

اثر روزه داری ماه مبارک رمضان بر فعالیت محور هیپوتالاموس -

هیپوفیز - آدرنال در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک

دکتر فریده ظفری زنگنه^{۱*}، محمد مهدی نقی زاده^۲، دکتر رضا سلمان یزدی^۳،

نسرین عابدینیا^۴، دکتر طاهره معدنی^۵

۱. استادیار پژوهشی، مرکز بهداشت باروری ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مربی گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
۳. استادیار گروه آندروولوژی، مرکز تحقیقات باروری بیومدیکال، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۴. کارشناس ارشد روانشناسی، مرکز مادر، جنین- نوزاد بیمارستان ولیعصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۴/۱۰

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک، یک اختلال پیچیده ناهمگن است که عوامل چندی در آن تأثیر دارد. ۴ تا ۱۸ درصد زنان در سن باروری به آن مبتلا می شوند که همراه با اختلال در عملکرد باروری، متابولیسمی و روانی می باشد. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال دارای یک نقش اساسی در رشد و تنظیم سیستم تولید مثل در مردان و زنان است و فعالیت این محور در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالا گزارش شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه بیوشیمیایی نوروهورمون های مغزی در دو گروه از زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک روزه دار و غیر روزه دار انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در مرداد ماه سال ۱۳۹۰ (مصادف با ماه مبارک رمضان) بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که به پژوهشگاه رویان تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران در دو گروه ۲۰ نفره مطالعه (روزه دار) و کنترل (بدون روزه) قرار گرفتند. گردآوری اطلاعات با استفاده از پرسشنامه محقق ساخته انجام شد. برای بررسی اثر روزه داری، هورمون های استرس زا در اولین سیکل قاعدگی بعد از ماه رمضان مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون های کای دو، ضریب همبستگی اسپیرمن، تی مستقل و من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، میانگین سطح هورمون کورتیزول در گروه روزه دار $8/2 \pm 4/4$ میکروگرم/دسی لیتر) کمتر از گروه بدون روزه $11/2 \pm 4/7$ میکروگرم/دسی لیتر) بود ($p=0/049$). همچنین میانگین سطح هورمون نورآدرنالین در گروه روزه دار $1273/5$ پیکوگرم/میلی لیتر) کمتر از گروه بدون روزه $1503/5$ پیکوگرم/میلی لیتر) بود ($p=0/047$). سطح هورمون های آدرنالین ($p=0/151$)، بتا اندورفین ($p=0/543$) و انسولین ($p=0/818$) در گروه روزه دار نسبت به گروه بدون روزه تفاوت معناداری نداشت.

نتیجه گیری: روزه داری در ماه مبارک رمضان باعث کاهش معنی دار نوروهورمون های استرسی کورتیزول و نورآدرنالین در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک می شود. همچنین مداخله در شیوه زندگی در بهبود سلامت بدن مؤثر است.

کلمات کلیدی: انسولین، تخمدان پلی کیستیک، روزه داری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فریده ظفری زنگنه؛ مرکز بهداشت باروری ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۱۶

پست الکترونیک: zangeneh14@gmail.com

مقدمه

در ادیان مختلف، زمان و کیفیت احکام روزه تفاوت هایی با هم دارد. از جمله عباداتی که خداوند آن را بر تمام ادیان الهی پیش از اسلام نیز واجب کرد، روزه است، چنانکه در آیه شریفه ۱۸۳ سوره مبارکه بقره به صراحت این موضوع را تأکید می کند و در همین رابطه حضرت علی (ع) نیز می فرماید: "روزه عبادتی است قدیمی که خدا هیچ قومی را از آن معاف نکرده است" (۱). امام صادق (ع) نیز می فرماید: کتاب های بزرگ آسمانی مانند تورات، انجیل، زبور و صحف در ماه رمضان نازل شده اند (۲). مسیحیت انجیل (متی، لوقا، پولس، مرقس)، روزه گرفتن را باعث استواری، پاک سازی و ریاضت روح می دانند و روزه مشهور مسیحیان، روزه پیش از عید فصح (پاک) است. روزه یوم کیپور یا روزه توبه، مهم ترین واقعه مذهبی یهودیان در طول سال است؛ روزی که تمام اقشار یهودی آن را گرامی می دارند، زیرا معتقدند که در این روز، گناهان بخشوده می شود (۳). تاریخ روزه در اسلام، برای اولین بار به سال ۶ هجری قمری بر می گردد، زمانی که پیامبر (ص) پس از صلح حدیبیه، راهی مدینه شدند. ایشان در مدینه، اعمال ماه رمضان و سپس شوال را به جا آوردند. از دیدگاه علم فیزیولوژی، روزه ماه مبارک رمضان یک مدل منحصر به فرد است که با روزه داری تجربی از برخی جهات متفاوت است: (۱) در روزه داری اسلامی از اذان صبح تا اذان غروب، آشامیدنی و غذا مصرف نمی شود در حالی که در روزه داری تجربی، فقط غذا مصرف نمی شود. (۲) در روزه داری اسلامی تنها منع از گوارش نیست بلکه چشم، گوش، زبان و دستگاه تولید مثل نیز باید مطابق دستور شرع پرهیز کنند. (۳) بیداری ساعاتی از شب، قبل از فجر، یک تفاوت مهم و اساسی دیگر با روزه داری تجربی است (۴). مطالعات و گزارشاتی چند در مورد روزه داری ماه رمضان در دست می باشد ولی هیچ گزارشی در مورد بررسی روزه داری بر فرآیند دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و گنادال که در زمینه تولید مثل و نازایی باشد، انجام نشده است. سندرم تخمدان پلی کیستیک، یک اختلال اندوکراین-متابولیکی و شایع ترین علت ناباروری با عدم تخمک گذاری و

