

تأثیر متفورمین در پیامد تزریق داخل سیتوپلازمی اسپرم (ICSI): بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۵/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۸/۱۸

چکیده

فیروزه اکبری اسبق^۱

ماهک پاپین^۱

زهره خزاعی پور^{۲*}

۱- گروه زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان

۲- متخصص پزشکی اجتماعی، معاونت سلامت

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: مقاومت به انسولین در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از مارکرهای مهم پیامد بد درمان نازایی می باشد. هدف ما از این مطالعه، بررسی نقش متفورمین در پیشگویی نتایج درمانی تزریق اسپرم در سیتوپلاسم تخمک (ICSI) Intra Cytoplasmic Sperm Injection در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد. **روش بررسی:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی، با کنترل که در زنان نابارور ۲۸-۳۰ ساله، مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندید ICSI، مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان میرزا کوچک خان در طی سال های ۸۷-۸۵ انجام شد. بیماران در هر گروه درمانی متفورمین و پلاسبو، بر اساس شاخص توده بدنی (BMI)، به دو گروه BMI < ۲۸ kg/m^۲ و BMI ≥ ۲۸ kg/m^۲ تقسیم شدند. **یافته ها:** از ۵۲ خانم مورد مطالعه، ۲۶ (۵۰٪) نفر گروه درمان با متفورمین و ۲۶ (۵۰٪) نفر گروه پلاسبو بودند. درمان با متفورمین، در خانم های با BMI < ۲۸ kg/m^۲ باعث افزایش معنی دار تعداد فولیکول بالغ (p=۰/۰۱)، تعداد امبریو (p=۰/۰۴)، تعداد اووسیت (p=۰/۰۰۷) و تعداد اووسیت بالغ (p=۰/۰۳) شد ولی در خانم های با BMI ≥ ۲۸، اثر قابل ملاحظه ای نداشته است. در خانم های در هر دو گروه وزنی بالا و پایین حاملگی شیمیایی و حاملگی کلینیکی، در گروه متفورمین، بیشتر از گروه کنترل و میزان سقط کمتر بود ولی این تفاوت ها معنی دار نبود (p > ۰/۰۵). آنالیز لوجستیک رگرشن، با تعدیل اثر تعداد فولیکول بالغ، تعداد امبریو، تعداد موارد امبریو با کیفیت A، تعداد اووسیت و BMI، تفاوت معنی داری در حاملگی کلینیکال در دو درمان با متفورمین و پلاسبو، نشان نداد (p=۰/۰۵). **نتیجه گیری:** درمان متفورمین در بیماران PCOS کاندید IVF/ICSI، در گروه وزن نرمال (MI < ۲۸ kg/m^۲)، اثر بهتری دارد. در این مورد تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین، ICSI، حاملگی

*نویسنده مسئول، تهران، مرکز توسعه پژوهش بیمارستان امام خمینی، معاونت سلامت دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۰۹۱۲۵۱۴۶۷۵۲
email: khazaeipour@razi.tums.ac.ir

مقدمه

است و بیشتر در بیماران چاق مبتلا به PCOS دیده می شود.^{۱،۲} در بیماران چاق مبتلا به PCOS تخمین زده می شود تا ۶۵٪ به این مشکل مبتلا هستند اما فراوانی آن در بین بیماران لاغر مبتلا به PCOS، حدود ۲۰٪ تخمین زده شده است.^{۱۱} توسط برخی محققین این نظریه مطرح شده است که شاید بالا بودن انسولین (Hyperinsulinaemia) موجب تشدید تولید آندروژن ها توسط LH از تکای تخمدان گردد.^{۱۲،۱۳} این اثر می تواند اثرات مستقیم انسولین بر سلول های تکا^{۱۴} یا فعالیت بیولوژیک فاکتورهای رشد مثل Insulin-like Growth Factor (IGF)-II یا پروتئین های باند شونده آنها (Protein binding) مربوط باشد.^{۱۵،۱۶} بنابراین به نظر می رسد انسولین در پاتوفیزیولوژی PCOS

