

اهمیت فاکتورهای مؤثر در بروز و تشدید بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک: گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۰۶ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۰/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۰۳ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۳/۱۰

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از دلایل اصلی عدم تخمک‌گذاری است. هدف، بررسی میزان فاکتورهای اندوکرینی و متابولیکی و ارتباط آن با چاقی افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در تشدید بیماری است.

روش بررسی: مطالعه کنونی به صورت مقطعی از تیر ۱۳۹۴ تا اسفند ۱۳۹۵ در مرکز درمان ناباروری قفقاز اردبیل انجام شد. سطح انسولین ناشتا، دهیدرواپی آندروستن دیون سولفات (DHEAS)، هورمون تیروئید، ۱۷ آلفا-هیدروکسی پروژسترون، قند خون ناشتا، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی، هورمون آنتی مولرین، ویتامین دی، تستوسترون کل و آزاد، پرولاکتین، هورمون محرکه فولیکولی، هورمون لوتینی و شاخص توده بدنی سنجیده شد.

یافته‌ها: با افزایش وزن، سطح تستوسترون کل ($P=0/001$) و انسولین ناشتا افزایش یافت ($P=0/008$) و پاسخ به درمان با کاهش وزن افزایش نشان داد ($P=0/002$). میزان قند خون ناشتا ($P=0/01$) و هورمون آنتی مولرین ($P=0/021$) با تشدید بیماری، افزایش معناداری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش آندروژن، فاکتورهایی مهم در پاتوژنز بیماری هستند که با تأثیر در روند تخمک‌زایی می‌توانند باروری در زنان را متأثر سازند.

کلمات کلیدی: شاخص توده بدنی، انسولین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، تستوسترون.

سپیده موسی‌زاده^۱، عاطفه رحیمی^۲
رویا گسیلی^{۳*}، آزاده قاهری^۴
فاطمه خاکسار^۵

۱- گروه ژنتیک، مرکز درمان ناباروری قفقاز، جهاد دانشگاهی، واحد اردبیل، اردبیل، ایران.
۲- گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پایه و فناوری‌های نوین زیستی، دانشگاه علم و فرهنگ، تهران، ایران.
۳- گروه زنان و زایمان، مرکز درمان ناباروری قفقاز، جهاد دانشگاهی، واحد اردبیل، اردبیل، ایران.

۴- گروه اپیدمیولوژی و سلامت تولیدمثل، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۵- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.

* نویسنده مسئول: اردبیل، خیابان دادگستری، میدان شهدا (بیمارستان بوعلی)، جنب مرکز مخابرات شهید قدی، مرکز درمان ناباروری قفقاز.
کدپستی: ۵۶۱۳۶۱۴۴۹۱ | تلفن: ۰۴۵-۳۳۲۶۱۲۵۰-۷
E-mail: royagosiili@yahoo.com

مقدمه

روتردام (Rotterdam) در سال ۲۰۰۳، افرادی که دو علامت از سه علایم هایپرآندروژنیسم (Hyperandrogenism)، اختلالات قاعدگی همراه با عدم تخمک‌گذاری و تخمدان پلی کیستیک را داشته باشند، به‌عنوان بیمار سندرم تخمدان پلی کیستیک شناخته می‌شوند.^۱ سطح تستوسترون آزاد سرم شاخص خوبی را برای هایپرآندروژنیسم آن‌ها فراهم می‌کند.^۲ همچنین سطح سرمی پایین هورمون محرکه فولیکولی منجر به توقف توسعه فولیکول و عدم تخمک‌گذاری در این بیماران می‌گردد.^۳ حدود ۵۰ تا ۷۰٪ افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک از مقاومت به انسولین رنج می‌برند.^۴ افزایش سطح انسولین در گردش، باعث ایجاد یا کمک به هایپرآندروژنیسم در بیماران سندرم

