

تأثیر متفورمین در پیامد تلقیح داخل رحمی در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم و غیر مقاوم به انسولین

دکتر ناهید لرزاده^{۱*}، دکتر عزیزه قاسم نژاد^۲، دکتر ژاله محمدپور^۲

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.

۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۵/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۱۰

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک، شایع ترین علت ناباروری به دلیل عدم تخمک گذاری است و مقاومت به انسولین، بالا بودن شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن، عوامل خطر شناخته شده در پیامد نامطلوب درمان نازایی و پاسخ بالینی به متفورمین می باشند. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر متفورمین در پیشگویی نتایج درمانی تلقیح داخل رحمی در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم و غیرمقاوم به انسولین و بررسی تأثیر مقاومت به انسولین، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن بر روی آن انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی غیر تصادفی در طی سال های ۹۱-۱۳۹۰ بر روی ۷۴ زن نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک داوطلب IUI و مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان میرزا کوچک خان تهران انجام شد. بیماران بر اساس تست تحمل گلوکز و سطح انسولین پلازما به دو گروه مقاوم به انسولین و غیر مقاوم به انسولین و بر اساس شاخص توده بدنی به ۴ گروه تقسیم شدند. برای تمام بیماران متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم، ۳ بار در روز، ۶ هفته قبل از شروع سیکل IUI تجویز شد و سپس هر دو گروه جهت انجام IUI تحت درمان با داروهای القاء تخمک گذاری قرار گرفتند. یافته ها با استفاده از آزمون های آماری تی تست و آنووا مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۷۴ زن مورد مطالعه، ۳۷ نفر مقاوم به انسولین و ۳۷ نفر غیر مقاوم به انسولین بودند. درمان با متفورمین باعث افزایش درصد تخمک گذاری، افزایش میانگین اندازه فولیکول، نتیجه مثبت تست بارداری، حاملگی بالینی و عوارض جانبی در گروه مقاوم به انسولین شد ولی این تفاوت ها از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). ولی دو گروه از نظر شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن تفاوت معنی داری داشتند ($p = 0/02$). ۱۱ نفر (۲۹/۷٪) در گروه مقاوم به انسولین و ۹ نفر (۲۴/۳٪) در گروه غیر مقاوم باردار شدند ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ($p > 0/05$). در شاخص های چهارگانه نیز دو گروه از نظر نتایج IUI و بارداری تفاوت معنی داری نداشتند ($p = 0/05$). ولی در بیماران با وزن بالا ($BMI = 25-30$) در هر دو گروه، درصد بارداری بیشتری مشاهده شد.

نتیجه گیری: می توان متفورمین را به تمام بیماران PCOS بدون توجه به مقاوم و غیر مقاوم بودن به انسولین تجویز کرد و در ضمن شاخص توده بدنی، پیش بینی کننده بهتری در میزان پاسخ دهی به مصرف متفورمین می باشد.

کلمات کلیدی: بیماران نابارور، تلقیح داخل رحمی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ناهید لرزاده؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران. تلفن: ۰۶۶-۱۳۲۰۴۵۱۹؛ پست الکترونیک:

nahid442000@yahoo.com

مقدمه

عدم تخمک گذاری عامل تقریباً ۴۰٪ نازایی های زنان را به خود اختصاص می دهد. قسمت عمده ای از علل عدم تخمک گذاری مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS^۱) می باشد. این اختلال در ۱۰-۵٪ زنان یافت می شود (۱-۲) و باعث مراجعه بسیاری از آن ها با علائمی مانند اختلالات قاعدگی، چاقی، هیرسوتیسم و آکنه به پزشک می شود. همچنین مشخصه های غیرطبیعی اندوکروینی در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک مانند بالا بودن انسولین (۳، ۴) به دلیل افزایش مقاومت سلول های بدن به انسولین، افزایش غلظت هورمون LH و آندروژن ها به دلیل تغییر در متابولیسم استروژن به استرادیول (۴۰-۲۵٪ موارد) (۵، ۶)، تغییر در لیپیدهای خون به صورت افزایش تری گلیسیرید (TG)، LDL و کاهش HDL گزارش شده است. بالا بودن پرولاکتین خون نیز در تعدادی از بیماران (حدود ۲۵٪) مشاهده می شود.

در نمای سونوگرافی تخمدان، کیست های متعدد فراوانی به شکل گردنبند مروارید دیده می شود و در لاپاراسکوپی، تخمدان ها حجم بیشتر از معمول دارند (سطح ۲ برابر و حجم ۲/۸ برابر) که دلیل آن، افزایش تعداد فولیکول های در حال رشد و تخریب در تخمدان ها می باشد و تخمدان حاوی ۱۰۰-۲۰ فولیکول کیستیک می شود (۷).