عدم تخمک گذاری (Unovulation) در درصد بالایی از زوجین نابارور به علت سندرم تخمدان پلی کیستیک Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) است.^{۱-۴} گزارشاتی از مشخصه های غیرطبیعی آندوکرینی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک مانند بالا بودن انسولین،^{۵،۶} به دلیل افزایش مقاومت سلول های بدن به انسولین، افزایش غلظت Luteinizing Hormone (LH) و افزایش آندروژن نیز در دست است،^{۷،۸} که ممکن است با کاهش میزان لقاح و تکامل غیرطبیعی جنین همراه باشد.^{۹،۱۰} مقاومت به انسولین و خطر دیابت حاملگی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) بیشتر

متفورمین مصرف کرده بودند به‌طور چشمگیر و معنی‌داری بالاتر بود. همچنین کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز OHSS مشاهده شد.^{۲۴} در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در آمریکا، حاملگی در خانم‌های PCOS که با متفورمین درمان شده بودند، همراه با کاهش سقط و دیابت حاملگی (GDM) بود. متفورمین تراژون نبود و تاثیر معکوس روی قد و وزن هنگام تولد و قد و وزن و رشد حسی- حرکتی (۶-۳) ماه اول زندگی نداشت.^{۲۵} مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۴ در آنکارا انجام شد. در این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده متفورمین هیچ تاثیری بر روی زمان تحریک تخمک‌گذاری، دوز کلی FSH، تعداد فولیکول‌های ۱۶-۱۰ میلی‌متر و ≤ 17 میلی‌متر، پیک سرمی استرادیول در روز تزریق HCG، کیفیت اووسیت، میزان باروری و تعداد جنین‌های ترانسفر شده نداشت.^{۲۶} مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰ در کالیفرنیا انجام شد. در این مطالعه گذشته‌نگر در گروه دریافت‌کننده متفورمین تعداد فولیکول‌ها در روز تلقیح HCG کاهش یافته بود و هیچ تفاوتی در تعداد فولیکول‌های بزرگتر از ۱۴ میلی‌متر مشاهده نشد. متفورمین اثری روی متوسط تعداد اووسیت‌ها نداشت اما اووسیت‌های بالغ، جنین‌ها، باروری و حاملگی بالینی افزایش یافته بود. نتیجه‌گیری شد که متفورمین باعث بهتر شدن روند IVF/ICSI در بیماران PCOS که مقاوم به کلومیفن هستند می‌شود.^{۲۷} هدف ما از این مطالعه، تعیین نقش متفورمین (با توجه به ارزان‌ی و عوارض جانبی کم آن) در پیشگویی نتایج درمانی بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و بهبود نتایج درمانی به دنبال ICSI می‌باشد.

روش بررسی

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، با کنترل بود که در زنان نابارور ۲۰-۳۸ ساله، مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان میرزاکوکچک‌خان تهران در طی سال‌های ۸۷-۸۵ که کاندید ICSI می‌بودند انجام شد. این تحقیق با در نظر گرفتن اصول بیانیه هلسینکی صورت پذیرفت. معیارهای ورود، ابتلا به PCOS و الیگومنوره یا آمنوره همراه با دست کم یکی از موارد: هایپراندرژنمی، افزایش نسبت LH/FSH، هایپرانسولینسم، هیرسوتیسم و معیارهای سونوگرافی بود.^{۲۸} معیارهای خروج، سندرم کوشینگ، تومورهای مترشحه اندروژن، هیپرپرولاکتینمی، وجود بیماری دیابت قندی طبق معیارهای انجمن بیماران دیابتی آمریکا