ناباروری ۱۵٪ از زوج‌ها را در سرتاسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد^۱ و به‌صورت عدم موفقیت در باروری، در زوج‌هایی که به‌مدت یک سال بدون هیچ‌گونه روش پیشگیری مقاربت داشتند، توصیف می‌شود.^۲ شناسایی عوامل بالینی، یک فاکتور مهم برای درک بهتر اختلالات هتروژن مانند سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) است.^۳ سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از دلایل اصلی عدم تخمک‌گذاری بوده و هشت تا ۱۵٪ از خانم‌ها را در سنین باروری تحت تأثیر قرار می‌دهد.^۴ براساس تعریف و معیار

پس از خونگیری بلافاصله در یخ گذاشته شد. نمونه‌های خون برای سنجش فاکتورهای هورمون تیروئید (TSH kit, Autobio Diagnostics Co., Ltd., Zhengzhou, China)، هورمون لوتینی، هورمون محرکه فولیکولی، ویتامین D (25(OH)D competitive D ELISA kit, AccuBind®, Monobind Inc., California, CA, USA) پرولاکتین، تستوسترون کل، تستوسترون آزاد، ۱۷ آلفا-هیدروکسی پروژسترون، دهیدرواپی‌آندروستندیون سولفات (DHEAS)، انسولین ناشتا (ELISA kits, Diaplus Inc., North York, ON, Canada)، هورمون آنتی‌مولرین (AMH ELISA kit, Ansh Labs®, Texas, TX, USA)، قند خون ناشتا (Glucose oxidase kit, Pars Azmoon Co., Tehran, Iran) و گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG ELISA kit, IBL GmbH, Hamburg, Germany) مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌های خون پس از ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد برای سنجش سطح گلوکز و انسولین مورد ارزیابی قرار گرفت. تشخیص دیابت با استفاده از سطح قند خون ناشتا ۱۱۰ mg/dl یا بیشتر، سطح قند دو ساعت دیگر با میزان ۱۴۰ mg/dl یا بیشتر و HbA1c بیشتر از هفت انجام شد. سطح انسولین توسط تست الایزا مشخص شد. جهت سنجش درستی و دقت تمام تست‌های انجام‌شده، هر یک از آزمایش‌ها به‌طور تصادفی در برخی از افراد تکرار می‌شد تا از صحت نتایج به‌دست‌آمده اطمینان حاصل شود. قد و وزن برای هر بیمار اندازه‌گیری شد. فاکتور شاخص توده بدنی افراد برای سنجش میزان چاقی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. افراد با شاخص توده بدنی (BMI) متفاوت به دو گروه تقسیم شدند که عبارت است از اضافه وزن ($BMI \geq 25$)، توده بدنی نرمال ($BMI < 25$). آنالیز آماری این بررسی توسط SPSS software, version 16 Kolmogorov-Smirnov test (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. برای ارزیابی توزیع داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی داده‌ها از Student's t-test استفاده شد. در تمامی آنالیزها $P < 0.05$ به‌عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

متغیرهای مورد بررسی در بین دو گروه شاخص توده بدنی مختلف مورد مقایسه قرار گرفت (جدول ۱).

