی‌توان از متفورمین در درمان بیماران مبتلا به PCOS استفاده کرد که این با مطالعه حاضر همخوانی نداشت.<sup>(۱۵)</sup>

در مطالعه پاسکوالی در صورت وجود عدم تحمل گلوکز و چاقی در صورتی که بیمار قادر به تصحیح روش زندگی خود نباشد می‌تواند از متفورمین سود ببرد و به این نتیجه رسید که نباید از متفورمین به‌عنوان خط اول درمان در مواقع اختلالات تخمک‌گذاری در افراد بالغ استفاده کرد که این مورد با مطالعه ما همخوانی نداشت.<sup>(۱۶)</sup> علت عدم همخوانی مطالعات فوق می‌تواند به‌علت وسعت زمان و حجم مطالعه باشد و در مطالعه ما مقایسه سونوگرافی تخمدان‌ها در هر دو گروه انجام شد که قبل درمان از نظر نمای PCOS با یکدیگر اختلاف نداشتند. بعد از دریافت درمان نیز اگرچه تعداد تخمدان‌های پلی‌کیستیک در دو گروه کاهش معنی‌داری یافته بود ولی این تغییر در دو گروه یکسان بود. سطح تستوسترون خون در هر دو گروه قبل از درمان در محدوده نرمال و بدون اختلاف آماری معنی‌دار بود ولی علی‌رغم کاهش آن بعد از درمان

supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract* 2012; 18(2): 85-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.01.005.

5. Hahn S, Hasel horst U, Tan S, Quabeck B, Schmid M, Rosele S, et al. Low serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114(10): 577- 83. doi: 10.1055/s-2006-948308.

6. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham F et al. *Williams Gynecology*. 2nd ed New York: McGraw-Hill; 2008. 395.

7. Moini A, Shirzad N, Ahmadzadeh M, Hosseini R, Hosseini L, Sadatmahalleh SJ. Comparison of 25-hydroxyvitamin D and calcium levels between polycystic ovarian syndrome and normal women. *Int J Fertil Steril* 2015; 9(1): 1-8.

8. Ghazeeri G, Abbas HA, Skaff B, Harajly S, Awwad J. Inadequacy of initiating rosuvastatin then metformin on biochemical profile of polycystic ovarian syndrome patients. *J Endocrinol Invest* 2015; 38(6): 643-51. doi: 10.1007/s40618-015-0237-3.

9. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes* 2017; 7(3): e248. doi: 10.1038/nutd.2016.50.

10. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92(3): 1053-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.

11. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayeri F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet*

اختلاف معنی‌داری در دو گروه مشاهده نشد.

کم عارضه و کم هزینه بودن قرص کلسیم-د، در دسترس بودن آن و فواید جانبی مثل افزایش دانسیته استخوان باعث پذیرش بیشتر آن به‌عنوان یک داروی مکمل است؛ بنابراین جهت تنظیم چرخه قاعدگی در بیماران مبتلا به PCOS توصیه می‌گردد.

### \*سیاس‌گذاری:

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشگاه علوم پزشکی قزوین است. بدین‌وسیله از همکاری معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مراکز بهداشتی، خانم سمین‌دخت مولوردیخانی و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر، تشکر و قدردانی می‌گردد. این مطالعه با کد اخلاق ۲۰/۳۲۷۱/د در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و کد IRCT201705084850N4 در مرکز کارآزمایی بالینی ایران ثبت شده است.

### \*مراجع:

1. Fritz M, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 500.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril* 2004; 81(1): 19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
3. Pandis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51(9): 1691-7. doi: 10.1373/clinchem.2005.052761.
4. Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D



Gynecol 2009; 48(2): 142-7. doi: 10.1016/S1028-4559(09)60275-8.

12. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women. J Obstet Gynaecol India 2017; 67(5): 349-355. doi: 10.1007/s13224-017-1008-1.

13. Foroozanfard F, Talebi M, Samimi M, Mehrabi S, Badehnoosh B, Jamilian M, et al. Effect of two different doses of vitamin D supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Horm Metab Res 2017; 49(8): 612-7. doi: 10.1055/s-0043-112346.

14. Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. Clin Nutr 2015; 34(4): 586-92. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.015.

15. Misso ML, Teede HJ. Metformin in women with PCOS, cons. Endocrine 2015; 48(2): 428-33. doi: 10.1007/s12020-014-0394-8.

16. Pasquali R. Metformin in women with PCOS, pros. Endocrine 2015; 48(2): 422-6. doi: 10.1007/s12020-014-0311-1.