هیپرآندروژنیسم در زنان می باشد که میزان شیوع آن بین ۱۸-۴۰٪ می باشد (۵). عدم تخمک گذاری، تقریباً عامل ۴۰٪ از موارد نازایی در زنان است و بسیاری از این زنان به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا می باشند (۶). بیماری در سنین مختلف مانند دوران کودکی (بلوغ زودرس)، نوجوانی (هیرسوتیسم و اختلال سیکل)، بعد از بلوغ (ناباروری، عدم تحمل به گلوکز) و در دوران بعدی (دیابت ملیتوس، اختلالات قلبی عروقی، اضطراب و افسردگی) علائم متفاوتی را نشان می دهد که بیانگر فعالیت غدد درون ریز ناهمگن اندوکراین و اختلال متابولیکی در جنس مؤنث می باشد (۵). برخی از این عوامل خطر، وقوع ابتلاء به بیماری های قلبی عروقی در زنان را افزایش می دهد، به گونه ای که خطر ابتلاء به فشار خون در این زنان ۴۰٪ و احتمال وقوع سکته قلبی در آنان بسیار بالاست (۷). یافته های جدید، مقاومت به انسولین را یک عامل پاتوژنتیک مرکزی دانسته که به نظر می رسد ناشی از اختلال در عملکرد انسولین در پیوند با گیرنده باشد. مقاومت به انسولین و در پیشرفت بعدی آن افزایش انسولین، یک اختلال قلبی-متابولیکی محسوب می شود، زیرا افزایش انسولین، تمام بافت ها را تحریک کرده و باعث افزایش اختلال در روند تولید استروئید تخمدان می شود (۸). لذا مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک که درمان نشده اند، می تواند خطر یا احتمال وقوع دیابت، دیس لیپیدمیا، آپنه، تشکیل پلاک در عروق و بیماری های قلبی-عروقی را افزایش دهد (۹-۱۲). باید توجه داشت که افزایش فشار خون، مشکلات قلبی-عروقی و نقض در عملکرد انسولین مجموعاً وابسته به افزایش فعالیت سیستم سمپاتیک-آدرنال در بخش مدولاری آدرنال است که گزارشات نشان می دهد این تغییرات از طریق گیرنده های آلفای سیستم سمپاتیک یا آدرنرژیک عمل می کند (۱۳). امروزه مشخص شده است که عملکرد تخمدان توسط پیام یا سیگنال های هورمونی خارج و داخل تخمدانی می تواند به طور همزمان، رشد فولیکولی، ترشح استروئید و اوولاسیون را کنترل کند. یافته های چند سال اخیر نشان می دهد که سیستم

¹synchrony

نوروهورمونی در محور مغز - تخمدان را تعدیل و هموستاز طبیعی را در دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز - آدرنال و گنادال برقرار کرد.

روش کار

این مطالعه مقطعی در مرداد ماه سال ۱۳۹۰ (مصادف با ماه مبارک رمضان) بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که به پژوهشکده رویان تهران مراجعه کرده بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک با محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال بود. بیماران مراجعه کننده به پژوهشکده رویان، پس از تشخیص کلینیکی پزشکی متخصص بر مبنای کرایتریای رتردام سال ۲۰۰۳، انتخاب و با پر کردن رضایت نامه وارد مطالعه شدند (۲۱). بیمارانی که هر گونه بیماری زمینه‌ای و مزمن داشته و یا دارو استفاده می کردند، همچنین بیماران با شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۸، از مطالعه خارج شدند. گروه مطالعه شامل بیمارانی بود که به تخمدان پلی کیستیک مبتلا بوده و حداقل ۲۰ روز از ماه مبارک رمضان را روزه گرفته بودند و گروه کنترل، شامل بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک بود که در ماه مبارک رمضان روزه نگرفته بودند.

به منظور گردآوری اطلاعات فردی و مشخصات ظاهری بیماران، پس از انجام معاینه فیزیکی، از یک پرسشنامه محقق ساخته استفاده شد. در این پرسشنامه، سؤالات مربوط به وضعیت پوست، مشخصات بیماری، مشکلات و سابقه افراد درج شده بود. نشانه‌هایی مانند آکنه، وجود جوش چرکی در پوست بیش از ۶-۵ عدد و مقاوم به درمان، ریش مو در ناحیه چانه، دور سینه، شانه، ران و همچنین سیکل نامنظم مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اطلاعات مربوط به وضعیت غذایی بیماران از نظر زمانی و میزان غذای مصرفی گردآوری شد. بیماران با همکاری پرسشگر، پرسشنامه را تکمیل کردند. نمونه های خونی بیماران جمع آوری و بعد از سانتریفوژ سرم آن جدا و سپس در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شدند تا توسط کیت مربوطه جهت تعیین عیار هورمونی، به روش الایزا مورد بررسی قرار گیرند. در این مطالعه،