بر اساس نظر برخی محققین، احتمالاً بالا بودن انسولین و ارتباط آن با چاقی مرکزی که حتی در زنان غیر چاق هم مشاهده می شود (۸)، باعث تشدید تولید آندروژن ها توسط LH از لایه بیرونی تخمدان می شود (۱۰-۹). مقاومت بافت محیطی هدف، کاهش پاک سازی کبد و افزایش حساسیت آن، مکانیسم های مختلف جهت مقاومت به انسولین می باشند (۱۱). از طرفی بین میزان انسولین پلاسما با فشارخون، افزایش سطح تری گلیسیرید و کاهش سطح کلسترول HDL ارتباط مستقیم وجود دارد (۱۲). بنابراین به نظر می رسد انسولین در پاتوفیزیولوژی سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش مهمی ایفا کند (۱۳). شاید یکی از

نشانه های مهم پیامد نامطلوب درمان نازایی در PCOS، مقاومت به انسولین باشد. دال و همکاران (۲۰۰۴) به بررسی تأثیر مقاومت به انسولین بر میزان بارداری در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک درمان شده توسط الکتروکوتری لاپاراسکوپیکی تخمدان پرداختند و نشان دادند که پس از الکتروکوتری لاپاراسکوپیکی تخمدان، منظم شدن سیکل های قاعدگی و تخمک گذاری در گروه غیر مبتلا به مقاومت انسولین بیشتر می شود (۱۴).

اخیراً با توجه به مشاهده افزایش سطح انسولین سرم در این بیماران، مصرف داروهای پایین آورنده قندخون از جمله متفورمین پیشنهاد شده است. متفورمین با مکانیسم هایی از جمله مهار گلوکونئوژنز در کبد، تحریک برداشت محیطی گلوکز و تأخیر در برداشت گلوکز از دستگاه گوارش، باعث کاهش سطح انسولین، LH و آندروژن تخمدان می شود (۱۵). در مطالعه کوت کارد و همکاران (۲۰۰۴) درمان با متفورمین قبل از سیکل تلقیح داخل اسپرمی و لقاح داخل آزمایشگاهی (IVF/ICSI) در بیماران PCOS باعث بهبود

روند یا نتایج بالینی آن نشد. هر چند در گروه وزن نرمال، درمان با متفورمین باعث بهبود میزان بارداری شد (۱۶).

در مطالعه رونسنی و همکاران (۲۰۰۶)، اثر متفورمین و هورمون تحریک کننده فولیکل نو ترکیب (rFSH) هنگام انجام تلقیح داخل رحمی (IUI^۲) ارزیابی شد و بین دو گروه اختلاف معناداری بین روزهای تحریک و میزان بارداری بعد از IUI مشاهده نشد (۱۷). در مطالعه گلوک و همکاران (۲۰۰۲) در آمریکا، بارداری در زنان PCOS که با متفورمین درمان شده بودند، با کاهش سقط و دیابت بارداری همراه بود. همچنین مشخص شد که متفورمین تراژون نبوده و تأثیر معکوس روی قد و وزن هنگام تولد و قد، وزن و رشد حسی - حرکتی (۶-۳) ماه اول زندگی ندارد (۱۸).

² Intrauterine insemination

¹ Polycystic ovary syndrome

اولیگومنوره یا آمنوره، علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپراندروژنیسم و تخمدان پلی کیستیک (در سونوگرافی و براساس کرایترهای روتردام، ۲۰۰۳) و رد سایر اختلالات اندوکرین از قبیل بالا بودن پرولاکتین خون، افزایش ضخامت لایه بیرونی تخمدان، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم کوشینگ و تومورهای تولید کننده آندروژن یا آکرومگالی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل تومورهای مترشحه آندروژن، بالا بودن پرولاکتین خون، وجود بیماری دیابت قندی یا تست تحمل گلوکز مختل (¹GTT)، مصرف داروهای مؤثر روی ترشح و عمل انسولین (مانند متفورمین) در فاصله یک ماه قبل از بررسی، بیماری قلبی و ریوی شناخته شده، بیماری کلیوی یا کراتینین بیش از ۱/۴ میلی گرم/دسی لیتر و بیماری کبدی بودند.

جهت بیماران آزمایشات تیروئید، پرولاکتین، قندخون ناشتا، FSH، LH و تست تحمل گلوکز ۲ ساعته به صورت اندازه گیری گلوکز و انسولین ۲ ساعت بعد از خوردن ۷۵ گرم گلوکز انجام شد.

سپس بیماران بر اساس مطالعه لگرو و همکاران (۱۹۹۸) و با توجه به نتایج تست تحمل گلوکز و سطح انسولین، به دو گروه مقاوم به انسولین (گروه A) با سطح انسولین بیشتر از ۱۰۰ و غیر مقاوم به انسولین (گروه B) با سطح انسولین کمتر از ۱۰۰ تقسیم شدند (۲۲). سپس قد، وزن، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن بیماران نیز اندازه گیری شد. وزن و قد بدون کفش و لباس اندازه گیری شد و بیماران بر اساس شاخص توده بدنی به دست آمده، به ۴ گروه شاخص توده بدنی کمتر از ۲۰، شاخص توده بدنی بین ۲۵-۲۰، شاخص توده بدنی بین ۲۵-۳۰، شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰ تقسیم شدند. جهت انجام این مطالعه، پس از شرح کامل آن برای بیماران، از آن ها رضایت آگاهانه گرفته شد. همچنین هیچ هزینه اضافی به بیمار در روند تحقیق تحمیل نشد.

برای تمامی بیماران متفورمین (اسوه متفورمین، نام کمپانی اسوه، کشور سازنده ایران) با دوز ۵۰۰ میلی گرم، ۳ بار در روز به مدت شش هفته قبل از شروع

مطالعه یارالی و همکاران (۲۰۰۴) در آنکارا که برخلاف مطالعات قبلی به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی شده بود، متفورمین هیچ تأثیری بر روی زمان تحریک تخمک گذاری، دوز کلی FSH، تعداد فولیکول های ۱۶-۱۰ میلی متری، پیک سرمی استرادیول در روز تزریق HCG، کیفیت تخمک و میزان باروری نداشت (۱۹).