نقش مهمی ایفاء کند.^{۱۷} شاید یکی از مارکرهای مهم پیامد بد درمان نازایی در PCOS، مقاومت به انسولین باشد. Dale در یک مطالعه به بررسی تاثیر مقاومت به انسولین بر میزان بارداری در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک درمان شده توسط الکتروکوتری لاپاروسکوپی تخمدان پرداخته‌اند و نشان دادند که پس از الکتروکوتری لاپاروسکوپی تخمدان، منظم شدن سیکل‌های قاعدگی و تخمک‌گذاری در گروه غیرمبتلا به مقاومت انسولین بیشتر بود.^{۱۸} عوامل دارویی زیادی در دسترس هستند که مقدار انسولین را کاهش می‌دهند. بهترین رویکرد به مقاومت انسولین و Hyperinsulinemia بهبودی مقاومت محیطی به انسولین است که به این ترتیب، کاهش ترشح انسولین، کاهش گلوکونئوزن و ثبات تحمل به گلوکز ایجاد می‌شود.^{۱۹،۲۰} متفورمین باعث کاهش مقاومت به انسولین و بهبود تخمک‌گذاری در خانم‌های نازای مبتلا به PCOS مقاوم و غیرمقاوم به کلومیفن سترات می‌شود.^{۲۱،۲۲} مطالعات مختلفی در این مورد انجام شده است. Kjotrod در نروژ تاثیر متفورمین در خانم‌های PCOS کاندید IVF/ICSI به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده بررسی کردند.^{۲۳} تمام بیماران ۱۶ هفته با 1000mg متفورمین (BID) یا پلاسبو درمان شدند و بیماران در دو گروه با وزن نرمال ($\text{BMI} < 28\text{kg/m}^2$) و وزن بالا ($\text{BMI} \geq 28\text{kg/m}^2$) بررسی شدند. تعداد اووسیت‌ها، میزان باروری، کیفیت جنین، میزان حاملگی آزمایشگاهی و بالینی در دو گروه و در کل، مشابه بود. در نهایت تولد زنده ۳۹٪ در گروه متفورمین، در مقابل ۳۴٪ در گروه پلاسبو بود. C-Peptide و Free androgen در بیماران چاق PCOS بیشتر بود. آنها نیاز به دوز گونادوتروپین بیشتری داشتند و روز تزریق HCG استرادیول بیشتری داشتند. جاترود نتیجه‌گیری کرد که درمان با متفورمین قبل از IVF/ICSI در بیماران PCOS باعث بهتر شدن روند یا نتایج کلینیکی آن نمی‌شود. هرچند که در زیر گروه وزن نرمال درمان متفورمین باعث بهتر شدن میزان حاملگی می‌شود.^{۲۳} Thomas Tang در مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده متفورمین 850mg (BID) و پلاسبو، از روز شروع Down Regulation تا زمان برداشت اووسیت‌ها تجویز کردند. آنها نتیجه‌گیری کردند. هیچ تفاوتی در دوز کلی rFSH مورد نیاز هر سیکل مشاهده نشد. تعداد اووسیت‌های به دست آمده در هر سیکل و میزان کلی باروری در دو گروه تفاوتی نداشت. حاملگی بالینی (بیش از ۱۲ هفته) در هر سیکل و هر ترانسفر در کسانی که

است. مقدار $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۵۲ خانم مورد مطالعه، (۵۰٪) ۲۶ نفر گروه درمان با متفورمین و (۵۰٪) ۲۶ نفر گروه پلاسبو بودند. میانگین \pm انحراف معیار سن در گروه درمان با متفورمین $29/8 \pm 4/9$ و در گروه پلاسبو $29/4 \pm 5/9$ بود. در همه خانم‌ها میانگین سن، وزن، قد، BMI، دوز گونادوتروپین، سائز فولیکول، تعداد موارد امبریو با کیفیت B، C و D، تعداد اووسیت و تعداد اووسیت نابالغ، در دو گروه درمان با متفورمین و پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشت. تعداد فولیکول بالغ، تعداد امبریو، تعداد موارد امبریو با کیفیت A و تعداد اووسیت بالغ در گروه درمان با متفورمین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه پلاسبو بود. در خانم‌های با $BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ تعداد فولیکول بالغ، تعداد امبریو، تعداد اووسیت و تعداد اووسیت بالغ در گروه درمان با متفورمین به طور معنی‌داری بیشتر از گروه پلاسبو بود.