سمپاتیک تخمدانی، نقش کاملاً مؤثری در رشد فولیکول و روند استروئیدوژنز تخمدانی دارد (۱۴، ۱۵). در دهه اخیر، بررسی ها و گزارشات سایکولوژیک بیماری تخمدان پلی کیستیک نشان می دهد که این بیماری در ایجاد افسردگی و اضطراب بیماران و در رابطه با ناباروری آنان نقش مهمی بر عهده دارد (۱۶-۱۸). برخی گزارشات نشان داده اند که محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در بیماری تخمدان پلی کیستیک دچار افزایش فعالیت شده و مهمترین عامل اجرایی در این ارتباط، نوروهورمون کورتیکوتروپین ریلیزینگ هورمون (CRH)^۱ می باشد و هر عاملی که هموستاز بدن را بر هم بزند، باعث فعالیت آن خواهد شد (۱۹). بر هم خوردگی یا آشفتنگی هموستازیس در بدن، نه تنها باعث فعالیت دو محور نامبرده می شود، بلکه باعث فعالیت سیستم سمپاتیک نیز می شود. این فعالیت در دو سیستم؛ یعنی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و سیستم سمپاتیک، منجر به پاسخ استرس می شود که به دنبال آن در دراز مدت، تغییرات فیزیولوژیک و متابولیکی در بدن رخ خواهد داد (۲۰). باید توجه داشت که سیستم فیدبکی بین مغز و تخمدان یا به عبارتی محور مغز- تخمدان تأثیرپذیری زیادی از شرایط زیستی- محیطی و عوامل استرس زا دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی عوامل بیوشیمیایی مربوط به نوروهورمون های مؤثر در شرایط استرس که در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک اندازه گیری شده است، انجام شد. زیرا مطالعات تجربی و بالینی در این بیماری، پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک که باعث افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می شود را عامل اصلی در تغییرات گنادوتروپین ها به ویژه پالس هورمون لوتئینی می دانند. بررسی ها نشان می دهد که در این بیماری، استرس عامل بسیار مهمی است و پروتکل های درمانی جدید در ۵ سال گذشته نیز، تغییر شیوه زندگی افراد را در روند بهبودی تخمدان پلی کیستیک بسیار مؤثر دانسته اند، لذا در مطالعه حاضر، شیوه روزه داری اسلامی مورد توجه قرار گرفت تا بتوان با کاهش استرس و ایجاد آرامش معنوی در بیمار، سیستم های بازخورد

¹ cortico releasing hormone

هورمون‌های کورتیزول (شرکت دیامترا از ایتالیا)، آدرنالین، نورآدرنالین (کیت های تهیه شده از شرکت Oxidized LDL Elisa)، بتا اندورفین و انسولین (از شرکت کوزوبیوی آمریکا) مورد بررسی قرار گرفتند. آزمایشات فوق در آزمایشگاه پژوهشکده رویان تهران انجام شد.

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار همراه با میانه نمایش داده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) انجام شد. جهت مقایسه علائم بیماری در دو گروه از آزمون کای دو و جهت بررسی رابطه بین هورمون‌ها با توجه به انحراف برخی از هورمون‌ها از توزیع نرمال و حجم کم نمونه از ضریب همبستگی اسپیرمن استفاده شد. جهت مقایسه هورمون‌هایی که توزیع نرمال داشتند از آزمون تی

مستقل و در صورت عدم پیروی از توزیع نرمال از آزمون من ویتنی استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن ۲۰ نفر از بیماران روزه دار $29/4 \pm 4/6$ سال و ۲۰ نفر از بیماران غیر روزه دار $28/8 \pm 3/7$ سال بود که تفاوت معنی داری نداشتند ($p=0/658$). میانگین وزن روزه داران $5/78 \pm 63/9$ کیلوگرم و گروه کنترل $6/42 \pm 66/3$ کیلوگرم بود که تفاوت معنی داری نداشتند ($p=0/221$). دو گروه از نظر آکنه ($p=0/723$)، هیرسوتیسم ($p=0/451$) و سیکل قاعدگی نامنظم ($p=0/231$) تفاوت معناداری نداشتند (جدول ۱).

جدول ۱- اطلاعات فردی و علائم بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک

اطلاعات فردی	بدون روزه (۲۰ نفر)		روزه دار (۲۰ نفر)	
	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	سطح معنی داری
سن (سال)	$28/80 \pm 3/86$	$29/40 \pm 4/60$	$0/658$	
سن ازدواج (سال)	$21/00 \pm 3/09$	$21/15 \pm 3/91$	$0/894$	
مدت نازایی (سال)	$7/55 \pm 4/05$	$6/60 \pm 3/73$	$0/445$	
وزن (کیلوگرم)	$66/30 \pm 6/42$	$63/90 \pm 5/78$	$0/221$	
بیماری				
آکنه	۵ (۲۵)	۶ (۳۰)	$0/732$	
هیرسوتیسم	۱۷ (۸۵)	۱۴ (۷۰)	$0/451$	
سیکل قاعدگی نامنظم	۲۰ (۱۰۰)	۱۷ (۸۵)	$0/231$	

بود که در دو وعده سحر و افطار به دو صورت کمی و کیفی سبک و کامل در پرسشنامه مربوطه پرسشگری شد (جدول ۲).