تخمندان پلی‌کیستیک می‌گردد که به دو طریق صورت می‌پذیرد: ۱- تحریک افزایش تولید آندروژن تخمدان، ۲- مهار تولید گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (Sex hormone-binding globulin, SHBG) در کبد.^۹ پژوهش‌ها نشان می‌دهد سطح سرمی هورمون آنتی‌مولرین (Anti-mullerian hormone) در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند افزایش یابد و اندازه‌گیری آن به‌عنوان یک مارکر برای پیش‌آگاهی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پیشنهاد شده است.^{۱۰} هدف از انجام مطالعه اندازه‌گیری فاکتورهای مؤثر در بروز و تشدید بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مقطعی طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۵ در مرکز درمان ناباروری قفهاز دانشگاه واحد استان اردبیل و بر روی ۳۲۱ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در سنین ۲۰ تا ۳۵ سال انجام شد. این افراد به‌صورت روتین جهت درمان بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه می‌کردند. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق مرکز مورد ارزیابی قرار گرفت و مقرر شد داده‌های بالینی بیماران تحت هیچ شرایطی فاش نگردد و روند مطالعه پژوهشی در جهت بهبود و درمان بیماران مراجعه‌کننده باشد. موافقت بیماران جهت ورود به مطالعه به‌صورت مستند تهیه شد. شناسایی بیماری افراد مورد مطالعه بر پایه معیار روتردام و تشخیص پزشک متخصص انجام شد. تخمدان پلی‌کیستیک با حضور تعداد ۱۲ فولیکول یا بیشتر در هر تخمدان با قطر ۲-۹ mm و افزایش حجم تخمدان بیشتر از 10 cm^3 توسط سونوگرافی شناسایی شد. هایپراندروژنیسم افراد به‌صورت حضور هیرسوتیسم، آکنه یا آلپسیا براساس تقسیم‌بندی Ferriman-Gallwey ($\text{Score} \geq 6$) و افزایش سطح آندروژن (میزان تستوسترون کل نرمال بیش از 0.77 ng/ml و میزان تستسترون آزاد نرمال بیشتر از $3/18 \text{ pg/ml}$) توسط متخصص شناسایی شد. عدم داشتن هایپرپرولاکتینمیا، سندرم کوشینگ، هایپرپلازی آدرنال و تومورهای مترشحه آندروژن با استفاده از آنالیزهای آزمایشگاهی توسط متخصص تأیید گردید. معیار ورود افراد شامل سن کمتر از ۳۵ سال، کاندید Intrauterine insemination (IUI)، عدم استفاده از داروهای دیگر غیر از لووتیروکسین و Dostinex و عدم انجام کوتر تخمدان قرار گرفت. نمونه خون افراد

جدول ۱: مشخصات متغیرهای اندوکرینی و متابولیکی بیماران مورد مطالعه

P	شاخص توده بدنی ≥ 25 (گروه ۲)		شاخص توده بدنی ≥ 25 (گروه ۱)		متغیرهای اندوکرینی و متابولیکی *
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۴۳	۳	۳/۴	۳/۵	۳/۵	هورمون تیروئید (mIU/ml)
۰/۴۳	۲/۱	۵/۴	۲/۴	۵/۲	هورمون محرکه فولیکولی (mIU/ml)
۰/۶۰	۴۱	۱۱/۳	۴/۸	۶/۶	هورمون لوتئین (ng/ml)
۰/۴۳	۲/۱	۵/۳	۲/۴	۵/۲	قند خون ناشتا (ng/ml)
۰/۸۳	۷/۰۱	۱۴/۲۲	۲۱/۱۲	۱۷/۵۴	ویتامین دی (mg/ml)
۰/۰۶	۱۲/۱	۲۰/۸	۲۱	۲۰/۱	پرولاکتین (ng/ml)
۰/۵	۰/۹۵	۰/۸۶	۰/۹۸	۰/۹۴	تستوسترون آزاد (pg/ml)
۰/۰۰۱	۰/۲۴	۰/۴۵	۱۸/۱	۳/۸	تستوسترون کل (ng/ml)
۰/۱۶	۵/۷	۹/۱	۵/۱	۱۰	آنتی مولرین هورمون (ng/ml)
۰/۶	۲۳/۸	۳۸/۹	۶۷/۱	۵۶	گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (nmol/l)
۰/۴۲	۱۷۳/۲	۱/۲	۱۱۰/۴	۵۴/۳	دهیدرواپی آندروستن دیون سولفات (mg/ml)
۰/۵۷	۹/۲	۸۸/۲	۱۱	۸۷/۳	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۳۶	۰/۹	۱/۵	۰/۲۱	۱/۳	۱۷ آلفا-هیدروکسی پروژسترون (ng/ml)
۰/۰۰۸	۴/۵	۸	۰/۷۸	۱۲/۱	انسولین ناشتا (mU/l)

* آنالیز داده‌ها توسط Student's t-test انجام شد. $P < 0/05$ از نظر آماری معنادار است.