برای تحریک تخمک گذاری در این بیماران درمان هایی مانند کلومیفن و گنادوتروپین ها مانند HMG (حاوی FSH و LH) و برای بهبود پاسخ درمانی، دگزامتازون و در مواردی نیز بروموکریپتین اضافه می شود که البته به دلیل عوارض کلومیفن، به طور طولانی مدت از آن استفاده نمی شود (۱۹). در موارد عدم پاسخ به درمان طبی در سه دوره، می توان از روش هایی مانند کوتر تخمدان نیز استفاده کرد.

روش مناسب دیگر در بیمارانی که به ۳ دوره درمان طبی جواب نداده اند، انجام IUI می باشد که پاسخ درمانی را بهبود می دهد. اگر بعد از حداقل ۳ سیکل تحریک تخمک گذاری به همراه تلقیح داخل رحمی نتیجه حاصل نشد، می توان از روش های نهایی مانند IVF/ ICSI استفاده کرد (۲۰، ۲۱).

بنابراین با توجه به نظریات مختلف در درمان بیماران PCOS، مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر متفورمین در پیشگویی نتایج درمانی تلقیح داخل رحمی در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم و غیر مقاوم به انسولین و بررسی تأثیر مقاومت به انسولین، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن بر روی آن انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی غیر تصادفی از مهر ماه سال ۱۳۹۰ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۱ بر روی ۷۴ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک داوطلب IUI مراجعه کننده به بخش ناباروری بیمارستان میرزا کوچک خان تهران طی انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران نابارور مبتلا به PCOS بر مبنای وجود دو مورد از سه فاکتور

¹ Glucose Toltrace Test

سیکل IUI تجویز شد. جهت تحریک تخمک گذاری برای تمام بیماران، کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم روزانه، از روز سوم تا هفتم سیکل قاعدگی شروع شد و تزریق آمپول HMG (منوگان، Serono, Merck) ۱۵۰ واحد روزانه به صورت عضلانی، طی روزهای هشتم تا دوازدهم سیکل انجام شد. طی درمان، مانیتورینگ فولیکول ها با سونوگرافی واژینال صورت گرفت؛ زمانی که حداقل ۳-۲ فولیکول ۱۸-۲۰ میلی متری در سونوگرافی واژینال مشخص شد، ۱۰/۰۰۰ واحد HCG¹ تزریق شد. سپس ۳۶ ساعت بعد، جهت بیماران IUI به روش شناور سازی (swin-up) انجام شد. (در این روش بعد از جمع آوری نمونه سمن و سانتریفوژ کردن آن، نمونه آماده شده به مقدار ۰/۵-۰/۴ میلی لیتر توسط یک کاتتر مخصوص IUI به داخل رحم تزریق شد). سپس پاسخ بیماران به IUI، ۲ هفته بعد از زمان انجام IUI با تست BHCG سرم بررسی شد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه ۷۴ نفر در نظر گرفته شد. اطلاعات فردی بیماران شامل سن، قد، وزن، شاخص توده بدنی، میانگین دور کمر به باسن، مدت نازایی، منظم بودن قاعدگی و اطلاعات مربوط به نتایج آزمایشگاهی و سونوگرافی بیماران در هر دو گروه با استفاده از یک پرسشنامه ثبت و بررسی شد. همچنین نتایج IUI در ۴ گروه بر اساس شاخص توده بدنی مورد بررسی قرار گرفت و عوارض جانبی مصرف متفورمین نیز در دو گروه ثبت شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها، از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) استفاده شد. در خصوص متغیرهای کیفی میزان فراوانی و در خصوص متغیرهای کمی، میانگین، محدوده و انحراف معیار محاسبه شد. جهت بررسی ارتباط متغیرهای وابسته کیفی با متغیرهای مستقل کیفی از روش گزارش آماری، جهت بررسی متغیرهای وابسته کیفی با متغیرهای مستقل

کمی از روش تی تست و آنووا و جهت بررسی ارتباط متغیرهای وابسته کمی با متغیر مستقل کمی از همبستگی استفاده شد. مقادیر p کمتر و مساوی ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۷۴ زن مورد مطالعه، ۳۷ نفر در گروه A (مقاوم به انسولین) و ۳۷ نفر در گروه B (غیرمقاوم به انسولین) قرار داشتند.

میانگین سن زنان ($p=0/17$)، میانگین مدت ناباروری ($p=0/71$)، فراوانی نوع نازایی بیماران ($p=0/4$)، بروز اکنه ($p=0/23$) و سابقه ابتلاء به هیرسوتیسم ($p=0/745$) در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد. میانگین شاخص توده بدنی ($p=0/05$) و دور کمر به باسن ($p=0/03$) در دو گروه تفاوت معنی داری داشت. هیچ موردی از انجام جراحی قبلی تخمدان، لاپاراسکوپی و یا کوتر در بین بیماران ارزیابی شده در دو گروه مشاهده نشد. هیچ کدام از بیماران سابقه جراحی قبلی نداشتند. در بررسی تست های آزمایشگاهی میانگین نسبت LH، FSH، سطح پرولاکتین، سطح DHEA.S، سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون و سطح TSH در گروه مقاوم، بالاتر از گروه غیر مقاوم بود ولی دو گروه تفاوت معنی داری را نشان ندادند، اما سطح انسولین و قند خون در دو گروه مقاوم و غیر مقاوم با هم متفاوت بود. در گروه مقاوم به انسولین، سطح قند خون ($p=0/02$) و انسولین بررسی شده ($p=0/01$) بالاتر بود (جدول ۱).