الگوی صرف غذا در سه وعده سحر، افطار و شام در جدول ۲ گزارش شده است. هدف از بررسی این الگو، بررسی تأثیر تغییر زمان وعده های غذایی در بیماران

جدول ۲- الگوی مصرف غذا در بیماران مبتلا به نشانگان تخمدان پلی کیستیک در طول ماه مبارک رمضان گروه روزه دار

زمان صرف غذا	مقدار غذا		
	بدون صرف غذا	غذای سبک	غذای کامل
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
قبل از طلوع آفتاب (سحر)	۳ (۱۵)	۵ (۲۵)	۱۲ (۶۰)
بعد از غروب آفتاب (افطار)	۰ (۰)	۸ (۴۰)	۱۲ (۶۰)
شام	۱۱ (۵۵)	۴ (۲۰)	۵ (۲۵)

از گروه کنترل بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی داری نبود ($p=0/151$). سطح هورمون های بتا اندورفین ($p=0/543$) و انسولین ($p=0/818$) در گروه روزه دار نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت (جدول ۳).

یافته‌های بیوشیمیایی در این مطالعه نشان داد که هورمون‌های کورتیزول ($p=0/049$) و نورآدرنالین ($p=0/047$) در گروه روزه دار نسبت به گروه کنترل کمتر بود. هر چند نورهورمون آدرنالین در گروه روزه دار کمتر

جدول ۳- سطوح هورمون ها در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

معنی داری	روزه دار (۲۰ نفر)		بدون روزه (۲۰ نفر)		سطوح هورمون ها
	میانگین	انحراف معیار ± میانگین	میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
۰/۰۴۹	۶/۷	۸/۲ ± ۴/۴	۹/۳	۱۱/۲ ± ۴/۷	کورتیزول (میکروگرم/دسی لیتر)
۰/۱۵۱	۸۴/۰	۹۸/۸۳ ± ۸۲/۹۶	۱۱۰/۰	۱۳۵/۴۹ ± ۹۷/۹۰	آدرنالین (پیکوگرم/ میلی لیتر)
۰/۰۴۷	۱۲۷۳/۵	۱۱۷۶/۱۵ ± ۴۳۹/۱۶	۱۵۰۳/۵	۱۴۳۰/۳۰ ± ۴۰۴/۴۶	نورآدرنالین (پیکوگرم/ میلی لیتر)
۰/۵۴۳	۵۵/۶	۳۶۰/۲ ± ۷۵۹/۲	۴۷/۷	۲۳۳/۲ ± ۴۹۴/۶	بتا اندورفین (نانوگرم/ لیتر)
۰/۸۱۸	۱۱/۵	۱۹/۷ ± ۲۰/۸	۱۱/۵	۱۹/۲ ± ۱۸/۲	انسولین (میلی واحد/ لیتر)

همبستگی بین هورمون ها در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۴- ضریب همبستگی اسپیرمن بین سطوح هورمونی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گروه روزه‌دار

هورمون ها	کورتیزول	آدرنالین	نورآدرنالین	بتا اندورفین	انسولین
کورتیزول	۰/۰۴۳ (۰/۷۹۳)	۰/۱۷۰ (۰/۲۹۴)	۰/۰۳۰ (۰/۸۵۶)	۰/۱۴۰ (۰/۳۹۰)	
آدرنالین	۰/۰۴۳ (۰/۷۹۳)	۰/۱۹۷ (۰/۲۲۴)	۰/۱۸۴ (۰/۲۵۶)	۰/۰۵۷ (۰/۷۲۶)	
نورآدرنالین	۰/۱۷۰ (۰/۲۹۴)	۰/۱۹۷ (۰/۲۲۴)	۰/۱۱۹ (۰/۴۶۴)	۰/۳۲۸* (۰/۰۳۹)	
بتا اندورفین	۰/۰۳۰ (۰/۸۵۶)	۰/۱۸۴ (۰/۲۵۶)	۰/۱۱۹ (۰/۴۶۴)	۰/۱۴۲ (۰/۳۸۴)	
انسولین	۰/۱۴۰ (۰/۳۹۰)	۰/۰۵۷ (۰/۷۲۶)	۰/۳۲۸* (۰/۰۳۹)	۰/۱۴۲ (۰/۳۸۴)	

هورمون انسولین ارتباط معکوس و معنی داری با نورآدرنالین داشت ($r=0/328$, $p=0/039$) اما رابطه بین سایر هورمون ها، معنی دار نبود.

بحث

علی رغم مطالعات گسترده ای که بر روی بیماری تخمدان پلی کیستیک در جهان انجام شده است، اما هنوز اتیولوژی آن نامشخص است که علت این امر، پیچیدگی پاتوفیزیولوژی بیماری مذکور به دلیل اختلال عملکرد اندوکراین - متابولیک در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می باشد. مطالعات دهه های اخیر بیانگر آن است که در این بیماری، فعالیت سیستم آدرنرژیک افزایش یافته، لذا خطر ابتلاء به اختلالات متابولیکی و بیماری های قلبی - عروقی در این بیماران افزایش می یابد (۵، ۷). لازم به ذکر است که سیستم عصبی سمپاتیک، نقش مهمی را در روند برقراری هموستاز فعالیت های متابولیکی بدن بر عهده دارد (۲۲، ۲۳). امروزه مشخص شده است که یکی از مهمترین ناقل های شیمیایی عصبی که در کنترل ترشح هورمون لوتئینی نقش بسزایی دارد، نورآدرنالین است (۲۴). در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، فعالیت