در خانم‌های با $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ مبتلا به PCOS، در هیچ مورد تفاوت معنی‌داری دیده نشد (جدول ۱). در همه خانم‌ها: حاملگی شیمیایی (۳۴/۶٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۲۳/۱٪) در گروه کنترل بود ($p=0/3$)، حاملگی کلینیکی (۲۳/۱٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۱۹/۲٪) در گروه کنترل بود ($p=0/7$)، میزان سقط (۳/۸٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۱۱/۵٪) در گروه کنترل بود ($p=0/6$) و میزان بروز سندرم حساسیت تخمدان (۰٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۷/۷٪) در گروه کنترل بود ($p=0/4$)، در خانم‌های با شاخص توده بدنی $28 > \text{kg/m}^2$: حاملگی شیمیایی (۴۴/۴٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۲۸/۶٪) در گروه کنترل بود ($p=0/3$)، حاملگی کلینیکی (۲۷/۸٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۲۳/۸٪) در گروه کنترل بود ($p=0/7$)، میزان سقط (۵/۶٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۱۴/۳٪) در گروه کنترل بود ($p=0/6$) و میزان بروز سندرم حساسیت تخمدان (۰٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۴/۸٪) در گروه کنترل بود ($p=1$)، در خانم‌های با شاخص توده بدنی $28 > \text{kg/m}^2$: حاملگی شیمیایی (۴۴/۴٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۲۸/۶٪) در گروه کنترل بود ($p=0/3$)، حاملگی کلینیکی (۲۷/۸٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۲۳/۸٪) در گروه کنترل بود ($p=0/7$)، میزان سقط (۵/۶٪) در گروه متفورمین، در مقابل (۱۴/۳٪) در گروه کنترل بود ($p=0/6$) و

مصرف داروهای مؤثر روی ترشح و عمل انسولین (مثل متفورمین) در فاصله یک ماه قبل از بررسی، بیماری قلبی و ربوی شناخته شده، بیماری کلیوی یا کراتینین بیش از $1/4 \text{ mg/dl}$ و بیماری کبدی بودند. نمونه‌گیری و تصادفی کردن از طریق بلوک‌های چهارتایی صورت گرفت و گروه‌های درمانی، بر اساس $BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ و $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ تقسیم شدند. روش محاسبه حجم نمونه: برای نشان دادن ۳۰٪ اختلاف در میزان حاملگی با توان ۸۰٪ و خطای ۵٪، حجم نمونه‌ای حدود ۲۶ بیمار در هر گروه در نظر گرفته شد. بعد از انتخاب بیماران، قد و وزن بیماران اندازه‌گیری شد. قد بیماران در حالت ایستاده در حالی که پاشنه‌ها به دیوار تکیه داشت و وزن با لباس کم اندازه‌گیری شد. برای انجام این تحقیق پس از توضیح کامل آن برای بیماران، از آنها رضایت آگاهانه گرفته شد. اطلاعات مربوط به افراد مورد بررسی محرمانه باقی خواهد ماند و اسرار بیماران نیز حفظ خواهد گشت و از اطلاعات به دست آمده از این مطالعه فقط در مطالعات بالینی بدون ذکر نام بیماران استفاده خواهد شد. همچنین هیچ هزینه اضافی به بیمار در روند تحقیق تحمیل نشد.

برای گروه متفورمین، این دارو (اسوه متفورمین، نام کمپانی: اسوه، کشور سازنده: ایران) با دوز 500 mg سه بار در روز، شش هفته قبل از شروع سیکل ICSI، تجویز شد. در صورت بروز حاملگی، متفورمین تا سه ماه اول بارداری ادامه می‌یافت. دوز گونادوتروپین مصرفی، تعداد و کیفیت اووسیت‌های تشکیل داده شده، تعداد و اندازه فولیکول‌های تخمدانی، در روز تزریق HCG و تعداد و کیفیت اووسیت‌های تشکیل داده شده، تعداد و کیفیت امبریوهای به دست آمده در هر گروه اندازه‌گیری و مقایسه شد. همچنین میزان بروز سندرم حساسیت تخمدان، حاملگی شیمیایی و کلینیکی و بروز سقط در دو گروه درمان با متفورمین و پلاسبو اندازه‌گیری شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: اطلاعات با استفاده از برنامه SPSS ویراست ۱۶ تجزیه تحلیل شد. ابتدا نرمالیتی داده‌ها چک شد و به منظور مقایسه میانگین‌ها در دو گروه از آزمون‌های آماری Man-Whitney Test و برای مقایسه نمودن نسبت‌ها از آزمون‌های دقیق فیشر یا χ^2 بنا به تناسب استفاده شد. برای بررسی اثر متغیرها در پیشگویی بارداری کلینیکی از آزمون Logistic regression استفاده شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده

جدول-۱: مقایسه متغیرها در گروه‌های وزنی بالا و پایین و در کل موارد

متغیر	BMI < 28 kg/m ²		BMI ≥ 28 kg/m ²		درمان
	میانگین ± انحراف معیار	p*	میانگین ± انحراف معیار	p*	
سن (سال)	۲۹/۴±۵/۹	۰/۵	۲۹/۲±۶/۱	۰/۷	پلاسبو
	۲۹/۸±۴/۹		۳۰/۳±۴/۸		متفورمین
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۲۴/۷±۳/۶	۰/۹	۲۳/۳±۲/۴	۰/۸	پلاسبو
	۲۵/۴±۳/۸		۲۳/۳±۲/۲		متفورمین
دوز گونادوتروپین (mg)	۴۰/۱±۱۱	۱	۳۸/۸±۱۱/۵	۰/۱	پلاسبو
	۳۸/۶±۱۲/۴		۴۰/۱±۱۲		متفورمین
اندازه فولیکول (mm)	۱۷/۸±۱/۸	۰/۶	۱۷/۸±۱/۷	۰/۶	پلاسبو
	۱۷/۹±۱/۴		۱۷/۹±۱/۷		متفورمین
تعداد فولیکول بالغ	۱۱±۴/۶	۰/۰۱	۱۱/۶±۴/۴	۰/۷	پلاسبو
	۱۴±۴/۳		۱۵/۱±۳/۴		متفورمین
تعداد جنین	۴/۶±۲/۵	۰/۰۴	۴/۸±۲/۲	۰/۴	پلاسبو
	۶±۲/۳		۶/۳±۲/۳		متفورمین
جنین با کیفیت A	۲±۱/۶	۰/۰۷	۲/۱±۱/۶	۰/۱	پلاسبو
	۳/۲±۱/۳		۳/۱±۱/۴		متفورمین
جنین با کیفیت B	۱/۴±۱/۴	۰/۸	۱/۶±۱/۴	۰/۹	پلاسبو
	۱/۵±۱/۳		۱/۷±۱/۳		متفورمین
جنین با کیفیت C	۰/۷±۱	۰/۰۸	۰/۵±۰/۸	۰/۸	پلاسبو
	۱±۱		۱±۰/۹		متفورمین
جنین با کیفیت D	۰/۱±۰/۸	۰/۹	۰/۲±۰/۹	۱	پلاسبو
	۰/۰۷±۰/۲		۰/۱±۰/۳		متفورمین
تعداد اووسیت	۷±۲/۵	۰/۰۰۷	۷/۱±۲/۳	۰/۹	پلاسبو
	۸/۶±۲/۸		۹/۴±۲/۷		متفورمین
تعداد اووسیت بالغ	۵/۱±۲/۵	۰/۰۳	۵/۲±۲/۲	۰/۸	پلاسبو
	۶/۷±۲/۵		۷/۱±۲/۴		متفورمین
تعداد اووسیت نابالغ	۲/۱±۰/۹	۰/۷	۲/۲±۰/۹	۰/۱	پلاسبو
	۱/۸±۱/۳		۲/۲±۱/۳		متفورمین

*آزمون آماری من-ویتنی، مقادیر معنی دار p < ۰/۰۵.