بررسی آنالیز دور کمر، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن در دو گروه تفاوت معنی داری را نشان داد ($p=0/05$)؛ به طوری که در گروه مقاوم، دور کمر، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن بالاتر گزارش شد (جدول ۱).

¹ Human chorionic gonadotropin

جدول ۱- یافته های بالینی، هورمونی و متابولیک زنان نازا با سندرم PCO بعد از غربالگری

متغیر	گروه	مقاوم به انسولین N = ۳۷	غیر مقاوم انسولین N = ۳۷	P
سن (سال)		۲۶/۲ ± ۳/۶	۲۷/۴ ± ۲/۱	۰/۱۷
آکنه (تعداد، %)		۱۷ (%۴۵/۹)	۱۳ (%۳۵/۱)	۰/۲۳
هیرسوتیسم (تعداد، %)		۳۵ (%۹۴/۶)	۳۰ (%۸۱/۱)	۰/۰۷
بررسی تنظیم بودن قاعدگی	منظم	۱ (%۲/۷۰)	۲ (%۵/۴۱)	۰/۱۶۶
	نامنظم	۲۲ (%۵۹/۴۶)	۲۵ (%۶۷/۵۷)	
	آمفوره	۱۴ (%۳۷/۸۴)	۱۲ (%۳۲/۴۳)	
نوع نازایی قبلی	اولیه	۳۳ (%۸۹/۲)	۳۱ (%۸۳/۸)	۰/۴
	ثانویه	۴ (%۱۰/۸)	۶ (%۱۶/۲)	
میانگین دوره ناباروری (ماه)		۴۵/۵۲ ± ۲/۱	۴۸/۷ ± ۲/۱۵	۰/۷۱
میانگین شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۸/۹ ± ۵/۱۸	۲۶/۹ ± ۴/۳۶	*۰/۰۵
میانگین دور کمر به باسن (کیلوگرم/مترمربع)		۰/۹۱ ± ۰/۷۸	۰/۸۸ ± ۰/۹۱	*۰/۰۳
میانگین نسبت FSH.LH (نانو دسی لیتر/ میلی لیتر)		۲/۶ ± ۰/۲۵	۲/۴ ± ۰/۳	۰/۶۵۸
سطح پرولاکتین (نانوگرم/میلی لیتر)		۱۳/۳۹ ± ۳/۹	۱۶/۱۶ ± ۲/۸۲	۰/۰۷
سطح DHEA.S (نانو دسی لیتر/میلی لیتر)		۲/۳۰ ± ۰/۶	۲/۲۱ ± ۰/۳	۰/۱۳۱
سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون (میلی گرم/واحد بین المللی)		۰/۸۵ ± ۰/۱	۰/۹ ± ۰/۱۲	۰/۱۸۳
سطح TSH (میلی واحد بین المللی/میلی لیتر)		۰/۸۵ ± ۰/۱	۰/۹ ± ۰/۱۲	۰/۱۸۳
سطح قند خون ناشتا (میل گرم/دسی لیتر)		۹۶/۵۶ ± ۶/۰۱	۸۹/۷۸ ± ۳/۲۳	*۰/۰۲
سطح تست تحمل گلوکز (گرم بر دسی لیتر)		۱۲۷/۰۷ ± ۹/۰۴	۱۱۸/۷۸ ± ۷/۳	۰/۰۷
سطح انسولین (واحد بین المللی/میلی لیتر)		۱۱۰/۹ ± ۲۲/۹	۶۵/۳۲ ± ۸/۷	*۰/۰۱

*تفاوت معنی دار بر اساس t-test

(HMG) مصرف کردند. میانگین ضخامت آندومتر در افراد غیر مقاوم بالاتر بود ولی دو گروه تفاوت معنی داری را نشان ندادند (p=۰/۹۶) (جدول ۲).

تمام بیماران میزان مصرف متفورمین را حداقل ۶ هفته (۸±۱/۵) گزارش کردند. بیماران در هر دوره تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI)، ۱۰ عدد قرص کلومیفن و بین ۴ تا ۵ عدد گنادوتروپین منوپوزال انسانی