سیستم سمپاتیک به طور معنی داری افزایش یافته و این افزایش، باعث اختلالات هورمونی و متابولیکی در علائم بیماری مذکور می شود (۲۵). سیستم اپیوئیدی یا مخدری، با فعالیت های سیستم سمپاتیک ارتباط مستقیمی دارد؛ زیرا همانطور که نورآدرنالین در کنترل هورمون لوتئینی نقش مهمی بر عهده دارد، سیستم مخدری نیز اثر دارد. مطالعات دو دهه اخیر نیز نقش سیستم اپیوئیدی یا مخدری را که موجب کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک می شود در ایجاد اختلال در عملکرد هورمون لوتئینی مؤثر نشان داده است (۲۶، ۲۷). در مطالعه حاضر نیز به بررسی فعالیت دو سیستم سمپاتیک و اپیوئیدی و میزان انسولین در ماه مبارک رمضان در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک پرداخته شده است. باید توجه داشت که سیستم اپیوئیدی یا مخدری، مهار کننده فعالیت سمپاتیکی است و می تواند فعالیت سیستم سمپاتیک را محدود کند. لذا مطالعات نشان داده اند که فعالیت بالای سیستم سمپاتیک در ایجاد مقاومت انسولینی و بروز سندرم متابولیک نقش بسزایی دارد (۲۸، ۲۹). از آنجایی که احتمال ابتلاء زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به سندرم متابولیکی بالاست و سندرم متابولیکی، یکی از عوامل پرخطر و هم

برای حملات قلبی (سکته قلبی) به شمار می آید، لذا اختلالات قلبی - عروقی در این بیماران بالا گزارش شده است؛ به عبارت دیگر، بیماران مبتلا به سندرم متابولیکی، ۴ برابر بیشتر از بیماران دیگر در معرض حملات قلبی قرار دارند. علت اصلی همپوشانی دو سندرم متابولیک و تخمدان پلی کیستیک، افزایش هورمون مردانه در این زنان است، تحت عنوان سندرم هیپرآندروژنتیک، که در واقع تخمدان پلی کیستیک می تواند یک عامل پیش غالب برای سندرم متابولیکی محسوب شود (۳۰). به نظر می رسد عامل کلیدی در اتیولوژی سندرم تخمدان پلی کیستیک، تحریک انسولینی تخمدان در تولید آندروژن تخمدانی باشد که باعث کاهش ساخت کبدی گلبولین ناقل هورمون جنسی (SHBG)^۱ و باعث افزایش میزان تام و آزاد آندوژن در خون بیمار می شود (۳۱). وزن بالا خود نیز عامل مهمی است که می تواند در این زمینه عامل اجرایی مثبتی برای پیش برد علائم بیماری به سمت سندرم متابولیک باشد، و این امر باعث مقاومت به انسولین و وقوع سندرم متابولیکی خواهد شد (۱۳). افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که از سندرم متابولیکی نیز رنج می برند، در صورتی که باردار شوند، برای دیابت دوران بارداری مستعدترند و همچنین خطر ابتلاء به سرطان سینه، کبد و کولون در آنها بالا می باشد (۲۴). در رابطه با روزه داری و سندرم متابولیک، مطالعه سی تی اسکن چربی در ناحیه شکم توسط یوسل و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که در اثر روزه داری توزیع چربی در ناحیه شکم در زنان و افراد جوان کاهش می یابد ولی در مردان تغییری نشان نمی دهد (۳۴). مطالعه شریعت پناهی و همکاران (۲۰۰۸) نیز حاکی از کاهش مختصری در انرژی مصرفی روزانه است که مطالعه ایشان به طور کمی نشان داد که این کاهش انرژی با ۲ کیلوگرم کاهش وزن در روزه داران همراه است و باعث کاهش غلظت گلوکز سرم و در مبتلایان به سندرم متابولیک باعث افزایش حساسیت به انسولین می شود (۳۵). قابل ذکر است که فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک با تعادل انرژی و سندرم متابولیک همراه است. سندرم متابولیک، با

افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک همراه است و یکی از شاخص های مورد استفاده برای ارزیابی سندرم متابولیکی عبارت از افزایش چربی احشایی (ویسرال) نسبت به جرم کل چربی بدن بیمار می باشد. چربی احشایی، مستعد به لیپولیز شدن است و این اثر، توسط گیرنده های بتا ۳ آدرنژیکی که درون چربی داخل شکمی یافت شده اند، القاء می شود (۳۶). فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک با افزایش ضربان قلب و فشار خون، اختلال در عملکرد گیرنده های فشار، افزایش تجزیه چربی در چربی احشایی، افزایش فعالیت عصبی عضله و غلظت بالای کاتکولامین ها در پلاسما و ادرار بیماران مبتلا به سندرم متابولیک قابل مشاهده است. البته لازم به ذکر است که مکانیسم ارتباط سندرم متابولیک و سندرم تخمدان پلی کیستیک، بسیار پیچیده و نامعلوم می باشد (۳۷). پس با توجه به اینکه فعالیت سیستم سمپاتیک در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نسبت به زنان نرمال بالاتر است (۲۴)، لذا سطوح سرمی کاتکولامین هایی نظیر آدرنالین و نورآدرنالین نیز در این بیماران دچار تغییر می شود (۳۸). در مطالعه حاضر، سطوح کاتکولامینی آدرنالین و نورآدرنالین در بیماران روزه دار کاهش یافت و فقط کاهش میزان نورآدرنالین معنی دار بود. ولی سطح انسولین در بیماران روزه دار نسبت به گروه کنترل تغییری نشان نداد. کاهش کورتیزول در روزه داری ماه مبارک رمضان یافته مهم دیگری در این مطالعه می باشد. مطالعه آل هدرامی و همکاران (۱۹۸۸) و هائوآری و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که افزایش مقادیر دیورنال کورتیزول و کاهش غلظت های شبانه آن ممکن است به دلیل اختلال در برنامه خواب افراد روزه دار و کاهش فعالیت بدنی آنها باشد (۳۹، ۴۰). مطالعه بن سالم و همکاران (۲۰۰۲، ۲۰۰۳) نشان داد که میزان کورتیزول در ماه مبارک رمضان کاهش می یابد (۴۱، ۴۲). مطالعات دو دهه اخیر نشان می دهند که عوامل استرس زا فیزیکی و روانی، باعث فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و باعث افزایش قابل توجه و طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها می شود (۴۳). مکانیسم های مولکولی اساسی در پاتوفیزیولوژی بیماری سندرم

¹sex hormone-binding globulin

افزایش جسم زرد و همچنین افزایش فولیکول های غالب نسبت به گروه کنترل می شود (۲۷). مطالعه عیوض زاده و همکاران (۲۰۰۹) نیز که در مورد بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک انجام شد، نشان داد که تجویز نالتراکسان در رابطه با القاء اوولاسیون یا تخمک گذاری ممکن است اثرات مفید مرکزی و محیطی در تخمدان پلی کیستیک داشته باشد (۲۶). تاکنون در چندین مطالعه نشان داده شده است که با مهار فعالیت سیستم اپیوئیدی یا مخدری توسط دو داروی نالتراکسان و نالوکسان به عنوان آنتاگونیست های سیستم مخدری، می توان کاهش انسولین را در روند هیپرانسولینمیا (افزایش انسولین) نزد زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک مشاهده کرد (۴۸، ۴۹). در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک با نالتراکسان آن هم با دوز ۵۰ میلی گرم در روز برای مدت ۶ ماه، تغییرات معنی داری در عوامل ذیل رخ می دهد: کاهش در شاخص توده بدنی، نسبت گلوکز به انسولین، پاسخ هورمون لوتئینی به تحریک GnRH، بهبود در ۸۰٪ سیکل قاعدگی و همچنین ۶۰٪ اوولاسیون یا تخمک گذاری گزارش شده است (۵۰). در سندرم تخمدان پلی کیستیک با مقاومت انسولین، نالتراکسان به طور مرکزی باعث طبیعی کردن الگوی ترشحی گنادوتروپین ها شده (۵۱) و به طور محیطی در بهبود مقاومت به انسولین (۵۲) و بلوغ فولیکول ها نقش ایفا می کند (۵۳). مطالعه استنر-ویکتورین (۲۰۰۸) نشان داد که بکارگیری طب سوزنی، اثرات مفید طولانی مدتی بر سیستم های متابولیکی و اندوکرینی و اوولاسیون دارد (۵۴). در مطالعه حاضر، بتا اندورفین در زنان روزه دار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل افزایش داشت که البته از نظر آماری معنی دار نبود که در مطالعه ای دیگر و با حجم نمونه بیشتر شاید معنی دار شود. البته این افزایش می تواند به دلیل کاهش نورآدرنالین در بیماران روزه دار باشد؛ زیرا بتا اندورفین باعث کاهش تون اپیوئیدی می شود. مطالعات جدید نشان می دهند که به دنبال یک روش زیستن سالم و صحیح، وزن بدن، چربی شکم و حتی تستوسترون کاهش یافته و رشد مو و مقاومت به انسولین اصلاح می شود (۵). آخرین مطالعات در مورد