جدول-۲: آنالیز لوجستیک رگرشن، با در نظر گرفتن نقش پیشگویی کننده متغیرها بر حاملگی تشخیص داده شده با سونوگرافی

متغیر	C.I for OR95%		OR	p*
	Upper	Lower		
تعداد فولیکول بالغ	۱/۳	۰/۸	۱/۰۶	۰/۶
تعداد امبریو	۰/۹	۰/۱	۰/۳	۰/۰۴
تعداد موارد امبریو با کیفیت A	۵/۷	۰/۶	۱/۹	۰/۲
تعداد اووسیت	۳/۷	۰/۸	۱/۸	۰/۰۹
نوع درمان*	۳/۷	۰/۰۹	۰/۵	۰/۵
BMI* (kg/m ²)	۷/۰۲	۰/۰۵	۰/۵	۰/۶
ضریب ثابت			۰/۰۲	۰/۰۳

گروه پایه: درمان با پلاسبو، *گروه پایه BMI < 28 kg/m². آنالیز رگرسیون لوجستیک، مقادیر معنی دار p < ۰/۰۵. BMI = Body Mass Index (kg/m²)

نرمال ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$) میزان حاملگی به‌دنبال IVF/ICSI $0/57$ مقابل ($0/49-0/65$) در گروه متفورمین در مقابل $0/23$ ($0/15-0/31$) در گروه کنترل بود ($p=0/12$).^{۳۳} در گروه وزن بالا ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) $0/41$ ($0/33-0/49$) در گروه متفورمین در مقابل $0/58$ ($0/50-0/66$) در گروه کنترل بود. ($p=0/5$) و در کل میزان حاملگی $0/48$ ($0/40-0/56$) در گروه متفورمین در مقابل $0/44$ ($0/36-0/52$) در گروه کنترل بود. ($p=0/8$).^{۳۳} در مطالعه توماس تانگ میزان کلی باروری (متفورمین: $54/9$ ، پلاسبو: $54/9$)، $p=0/6$ در دو گروه تفاوتی نداشت. حاملگی بالینی (بیش از ۱۲ هفته) در هرسیکل (متفورمین: $38/5$ ، پلاسبو: $16/3$)، $p=0/02$ و هر ترانسفر (متفورمین: $44/4$ ، پلاسبو: $19/1$)، $p=0/02$ در کسانی که متفورمین مصرف کرده بودند به‌طور چشمگیری بالاتر بود. کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز OHSS (متفورمین: $3/8$ ، پلاسبو: $20/4$) مشاهده شد.^{۲۴} در مطالعه Stadtmauer باروری (64% در مقابل 43%) و حاملگی بالینی (70% در مقابل 30%) افزایش یافته بود.^{۳۷} در مطالعه ما، تعداد اووسیت در گروه وزن نرمال ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$)، $9/4 \pm 2/7$ در گروه متفورمین در مقابل $7/1 \pm 2/3$ در گروه کنترل بود ($p=0/07$). در گروه وزن بالا ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)، $6/8 \pm 2/4$ در گروه متفورمین در مقابل $7 \pm 3/5$ در گروه کنترل بود ($p=0/9$) و در کل، $8/6 \pm 2/8$ در گروه متفورمین در مقابل $7 \pm 2/5$ در گروه کنترل بود ($p=0/06$). در مطالعه Kjøtrød^{۳۳} تعداد اووسیت در گروه وزن نرمال ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$)، $13/1$ ($11/3-17/3$) در گروه متفورمین در مقابل $9/7$ ($6/8-12/7$) در گروه کنترل بود ($p=0/19$). در گروه وزن بالا ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) $14/6$ ($10/4-18/9$) در گروه متفورمین در مقابل $15/2$ ($11/9-18/5$) در گروه کنترل بود ($p=0/9$) و در کل، $13/9$ ($11/0-16/7$) در گروه متفورمین در مقابل $13/1$ ($10/7-15/5$) در گروه کنترل بود ($p=0/7$).^{۳۳} در مطالعه Thomas Tang^{۲۴} تعداد اووسیت‌های به‌دست آمده در هر وسیکل (متفورمین: $17/2$ ، پلاسبو: $16/2$)، $p=0/45$ بنابراین تعداد اووسیت همانند مطالعه ما در هر دو گروه وزنی، در گروه درمان با متفورمین بالاتر بوده ولی فقط در مطالعه ما در افراد با وزن نرمال این تفاوت معنی‌دار بود. درمان متفورمین در بیماران PCOS کاندید IVF/ICSI، در گروه وزن نرمال ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$)، اثر بهتری دارد اما در نهایت با وجود اینکه نتایج در گروه درمان با متفورمین بهتر بوده، مطالعات بیشتر در این مورد نیاز است.