جدول ۲- بررسی عاقبت بارداری در دو گروه بیماران PCO مقاوم و غیر مقاوم به انسولین

عاقبت حاملگی	گروه	مقاوم به انسولین N=۳۷	غیر مقاوم به انسولین N=۳۷	سطح معنی داری
میانگین مصرف HMG		۱۴/۹ ± ۰/۴	۱۲/۶ ± ۲/۹	*۰/۰۲
میانگین ضخامت آندومتر (mm)		۸/۹۴ ± ۰/۸۸	۹/۲۹ ± ۰/۴۶	۰/۹۶
تعداد دفعات IUI	یک بار	۱ (۰/۱/۴)	۲ (۰/۲/۷)	
	۲ بار	۲ (۰/۲/۷)	۵ (۰/۶/۸)	۰/۰۶
	۳ بار	۳۴ (۰/۴۵/۹۳)	۳۰ (۰/۴۰/۵)	
میانگین اندازه فولیکول ها در آخرین بار IUI در تخمدان راست		۱۶/۷ ± ۰/۶۵	۱۶/۹ ± ۰/۸۸	۰/۱
میانگین اندازه فولیکول ها در آخرین بار IUI در تخمدان چپ		۱۶/۸ ± ۰/۴۷	۱۷ ± ۰/۷	۰/۹
درصد فراوانی تخمک گذاری در افراد حامله		% ۸۲	% ۷۸	۰/۹
درصد فراوانی تخمک گذاری در افراد غیر حامله		% ۷۳	% ۷۲	۰/۱۴
نتیجه تست حاملگی	مثبت به نفع حاملگی	۱۱ (۰/۲۹/۷)	۹ (۰/۲۴/۳)	۰/۷
	منفی (حاملگی ندارد)	۲۶ (۰/۲۴/۳)	۲۸ (۰/۷۵/۷)	
نتیجه سونوگرافی	مثبت به نفع حاملگی	۱۱ (۰/۲۹/۷)	۹ (۰/۲۴/۳)	۰/۷
	منفی (حاملگی ندارد)	۲۶ (۰/۷/۳)	۲۸ (۰/۷۵/۷)	
نتیجه بارداری نهایی	مثبت	۱۱ (۰/۲۹/۷)	۹ (۰/۲۴/۳)	۰/۷
	منفی	۲۶ (۰/۷۰/۳۸)	۲۸ (۰/۷۵/۷)	

*: غیر معنی دار

تحریک پذیری بیش از حد تخمدان (OHSS) مشاهده نشد. بررسی بروز بارداری به تفکیک شاخص توده بدنی در دو گروه بیماران PCOS مقاوم و غیر مقاوم به انسولین در جدول ۳ آمده است. در شاخص توده بدنی های چهارگانه تفاوت معنی داری بین بروز بارداری مشاهده نشد ($p=0/5$). بروز عوارض جانبی، در گروه غیر مقاوم به انسولین بیشتر بود ولی دو گروه تفاوت معنی داری را نشان ندادند ($p=0/09$) (جدول ۴).

دو گروه از نظر میزان موارد حاملگی بدنبال IUI تفاوت معنی داری را نشان ندادند، اما در گروه مقاوم، تعداد موارد بارداری بیشتری علی رغم این غیر معنی دار بودن، مشاهده شد (جدول ۲). در ۹ بیمار (۰/۱۲/۱) به دلیل ابتلاء به فولیکول های ریز متعدد، IUI به تعویق انداخته شد و در سیکل های بعدی تحت ادامه درمان قرار گرفتند. یک مورد سقط در گروه غیر مقاوم به انسولین مشاهده شد. هیچ موردی از سندروم

جدول ۳ - بررسی بروز حاملگی به تفکیک شاخص توده بدنی در بیماران PCOS مقاوم و غیر مقاوم به انسولین (آخرین IUI)

شاخص توده بدنی	گروه	بارداری		کل	سطح معنی داری
		ندارد	دارد		
		تعداد درصد	تعداد درصد	تعداد درصد	
< ۲۰	مقاوم	۰	۰	۰	۰/۵
	غیر مقاوم	۱	۳	۴	۵/۴
	کل	۱	۳	۴	۵/۴
۲۰-۲۵	مقاوم	۳	۴	۷	۹/۵
	غیر مقاوم	۳	۸	۱۱	۱۴/۹
	کل	۶	۱۲	۱۸	۲۳
۲۵-۳۰	مقاوم	۶	۱۳	۱۹	۲۵/۷
	غیر مقاوم	۴	۱۲	۱۶	۲۱/۶
	کل	۱۰	۲۵	۳۵	۴۷/۳
> ۳۰	مقاوم	۲	۹	۱۱	۱۴/۹
	غیر مقاوم	۱	۵	۶	۸/۱
	کل	۳	۱۴	۱۷	۲۳

جدول ۴ - میزان بروز عوارض جانبی در دو گروه مقاوم و غیر مقاوم به انسولین

بروز عوارض جانبی	گروه مقاوم		گروه غیر مقاوم		کل		سطح معنی داری
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بدون عارضه	۲۰	۵۴/۱	۲۷	۷۳	۴۷	۶۳/۵	*.۰/۰۹
تهوع	۸	۲۱/۶	۹	۲۴/۳	۱۷	۲۳	*.۰/۰۹
استفراغ	۳	۸/۱	۰	۰/۰	۳	۴/۱	*.۰/۰۹
اسهال	۲	۵/۴	۱	۲/۷	۳	۴/۱	*.۰/۰۹
عوارض دیگر	۴	۱۰/۸	۰	۰/۰	۴	۵/۴	*.۰/۰۹
کل	۳۷	۵۰	۳۷	۵۰	۷۴	۱۰۰	

*: غیر معنی دار

بحث

در مطالعه حاضر درمان با متفورمین باعث افزایش درصد تخمک گذاری، میانگین اندازه فولیکول، نتیجه مثبت تست بارداری، حاملگی بالینی و عوارض جانبی در گروه مقاوم به انسولین شد، هر چند این تفاوت ها معنی دار نبود ($p > 0.05$) ولی دو گروه تفاوت معنی داری را در شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن نشان دادند.