تخمدان پلی کیستیک، به ویژه مواردی که وابسته به سیگنالینگ (علامت دهی) کورتیزول هستند، خیلی کم شناسایی شده اند. میلیوتی نوپک و همکاران (۲۰۱۱) پیشنهاد کردند که عملکرد ژن گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک ممکن است ناشی از اختلال در مهار بازخورد فعالیت محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و قشر آدرنال باشد که به تولید آندروژن آدرنالی افزایش یافته می انجامد که در این بیماری به آن استناد می شود (۴۴) و نشان دهنده ارتباط کورتیزول بالا با هیپرآندروژنیسم در این بیماران است. مطالعه هاردمی و همکاران (۱۹۸۸) نشان داد که روزه داری در ماه مبارک رمضان باعث تغییر در وزن کورتیزول در حداقل دو هفته روزه داری می شود (۴۵). تولید کورتیزول در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر از زنان سالم است (۴۶). در مطالعه حاضر، میزان کورتیزول و نورآدرنالین در بیماران روزه دار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری داشت که نشان دهنده کاهش استرس در این بیماران در مدت روزه داری در ماه مبارک رمضان می باشد. هر دو این نوروهورمون ها اساساً در اختلالات آندوکرینی یا غدد درون ریز در بیماری تخمدان پلی کیستیک زمینه ساز مناسب و مساعدی هستند. این دو هورمون در ضریان سریع هورمون لوتئینی نقش داشته و در پاسخ به رهایش هورمون گنادوتروپین ها، دخالت کامل دارند. از آنجایی که افزایش هورمون لوتئینی باعث تحریک تولید آندروژن در تخمدان می شود و همچنین عدم کافی بودن هورمون محرک رشد فولیکولی که خود باعث اختلال در رشد فولیکول می شود، باعث به هم خوردن تعادل سطح LH/FSH می شود (۴۷)، باید توجه داشت که سیستم اپیوئیدی یا مخدری نیز با همین مکانیسم باعث اختلال می شود. بتاندورفین هیپوتالاموس مرکزی، نقش تنظیمی در اعمال مختلف مانند عملکرد تولید مثل و فعالیت اتونومیک بر عهده دارد. بتا اندورفین، ناقل شیمیایی کلیدی در تغییرات ایجاد شده در سیستم اتونومیک است. زنگنه و همکاران (۲۰۱۱) در مدل سازی حیوانی تخمدان پلی کیستیک در رت نشان دادند که نالتراکسان به عنوان آنتاگونیست سیستم مخدری، باعث

باشد، رفتار به دستورات کتاب آسمانی است که توسط شارع مقدس برنامه ریزی و اجرایی شده است و روزه داری در ماه مبارک رمضان یکی از مهمترین شیوه هاست که باعث بیمه شدن سلامتی انسان در طول سال می شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از سرکار خانم رستگار که کار پرسشگری در پژوهشگاه رویان را به عهده داشتند و همچنین از تمام بیمارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

درمان جدید سندرم تخمدان پلی کیستیک، اجرای پروتکل تغییر شیوه زندگی بیماران می باشد که چندین گزارش در این زمینه وجود دارد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه با کاهش دو نوروهورمون مهم استرس یعنی نورآدرنالین و کورتیزول نشان می دهد که روزه داری ماه مبارک رمضان در کاهش استرس بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تأثیر معنی داری داشته است و لذا روزه داری می تواند به عنوان یک برنامه مدون در طول سال تأثیر بیشتر و طولانی تری داشته باشد. بهترین الگوی در برقراری یک شیوه زندگی که با فطرت و فیزیولوژی سالم انسانی همخوانی داشته

منابع

1. Tabarsi FH. [Javameol-Javameh]. Mashhad:Astaneh-Ghodse-Razavi;1998:103. [in Persian].
2. Ansari A. [Literal interpretation of the Quran]. Tehran:Eghbal;1999:73. [in Persian].
3. Hekmat AA. [History of religions]. Tehran:Avicenna Publications;1966. [in Persian].
4. Azizi F. Research in Islamic fasting and health. *Ann Saudi Med* 2002 May-Jul;22(3-4):186-91.
5. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD007506.
6. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greere 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 Feb;87(2):569-74.
7. Dahlgrene E, Janson PO, Jahansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variable in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994 Mar;61(3):455-60.
8. Hernández-Valencia M, Hernández-Rosas M, Zárate A. [Care of insulin resistance in polycystic ovary syndrome] [Article in Spanish]. *Ginecol Obstet Mex* 2010 Nov;78(11):612-6.
9. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jan;84(1):165-9.
10. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Aug;90(8):4797-802.
11. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010 Oct;24(5):717-30.
12. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 May;95(5):2038-49.
13. Manni L, Lundeberg T, Holmang A, Aloe L, Stener-Victorin E. Effect of electro-acupuncture on ovarian expression of alpha (1)- and beta (2)-adrenoceptors, and p75 neurotrophin receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Jun 7;3:21.
14. Lara HE, Dorfman M, Venegas M, Luza SM, Luna SL, Mayerhofer A, et al. Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: studies on norepinephrine release. *Microsc Res Tech* 2002 Dec 15;59(6):495-502.
15. Stener-Victorin E, Ploj K, Larsson BM, Holmäng A. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Sep;7:3:44.
16. Benson S, Hahn S, Tan S, Mann K, Janssen OE, Schedlowski M, et al. Prevalence and implications of anxiety in polycystic ovary syndrome: results of an internet-based survey in Germany. *Hum Reprod* 2009 Jun;24(6):1446-51.
17. Jedel E, Waern M, Gustafson D, Landén M, Eriksson E, Holm G, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod* 2010 Feb;25(2):450-6.