میزان بروز سندرم حساسیت تخمدان ($0/0$) در گروه متفورمین، در مقابل ($0/4/8$)، در گروه کنترل بود ($p=1$). در خانم‌های با شاخص توده بدنی 28 kg/m^2 : حاملگی شیمیایی ($0/12/5$) در گروه متفورمین، در مقابل ($0/0$)، در گروه کنترل بود ($p=1$)، حاملگی کلینیکی ($0/12/5$) در گروه متفورمین، در مقابل ($0/0$)، در گروه کنترل بود ($p=1$)، میزان سقط ($0/0$) در گروه متفورمین، در مقابل ($0/0$)، در گروه کنترل بود و میزان بروز سندرم حساسیت تخمدان ($0/0$) در گروه متفورمین، در مقابل ($0/20$)، در گروه کنترل بود ($p=0/3$). آنالیز لوجستیک رگرشن، با در نظر گرفتن اثر تعداد فولیکول بالغ، تعداد امبریو، تعداد موارد امبریو با کیفیت A، تعداد اووسیت و BMI نشان داد که تفاوت معنی‌داری در حاملگی کلینیکال در دو درمان با متفورمین و پلاسبو، دیده نشد (جدول ۲).

بحث

مطالعه ما نشان داد که درمان با متفورمین، در خانم‌های با $BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ ، باعث افزایش تعداد فولیکول بالغ، تعداد امبریو، تعداد اووسیت و تعداد اووسیت بالغ می‌شود ولی در خانم‌های با $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ مبتلا به PCOS، اثر قابل ملاحظه‌ای نداشته است. در مطالعه استدمور در گروه دریافت‌کننده متفورمین تعداد فولیکول‌ها در روز تلقیح HCG کاهش یافته بود (23 ± 12 در مقابل $33 \pm 2/6$) و هیچ تغییری در تعداد فولیکول‌های بزرگتر از 14 mm ($1/2 \pm 2/1$) در مقابل $25 \pm 1/7$ مشاهده نشد. متفورمین اثری روی متوسط تعداد اووسیت‌ها نداشت ($22 \pm 1/9$ در مقابل $20/3 \pm 1/5$) اما اووسیت‌های بالغ ($18/4 \pm 1/5$ در مقابل $13 \pm 1/5$) و جنین‌ها ($12/5 \pm 1/5$) در مقابل $5/9 \pm 0/9$ افزایش یافته بود.^{۳۷} در مطالعه Onalan، متفورمین هیچ تاثیری بر تعداد فولیکول‌های $16-10$ و 17 و کیفیت اووسیت، میزان باروری، تعداد جنین‌های ترانسفر شده نداشت.^{۲۶} در مطالعه ما در خانم‌های در هر دو گروه وزنی بالا و پایین و در کل: حاملگی شیمیایی و حاملگی کلینیکی، در گروه متفورمین، بیشتر از گروه کنترل و میزان سقط کمتر بود. در خانم‌های با وزن بالا، در هر دو گروه درمان، هیچ مورد سقط دیده نشد. هیچ موردی از سندرم حساسیت تخمدان در گروه متفورمین دیده نشد اما این تفاوت‌ها هیچ‌کدام معنی‌دار نبود. این نتایج با مطالعات دیگر هم‌خوانی دارد.^{۳۰-۳۳} اما بر خلاف مطالعه استدمور است.^{۳۷} در مطالعه Kjøtrød در گروه وزن