با توجه به مطالعه حاضر، در زنان PCOS تحت درمان با متفورمین، کاهش واضحی در سطح انسولین ناشتا و میزان گلوکز مشاهده شد. همچنین متفورمین باعث بهبود سیکل قاعدگی و افزایش تخمک گذاری خود بخود و بارداری شد. در نسلر و همکاران (۱۹۸۹)، ۷۵٪ زنان چاق در مقابل ۱۸٪ زنان با وزن نرمال با مصرف متفورمین سیکل منظم پیدا کردند (۲۳-۲۴). به نظر می رسد پاسخ به متفورمین در مواردی که سطح پلاسمایی انسولین و اندروستندین بالاتر است، بیشتر می باشد. در مطالعه گلوک و همکاران (۲۰۰۲) در آمریکا، بارداری در زنان PCOS که با متفورمین درمان شده بودند با کاهش سقط و دیابت بارداری همراه بود. همچنین مشخص شد که متفورمین تراژون نبوده و تأثیر معکوس روی قد و وزن هنگام تولد و قد، وزن و رشد حسی - حرکتی (۳-۶) ماه اول زندگی ندارد (۲۶). کوکاک و همکار (۲۰۰۶) نشان دادند در بین مبتلایان به PCOS، ۲۵-۵۰٪ نیز دارای سطح بالای DHEA-S هستند (۲۷). در مطالعه رونسینی و همکاران (۱۹۹۴)، اثر متفورمین و FSH نوترکیب هنگام انجام IUI ارزیابی شد و بین دو گروه اختلاف معناداری بین روزهای تحریک و میزان بارداری بعد از

IUI وجود نداشت (۱۷). در گروه B که متفورمین هم دریافت می کردند، کاهش سطح انسولین و تستوسترون آزاد سرم و همچنین کاهش فولیکول های بالغ و سطح استرادیول پلاسمای کمتری در روز تجویز HCG مشاهده شد ($p > 0.05$). دیگر پارامترهای اندوکرین نظیر DHEAS و LH بین دو گروه نیز قابل مقایسه بود. می توان گفت متفورمین با کاهش سطح انسولین بالا و سطح اندروژن سرم، باعث افزایش مایع پاراکرین داخل تخمدان می شود که خود آن با کاهش سطوح استرادیول پاسخ فولیکول ها به الفاء با FSH نوترکیب را حمایت می کند (۱۷).

البته در مطالعه حاضر، ارزیابی سطح DHEA-S در حد طبیعی گزارش شد. سطح انسولین و قندخون در دو گروه مقاوم و غیر مقاوم با هم متفاوت بود. در گروه مقاوم به انسولین سطح قند خون و سطح انسولین بررسی شده بالاتر گزارش شد. البته سطح انسولین و قند خون در هر دو گروه مقاوم و غیر مقاوم به انسولین در افراد باردار و غیر باردار با توجه به نتیجه IUI تفاوت معنی داری را نشان نداد کوکاک و همکاران (۲۰۰۶) اثر متفورمین روی مقاومت به انسولین (IR)، میزان اندروژن، تخمک گذاری و میزان بارداری در زنان PCOS را متعاقب الکتروکوتتری لاپاراسکوپیک تخمدان بررسی کردند. نتیجه آن که سطح پروژسترون سرم و ضخامت آندومتر به طور قابل ملاحظه ای در گروه ۲ (تحت درمان با متفورمین علاوه بر کوتر تخمدان) نسبت به گروه اول بیشتر بود ($p < 0.05$) که از این نظر مشابه مطالعه حاضر بود که میانگین ضخامت آندومتر در افراد غیر مقاوم بالاتر بود ولی دو گروه تفاوت معنی داری را نشان ندادند. میزان تخمک

گذاری نیز در گروه ۲ نسبت به گروه اول بیشتر بود ($p < 0.05$). سطوح اندروژن و انسولین در OGTT و نیز به طور قابل ملاحظه ای در گروه ۲ کاهش یافت. نتیجه آن که متفورمین باعث بهبود مقاومت به انسولین (IR)، کاهش اندروژن سرم، افزایش تخمک گذاری و بارداری در زنان PCOS نابارور متعاقب LOD می شود (۲۷). مطالعه دال و همکاران (۲۰۰۴) به بررسی تأثیر مقاومت به انسولین بر میزان بارداری در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک درمان شده توسط الکتروکوتری لاپاراسکوپیک تخمدان پرداخت و نشان داد که پس از الکتروکوتری لاپاراسکوپیک تخمدان، منظم شدن سیکل های قاعدگی و تخمک گذاری در گروه غیر مبتلا به مقاومت انسولین بیشتر بود (۱۴). ولی در مطالعه یارالی و همکاران (۲۰۰۲) برعکس مطالعات قبلی، متفورمین هیچ تأثیری بر روی زمان تحریک تخمک گذاری، دوز کلی FSH، تعداد فولیکول های ۱۶-۱۰ میلی متری، پیک سرمی استرادیول در روز تزریق HCG، کیفیت تخمک و میزان باروری نداشت که بر خلاف نتایج مطالعه حاضر بود (۱۹). در مطالعه کوت کارد و همکاران (۲۰۰۴) در نروژ، درمان با متفورمین قبل از IVF/ICSI در بیماران PCOS باعث بهبود روند یا نتایج بالینی آن نشد. هرچند که در زیر گروه وزن نرمال درمان با متفورمین باعث بهبود میزان بارداری شد (۱۶).