18. Zangeneh FZ, Jafarabadi M, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F. J Reprod Psychological distress in women with polycystic ovary syndrome from imam khomeini hospital, tehran. *Infertil*. 2012 Apr;13(2):111-5.
19. Elenkov II, Chrousos GP. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation* 2006;13(5-6):257-67.
20. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002 Jun;51(6 Suppl 1):5-10. Review.
21. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2003, 19: 41 -7.
22. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control--some basic concepts. *Acta Physiol Scand* 2003 Mar;177(3):337-43. Review.
23. Messina G, De Luca V, Viggiano An, Ascione A, Iannaccone T, Chieffi S, Monda M. Autonomic Nervous System in the Control of Energy Balance and Body Weight: Personal Contributions. *Neurol Res Int*. 2013; 2013: 639280.
24. Herbison AE. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion. *Rev Reprod* 1997 Jan;2(1):1-6.
25. Sverrisdottir YB, Mogrent T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008 Mar;294(3):E576-81.
26. Eyvazzadeh AD, Pennington KP, Pop-Busui R, Sowers M, Zubieta JK, Smith YR. The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 Jul;92(1):1-12.
27. Zangeneh FZ, Mohammadi A, Ejtemaimehr Sh, Naghizadeh MM, Fatemeh A. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Apr;283(4):885-92.
28. Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 2006 Jan;24(1):131-41.
29. Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* 2009 Apr;11(2):156-8. Review.
30. Amato MC, Galluzzo A, Finocchiaro S, Criscimanna A, Giordano C. The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008 Jul;69(1):52-60.
31. Diamanti-Kandaraki E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med* 2006 Jul;12(7):324-32.
32. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, Beckmann M, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2008 May;158(5):711-9.
33. Brinton LA, Moghissi KS, Westhoff CL, Lamb EJ, Scoccia B. Cancer risk among infertile women with androgen excess or menstrual disorders (including polycystic ovary syndrome). *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1787-92.
34. Yucel A, Degirmenci B, Acar M, Albayrak R, Haktanir A. The effect of fasting month of Ramadan on the abdominal fat distribution: assessment by computed tomography. *Tohoku J Exp Med* 2004 Nov;204(3):179-87.
35. Shariatpanahi ZV, Shariatpanahi MV, Shahbazi S, Hossaini A, Abadi A. Effect of Ramadan fasting on some indices of insulin resistance and components of the metabolic syndrome in healthy male adults. *Br J Nutr* 2008 Jul;100(1):147-51.
36. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Nov;1083:129-52. Review.
37. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008;10(3):169-78.
38. Moro C, Pasarica M, Elkind-Hirsch K, Redman LM. Aerobic exercise training improves atrial natriuretic peptide and catecholamine-mediated lipolysis in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jul;94(7):2579-86.
39. al-Hadramy MS, Zawawi TH, Abdelwahab SM. Altered cortisol levels in relation to Ramadan. *Eur J Clin Nutr* 1988 Apr;42(4):359-62.
40. Haouari M, Haouari-Oukerrou F, Sfaxi A, Ben Rayana MC, Kâabachi N, Mbazâa A. How Ramadan fasting affects caloric consumption, body weight, and circadian evolution of cortisol serum levels in young, healthy male volunteers. *Horm Metab Res* 2008 Aug;40(8):575-7.
41. Ben Salem L, B'chir S, Bchir F, Bouguerra R, Ben Slama C. [Circadian rhythm of cortisol and its responsiveness to ACTH during Ramadan] [Article in French]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002 Dec;63(6 Pt 1):497-501.
42. Ben Salem L, Bchir S, Bouguerra R, Ben Slama C. [Cortisol rhythm during the month of Ramadan] [Article in French]. *East Mediterr Health J* 2003 Sep-Nov;9(5-6):1093-8.
43. Roelfsema F, Kok P, Pereira AM, Pijl H. Cortisol production rate is similarly elevated in obese women with or without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Jul;95(7):3318-24.
44. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matić G. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011 Nov;119(10):636-43.

45. al-Hadramy MS, Zawawi TH, Abdelwahab SM. Altered cortisol levels in relation to Ramadan. *Eur J Clin Nutr* 1988 Apr;42(4):359-62.
46. Caraty A, Grino M, Locatelli A, Guillaume V, Boudouresque F, Conte-Devoix, et al. Insulin-induced hypoglycemia stimulate corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin secretion into hypophyseal portal blood of conscious, unrestrained rams. *J Clin Invest* 1990 Jun;85(6):1716-21.
47. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010 Jun 30;8:41.
48. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Effect of long-term naltrexone treatment on endocrine profile, clinical features, and insulin sensitivity in obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 May;77(5):936-44.
49. Hadziomerovic D, Rabenbauer B, Wildt L. Normalization of hyperinsulinemia by chronic opioid receptor blockade in hyperandrogenemic women. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):651-7.
50. Lanzone A, Apa R, Fulghesu AM, Cutillo G, Caruso A, Mancuso S. Long-term naltrexone treatment normalizes the pituitary response to gonadotropin-releasing hormone in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993 Apr;59(4):734-7.
51. Guido M, Romualdi D, Lanzone A. Role of opioid antagonists in the treatment of women with glucoregulation abnormalities. *Curr Pharm Des* 2006;12(8):1001-12.
52. Lanzone A, Fulghesu AM, Fortini A, Cutillo G, Cucinelli F, Di Simone N, et al. Effect of opiate receptor blockade on the insulin response to oral glucose load in polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 1991 Sep;6(8):1043-9.
53. Fulghesu AM, Ciampelli M, Belosi C, Apa R, Guido M, Caruso A, et al. Naltrexone effects on pulsatile GnRH therapy for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a pilot prospective study. *J Endocrinol Invest* 2001 Jul-Aug;24(7):483-90.
54. Stener-Victorin E, Jedel E, Manneras L. Acupuncture in polycystic ovary syndrome: current experimental and clinical evidence. *J Neuroendocrinol* 2008 Mar;20(3):290-8.