داد تستوسترون کل در افراد با $BMI \geq 25$ به صورت کاملاً معناداری بالاتر از افراد دارای $BMI < 25$ است ($P=0/001$). مطالعات نشان می‌دهد انسولین فعالیت ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز و ۱۷-۲۰-لیاز را افزایش می‌دهد و از طرفی باعث تحریک بیان ۳-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در سلول‌های گرانولوزای لوتئینی انسان می‌شود.^{۱۱} می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که به احتمال افزایش وزن افراد مبتلا با اثر بر مقاومت به انسولین، از طریق افزایش تولید آندروژن و کاهش فعالیت آنزیم آروماتاز، باعث افزایش سطح آندروژن افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. بنابراین تخمدانی که بیش از حد در معرض آندروژن قرار گرفته است، با افزایش نسبت فولیکول‌های پره‌آنترال در قشر تخمدان همراه خواهد بود.^{۱۲} در نتیجه افزایش آندروژن در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند دلیلی بر تخمدان‌های پلی‌کیستیک در این افراد باشد. با توجه به مطالعات حاصل از بررسی‌های صورت گرفته مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش آندروژن طی بیماری سندرم

در بیماران گروه ۱ میزان تستوسترون کل به طور معناداری بیشتر از بیماران گروه دو بود. همچنین سطح گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی در گروه یک بالاتر از گروه دو مشاهده شد، اما این افزایش به سطح معناداری نرسید. بیماران گروه یک دارای انسولین ناشتای بیشتری در مقایسه با گروه دو می‌باشند که این افزایش معنادار یافت شد. ارتباط شاخص توده بدنی و پاسخ افراد (ضخامت آندومتر) به داروهای تحریک تخمک‌گذاری نیز مورد بررسی قرار گرفت و تفاوت معناداری بین دو گروه بیمار با شاخص توده بدنی‌های مختلف مشاهده شد ($P=0/021$)، بر این اساس پاسخ به داروی افراد با کاهش وزن افزایش می‌یافت.

بحث

یکی دیگر از ویژگی‌های بسیار معمول افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، هاپیرآندروژنسم است.^{۱۱} پژوهش کنونی نشان

دخیل در ایجاد این فاکتورها مهم بوده و تغییرات ژنتیکی طی این مسیرها می‌تواند باعث نقص روند طبیعی مسیرهای متابولیکی شده و پاسخ به داروی افراد را متأثر ساخته و در شکست یا موفقیت پروسه‌های درمانی سهمی باشند.

با توجه به مطالعات حاصل از بررسی‌های صورت‌گرفته، مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش آندروژن از فاکتورهای بسیار مهم در پاتوژنز بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بوده و خود عوامل مهمی در افزایش مدت زمان ناباروری در این افراد هستند.

سپاسگزاری: انجام بررسی کنونی مرهون صرف وقت و تلاش تک‌تک شرکت‌کنندگان در این پژوهش می‌باشد، بنابراین از ایشان و کارشناسان دلسوز مرکز درمان ناباروری قفقاز تشکر و قدردانی می‌گردد.

تخمدان پلی‌کیستیک دیده می‌شود. تمام این فاکتورها در پاتوژنز بیماری بسیار مهم و تأثیرگذار هستند که عوامل مهمی در افزایش مدت زمان ناباروری نیز محسوب می‌شوند. بنابراین بهتر است در افراد بیماری که دارای سن بالاتری هستند استراتژی‌های درمانی، بیشتر بر کاهش این عوامل (مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش آندروژن) تأکید نماید تا از پیشرفت بیماری و در نتیجه افزایش مدت ناباروری جلوگیری کند. با توجه به مطالعات زیادی که در ارتباط با این بیماری صورت گرفته است، با این حال جنبه‌های زیادی از بیماری شامل فاکتورهای مؤثر در بروز بیماری و تشدید آن به‌طور روشن مشخص نشده است. برای دستیابی به این مهم لازم است پژوهش‌های فراوانی در رابطه با فاکتورهای مؤثر و مسیرهای ژنتیکی دخیل در تنظیم این فاکتورها انجام گیرد. مطالعه مسیرهای ژنتیکی