در مطالعه سانت برینک و همکاران (۲۰۰۵) به منظور بررسی اثر افزودن متفورمین به گنادوتروپین در القاء تخمک گذاری در افراد مقاوم به انسولین با عدم تخمک گذاری تغییر در پاسخ تخمدان بین دو گروه نتیجه شد که متفورمین باعث حفظ تخمک گذاری بدون بهبود مقاومت به انسولین در افراد مقاوم به کلومیفن سترات می شود، اما اثر مشخصی روی پاسخ تخمدان در زمان درمان با rFHS ندارد (۲۸).

در مطالعه پالومبا و همکاران (۲۰۰۵) میزان تخمک گذاری و بارداری در افراد مقاوم به انسولین و غیر مقاوم هنگام مصرف متفورمین مقایسه شد. از ۱۴۶ زن مبتلا به PCOS، ۱۱۱ نفر سطح انسولین ناشتای بالا داشتند و در بقیه انسولین ناشتای نرمال بود، همه تحت

درمان با متفورمین قرار گرفتند و نتایج مقایسه شد. میزان تخمک گذاری و همچنین بارداری در هر دو یکسان بود و نتیجه آن شد که در زنان PCOS که تخمک گذاری نداشتند، سطح انسولین ناشتا و میزان گلوکز، معیاری برای پیش بینی پاسخ به متفورمین نمی باشد (۲۹). لذا نتایج این مطالعه مشابه مطالعه حاضر بود که میزان تخمک گذاری و بارداری در هر دو گروه مقاوم و غیر مقاوم به انسولین تحت درمان با متفورمین مشابه هم بود.

در مطالعه مول و همکاران (۲۰۰۸) از ۲۲۵ زن PCOS، ۱۱۴ نفر تحت درمان با پلاسبو و کلومیفن سترات و ۱۱۱ نفر تحت درمان با متفورمین و کلومیفن قرار گرفتند. نتایج تخمک گذاری و بارداری در دو گروه مقایسه شد، ۶۴٪ تخمک گذاری در گروه متفورمین و ۱۲٪ تخمک گذاری در گروه دارونما مشاهده شد. بارداری در گروه متفورمین ۴۰٪ و در گروه دارونما ۴۶٪ و سقط در گروه متفورمین ۱۲٪ و در گروه دارونما ۱۱٪ گزارش شد. نتیجه آن شد که تجویز متفورمین به همراه کلومیفن به عنوان یک داروی مؤثر جهت القای تخمک گذاری در زنان PCOS می باشد (۲۳). در مطالعه حاضر میزان تخمک گذاری در افراد باردار ۸۲٪ بود و بارداری حدود ۳۰٪ و میزان سقط یک مورد در گروه غیر مقاوم بود که کمتر از میزان مطالعه حاضر بود.

مطالعات رونسینی و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که اکثر زنان در طول شش دوره درمان با دوزهای تا ۱۰۰ میلی گرم در روز به کلومیفن پاسخ می دهند. دوزهای بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم در روز و رژیم های طولانی تر ممکن است در برخی زنان مقاوم به درمان، موفقیت آمیز باشد. زنان چاق با سندرم تخمدان پلی کیستیک ممکن است به خوبی به القاء تخمک گذاری توسط کلومیفن پاسخ ندهند (۱۷). در مطالعه حاضر ۹ بیمار (۱۲،۱٪) دچار فولیکول های ریز متعدد شدند که سیکل های IUI به تعویق انداخته شد و این بیماران در سیکل های بعدی IUI نیز باردار نشدند.

در موارد ابتلاء به PCOS، ۶۰٪ بیماران چاق و ۶۰٪ مقاوم به انسولین (هیپرانسولینمی ثانویه مستقل از

در شیوع اختلال عدم تحمل گلوکز دارد (۳۲-۳۳). البته در مطالعه حاضر اختلاف معنی داری از نظر سطح دور کمر و نسبت دور کمر به باسن مشاهده شده است. اما با توجه به بررسی های انجام شده، محرز شد که متفورمین در دو گروه از نظر بروز بارداری، تأثیر مشابهی ایجاد کرده است. یعنی میزان دور کمر به باسن در بروز بارداری تأثیری نداشته است. با این حال بیشترین میزان بارداری در دو گروه در شاخص توده بدنی ۲۵ تا ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع در هر دو گروه مقاوم و غیرمقاوم گزارش شد. قابل ذکر است که دو گروه مقاوم و غیر مقاوم از نظر بروز بارداری در دسته بندی در شاخص توده بدنی چهارگانه تفاوت معنی داری را نشان ندادند. در شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع نیز ۳ مورد بارداری مشاهده شد. ذکر این نکته لازم است که با تعدیل رژیم غذایی و کاهش میزان شاخص توده بدنی می توان به نتایج بهتری از بارداری دست یافت.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، توصیه می شود متفورمین به تمام زنان PCOS بدون توجه به مقاوم و غیرمقاوم بودن به انسولین تجویز شود. همچنین توصیه می شود شاخص توده بدنی به عنوان عامل پیش گویی کننده بهتر نسبت به شاخص دور کمر به باسن و مقاومت به انسولین، در سنجش میزان پاسخ دهی به مصرف متفورمین مد نظر قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات ریاست و کارکنان بخش نازایی بیمارستان جامع زنان تهران تقدیر و تشکر می شود.