References

1. Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1013-5.
2. Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1175-205.
3. van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67(3):452-8.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333(13):853-61.
5. Edwards RG, Beard HK. Is the success of human IVF more a matter of genetics and evolution than growing blastocysts? *Hum Reprod* 1999;14(1):1-4.
6. Shoham Z, Weissman A. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, Editors. In: Fertility and Reproductive Medicine. Amsterdam: Elsevier; 1998. p. 363-72.
7. Franks S, Roberts R, Hardy K. Gonadotrophin regimens and oocyte quality in women with polycystic ovaries. *Reprod Biomed Online* 2003;6(2):181-4.
8. Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinising hormone on outcome of in-vitro fertilisation. *Lancet* 1986;2(8505):521-2.
9. Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Hum Reprod* 1999;14(1):167-71.
10. Järvelä IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* 2003;102(4):816-22.
11. Dale PO, Tanbo T, Djøseland O, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126(2):132-6.
12. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62(5):904-10.
13. Tiitinen AE, Laatikainen TJ, Seppälä MT. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein-1 and ovulatory responses to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993;60(1):58-62.
14. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984;64(3 Suppl):73S-80S.
15. Suikkari AM, Ruutiainen K, Erkkola R, Seppälä M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1989;4(2):136-9.
16. Hernandez ER, Resnick CE, Holtzclaw WD, Payne DW, Adashi EY. Insulin as a regulator of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells: cellular mechanism(s) underlying physiological and pharmacological hormonal actions. *Endocrinology* 1988;122(5):2034-43.
17. Nestler JE, Clore JN, Blackard WG. The central role of obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(5):1095-7.
18. Dale PO, Tanbo T, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Fedorcsák P, et al. The impact of insulin resistance on the outcome of laparoscopic ovarian electrocautery in infertile women with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(4):182-9.
19. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, 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.
20. Glueck CJ, Phillips 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.
21. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004;19(11):2474-83.
22. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):569-74.
23. Kjøtrød SB, von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod* 2004;19(6):1315-22.
24. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21(6):1416-25.
25. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17(11):2858-64.
26. Onalan G, Pabuçcu R, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Cincik M. Metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2005;84(3):798-801.
27. Stadtmayer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril* 2001;75(3):505-9.

The effect of metformin treatment on ICSI in infertile polycystic ovary syndrome

Received: July 28, 2009 Accepted: November 09, 2009

Abstract

Firoozeh Akbari Asbagh M.D.¹
Mahak Papan M.D.¹
Zahra Khazaeipour M.D.
MPH.*²

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Mirza Koochackhan Hospital.

2- Preventive and Community Medicine Specialist. Research Development Center of Imam Khomeini Hospital.

Tehran University of Medical Science, Iran.

Background: Insulin resistance is common in women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and can cause poor outcome of infertility treatment. The aim of our study was to assess the effect of treatment with metformin on outcome of Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in infertile PCOS women.

Methods: A randomized clinical trial study was carried out in infertile women with PCOS, before ICSI, referred to infertility clinic of Mirza Koochackhan Hospital of Tehran University of Medical Science Tehran, Iran, between 2006 and 2008. The patients were randomized in two groups of metformin 500 mg Po, three times daily, six weeks before the ICSI cycle and placebo patients in each group were divided into BMI <28 kg/m² and BMI ≥28 kg/m².

Results: Of 52 study women 26(50%) were in metformin group. mean age were 29.8±4.9 year in metformin group versus 29.4±5.9 year and placebo groups. Treatment with metformin, in subgroup of BMI <28 kg/m², significantly increased number of mature follicle (p=0.01), embryo (p=0.04), oocytes (p=0.007) and mature oocytes (p=0.03) but in subgroup of BMI ≥28 kg/m², there was no significant difference in the metformin and placebo groups (p>0.05). Metformin treatment caused more chemical and clinical pregnancy rates, and less abortion rate in overweight and normal patients, but the differences were not significant (p>0.05). Logistic regression analysis showed, adjusting number of mature follicle, number of embryos, quality of embryos, oocytes and BMI and treatment showed no significant effect on clinical pregnancy rates (p>0.05).

Conclusions: Among normal weight PCOS women, effect of treatment with metformin is better than overweight PCOS women. However further studies are needed.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, metformin, ICSI, pregnancy.

*Corresponding author: Research Development Center of Imam Khomeini Hospital, Health Deputy of Tehran University of Medical Science.
Tel: +98-9125146752
email: khazaeipour@razi.tums.ac.ir