References

1. Lerchbaum E, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2012;166(5):765-78.
2. Greil AL, Slauson-Blevins K, McQuillan J. The experience of infertility: a review of recent literature. *Sociol Health Illn* 2010;32(1):140-62.
3. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al; Reproductive Medicine Network. Ovulatory response to treatment of polycystic ovary syndrome is associated with a polymorphism in the STK11 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):792-800.
4. Goldenberg N, Glueck CJ. Is pharmacogenomics our future? Metformin, ovulation and polymorphism of the STK11 gene in polycystic ovary syndrome. *Pharmacogenomics* 2008;9(8):1163-5.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
6. Speroff L, Fritz MA, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
7. Sheikhha MH, Kalantar SM, Ghasemi N. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* 2007;5(1):1-5.
8. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(10):624-36.
9. Shao R, Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H. Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:41.
10. Layegh P, Mousavi Z, Farrokh Tehrani D, Parizadeh SM, Khajedaluee M. Insulin resistance and endocrine-metabolic abnormalities in polycystic ovarian syndrome: Comparison between obese and non-obese PCOS patients. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2016;14(4):263-70.
11. Yuan C, Liu X, Mao Y, Diao F, Cui Y, Liu J. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess: a prospective study. *J Biomed Res* 2016;30(3):197-202.
12. Franks S, Berga SL. Does PCOS have developmental origins? *Fertil Steril* 2012;97(1):2-6.

The function of factors and exacerbation of polycystic ovary syndrome: brief report

Sepideh Mousazadeh Ph.D.
Candidate¹
Atefeh Rahimi M.Sc.²
Roya Gosili M.D.^{3*}
Azadeh Ghaheri Ph.D.⁴
Fatemeh Khaksar Ph.D. Candidate⁵

1- Department of Genetics, Caucasus Infertility Treatment Center, ACECR, Ardabil Branch, Ardabil, Iran.

2- Department of Cellular and Molecular Biology, School of Basic Sciences and Biotechnology, University of Science and Culture, Tehran, Iran.

3- Department of Obstetrics, Caucasus Infertility Treatment Center, ACECR, Ardabil Branch, Ardabil, Iran.

4- Department of Epidemiology and Reproductive Health, Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute, Tehran, Iran.

5- Department of Biology, School of Basic Sciences, Mohaghegh Ardabili University, Ardabil, Iran.

* Corresponding author: Caucasus Infertility Treatment Center, Next to Shahid Ghandi Telecommunications Center, Shohada Sq. (Bouali Hospital), Dadgostari St., Ardabil, Iran.
Post Code: 5613614491
Tel: +98 45 33261225-7
E-mail: royagosili@yahoo.com

Abstract

Received: 27 Dec. 2017 Revised: 03 Jan. 2018 Accepted: 24 May 2018 Available online: 31 May 2018

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder and one of the main reasons of infertility in women. PCOS causes many symptoms in women, one of the most important of them is ovulation failure. It affects the women at the age of fertility. Many factors are detected to exacerbate PCOS including insulin, anti-Mullerian hormone, obesity and androgen. The aim of this study was to evaluate endocrine and metabolic factors and its relation with obesity in patients with polycystic ovary syndrome in exacerbation of disease.

Methods: This cross-sectional study was carried out at the Caucasus Infertility Treatment Center of Ardabil from July 2015 to March 2016 and on 321 patients with polycystic ovary syndrome. Blood samples were investigated to measure serum levels of fasting insulin, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), 17OHP, fasting blood sugar, sex hormone binding globulin (SHBG), anti-Mullerian hormone, vitamin D, total testosterone, free testosterone, prolactin, FSH, LH and TSH. Also, body mass index (BMI), duration of infertility and age were measured. BMI was evaluated to measure the obesity of patients.

Results: We were able to demonstrate significantly high level of total testosterone and fasting insulin in PCOS women by having weight gain ($P < 0.05$). Response to drug was significantly increased with reduced weight of these patients ($P = 0.02$). The level of fasting blood sugar ($P = 0.01$) and anti-Mullerian hormone ($P < 0.05$) were increased significantly with access in PCOS. On the other hand, our data showed that duration of infertility was increased by growing the age of patients ($P < 0.05$).

Conclusion: Insulin resistance, obesity, hyperandrogenism and metabolic syndrome are very important factors in pathogenesis of PCOS. These factors could affect the fertility of women by effecting the reproductive processes. Therefore, it is better in the patients who are older, treatment strategies further underline on reduce these factors (insulin resistance, obesity and hyperandrogenism) to prevent disease progression and increase duration of infertility.

Keywords: body mass index, insulin, polycystic ovary syndrome, testosterone.