وزن بدن) هستند. در مطالعه حاضر شاخص توده بدنی در گروه مقاوم ۲۸/۹ کیلوگرم بر متر مربع و در گروه غیرمقاوم ۲۶/۹ گزارش شد. این نشان از آن دارد که میزان مقاومت به انسولین با چاقی و افزایش توده بدنی ارتباط معنی داری داشته است. در مطالعه نسلر و همکاران (۲۰۰۲) که بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به PCOS انجام گرفت، نشان داد که پاسخ به کلومیفن در افراد چاق مبتلا به PCOS با کاهش ترشح انسولین توسط مصرف متفورمین، افزایش می یابد (۳۰). که مشابه مطالعه حاضر بود که به دنبال مصرف متفورمین در افراد چاق با شاخص توده بدنی ۲۵-۳۰ کیلوگرم بر متر مربع، بارداری بیشتری نسبت به افراد با وزن نرمال مشاهده شد. در مطالعه اونالان و همکاران (۲۰۰۵)، ۱۱۶ زن مبتلا به PCOS بر اساس میزان گلوکز و انسولین و شاخص توده بدنی به ۶ گروه تقسیم شدند. بیماران تحت درمان با متفورمین و دارونما قرار گرفتند. نتیجه آن که کاهش واضح نسبت دور کمر به باسن در درمان بیماران با سطح انسولین نرمال و اضافه وزن، تأثیر واضح بر هیرسوتیسم در گروه بیماران با سطح انسولین بالا و وزن نرمال و همچنین اثر آشکار بر تخمک گذاری در گروه هایپرانسولینمیا با وزن نرمال با مصرف متفورمین مشاهده شد. بنابراین اثر متفورمین می تواند به شاخص توده بدنی و سطح انسولین بیمار مرتبط باشد که از این نظر مشابه مطالعه حاضر بود (۳۱). مقاومت به انسولین و مهم تر از آن نسبت دور کمر به باسن، پیش بینی کننده اصلی بالینی اندازه گیری پاسخ به متفورمین می باشد (۱۷، ۳۰). در مطالعات اپیدمیولوژیکال مقطعی که از نسبت دور کمر به باسن در بررسی توزیع چربی استفاده شده است، گزارش کرده اند که WHR اهمیت بیشتری از چاقی ژنرالیزه

منابع

1. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293(6543): 355.
2. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol 1987; 1(3):235-45.
3. 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.

4. Shoham Z, Weissman A. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB, editors. *Fertility and Reproductive Medicine*. Amsterdam: Elsevier; 1998. p. 363-72.
5. Kousta E, White DM, Frank S. Modern USC of Clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod* 1997; 3(4): 359-65.
6. Tan SL, Farhi J, Hombury R, Jacobs HS. Induction of ovulation in Clomiphene resistant PCOS with GnRH. *Obstet Gynecol* 1996; 88(2):221-6.
7. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1175-205.
8. Conway GS, Jacobs HS. Clinical implications of hyperinsulinemia in women. *Clin Endocrinol* 1993; 39(6):623-32.
9. 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.
10. 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.
11. Soule S.G. Neuroendocrinology of PCOS. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10(2): 205-19.
12. Kiddy DS, Hamilton FD, Seppala M, SEPPÄLÄ M, KOISTINEN R, JAMES VHD, et al. Diet-induced changes in sex hormone binding globulin and free testosterone in women with normal or PCO correlation with serum insulin and IGF-1. *Clin Endocrinol* 1994; 31(6): 771.
13. 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.
14. 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.
15. Seibel M.M. *A comprehensive text of infertility*. 2th ed. Boston:Appelton & Lange; 1999. p.121-32
16. 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.
17. Ronsini S, Filippo Di, Grieco N, Cappiello F, D'Aniello G. Ovulation induction in insulin-resistant infertility. *ESHRE annual meeting of the 2006*; i24
18. 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
19. Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331(12):771-6.
20. Zeyneloglu HB., Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intra uterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins a, metaanalysis. *Fertil Steril* 1998; 69(3):486-91.
21. Zhathin LM, Nulsen A. Comparative analysis of cycle fecundity rate associated with HMG and IUI versus either HMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55(2):252-7
22. Legro RS, Finegood D and Dunaif A. A fasting glucose to insulin ration is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-2698
23. Moll E., Korenaar J.C. , Bossuyt P.M.M., et al. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome ?. *Human Reproduction* 2008; 23:8 : 1830-1834.
24. Palomba S, Pasquali R, Orio F Jr, Nestler JE. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) : a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2008; 70(2): 311-21
25. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2474-2483.
26. 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.
27. Kocak I, Üstün C. Effect of metformin on insulin resistance, androgen concentration, ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome following laparoscopic ovarian drilling. *J Obstet Gynaecol* 2006, 32(3):292-8.
28. Santbrink E, Hohmann F, Eijkemans M, Laven J, Fauser B. Dose metformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation induction in normogonadotrophic anovulation ? A placebo-controlled double-blind assessment. *European Journal of Endocrinology* 2005 ; 152(4) :611-7
29. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, Annamaria C, Dale B, Zullo F. A randomized controlled trial evaluating metformin pre-treatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation. *Human Reproduction* 2005; 20(10): 2879-86.
30. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin sensitizing drugs to treat infertility in

- women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*.2002; 77(2):209- 15
31. Onalan G1, Goktolga U, Ceyhan T, Bagis T, Onalan R, Pabuçcu R..Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy : Obese, lean, hyper or normoinsulinemic?. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 123(2):204-211.
31. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BV, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Amer J Clin Nutri* 1991;53(6):1543S.
32. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W, et al. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *Amer J Clin Nutri* 2003;78(4):719-27.