

بررسی تأثیر تجویز ویتامین D بر علائم بالینی و آزمایشگاهی نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای کمبود ویتامین D: یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسویه کور

دکتر عادلہ حاجی زاده^۱، دکتر مجید میرمحمدخانی^۲، دکتر مژگان رحمانیان^{۳*}

۱. متخصص زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

۲. استاد گروه آمار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۶

خلاصه

مقدمه: از آنجایی که نتایج ضدونقیضی درباره ارتباط بین سطح ویتامین D افراد با بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک و اختلالات متابولیسی مرتبط با آن گزارش شده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر تجویز ویتامین D بر علائم بالینی و آزمایشگاهی نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای کمبود ویتامین D انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی سازی شده دوسویه کور در سال ۹۵-۱۳۹۳ بر روی ۵۰ نفر از بیماران با شواهد سونوگرافیک سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای کمبود ویتامین D در دو گروه کنترل و مداخله انجام شد. به گروه مداخله، ویتامین D و به افراد گروه کنترل، دارونما داده شد. علائم بالینی، آزمایشگاهی و سونوگرافیک قبل و بعد از مداخله در دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های یو من ویتنی و ویلکاکسون انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: مداخله باعث بهبود سطح ویتامین D در افراد گروه مورد شد ($p < 0/001$). تفاوت معناداری بین افراد گروه مداخله و کنترل، از نظر سطح انسولین ناشتا ($p = 0/001$)، سطح سرمی تستوسترون ($p < 0/001$)، سطح آزاد تستوسترون ($p = 0/042$)، نسبت LH به FSH ($p < 0/001$)، سطح LH ($p < 0/001$)، فشارخون دیاستولیک ($p = 0/027$) و شدت هیرسوتیسم ($p = 0/016$) مشاهده شد. سندرم تخمدان پلی کیستیک و الیگومنوره در گروه کنترل بیشتر بود ($p < 0/01$)؛ ولی تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر قند خون ناشتا، تری گلیسیرید، HDL، فشارخون سیستولیک، شدت آکنه و حجم تخمدان‌ها مشاهده نشد ($p > 0/05$).

نتیجه گیری: با توجه به نقش ویتامین D در تکامل تخمک و ارتباط آن با کاهش و تنظیم انسولین، مصرف این مکمل در بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی سندرم پلی کیستیک تخمدان و متعاقب آن، اصلاح اختلال قاعدگی و هیپرآندروژنیسم پیشنهاد می‌شود. همچنین در این پژوهش، مصرف ویتامین D باعث تفاوت معنادار در مقاومت به انسولین بین دو گروه بعد از مداخله نشد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، نوجوانان، ویتامین D

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مژگان رحمانیان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران. تلفن: ۰۲۳-۳۳۴۶۰۰۷۷؛ پست الکترونیک:

Mozhganrahmanian201999@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱، شایع ترین بیماری اندوکرینی در زنان سنین باروری محسوب می شود؛ به طوری که افراد مبتلا، بیش از ۱۰-۶٪ از جمعیت عمومی را شامل می شوند (۱، ۲). تظاهرات بالینی این سندرم می تواند بسیار مختلف باشد؛ به همین دلیل، تعریف واحدی از سندرم تخمدان پلی کیستیک وجود ندارد (۳، ۴). طبق تعریف انجمن باروری، جنین شناسی اروپا و انجمن باروری آمریکا، وجود دو معیار از سه معیار زیر به عنوان کرایتریای تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته شده است: (۱) اختلال تخمک گذاری به صورت الیگواوولاسیون و یا عدم تخمک گذاری^۲، (۲) علائم بالینی هایپراآندروژنیسم و یا هایپراآندروژنمی و (۳) وجود مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی. شیوع این سندرم به دلیل عدم وجود معیارهای تشخیصی واحد در مطالعات مختلف، متفاوت می باشد؛ به طوری که در برخی مطالعات که تشخیص این سندرم بر اساس معیارهای سونوگرافی بوده است، شیوع آن ۲۲-۲۱٪ گزارش شده است (۵) و در برخی دیگر از مطالعات که الیگومنوره و هایپراآندروژنیسم به عنوان معیار تشخیص این سندرم در نظر گرفته شده است، شیوع آن ۹٪ گزارش شده است (۶). همچنین سندرم تخمدان پلی کیستیک، شایع ترین علت هیرسوتیسم می باشد و فرد را مستعد اختلالات متعددی چون افزایش مقاومت به انسولین، هایپرانسولینمی، اختلالات چربی خون و چاقی مرکزی می کند (۷). علاوه بر آن، بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، در معرض عوارض جدی مانند نازایی، افزایش خطر سرطان آندومتر و پستان، دیس لیپیدمی، هایپرتانسیون، بیماری های قلبی - عروقی، دیابت و سندرم متابولیک می باشند (۸).

اخیراً تعدادی از مطالعات نشان دادند که میانگین سطح ویتامین D اکثر افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کم تر از ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر بوده است (۹). نتایج مطالعات دیگر، ضمن بیان ارتباط بین سطح

ویتامین D افراد و بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک، به این نکته اشاره کرده اند که غلظت های بالای ویتامین D، به طور قابل توجهی بروز اختلالات متابولیکی و کلینیکی ذکر شده همراه با سندرم تخمدان پلی کیستیک مانند هیرسوتیسم، مقاومت به انسولین و نازایی را در افراد مبتلا به این بیماری کاهش می دهد (۱۰، ۱۱). با این حال، مطالعات دیگری، ارتباط معنی داری بین سطح سرمی ویتامین D افراد و بروز اختلالات متابولیکی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش نکرده اند (۱۲-۱۴). در مطالعه ساکووا و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شده بود، سطح ویتامین D افراد، حتی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، بیش تر از گروه شاهد بود (۱۵). همچنین شواهدی دال بر وجود ارتباط قوی بین سطح ویتامین D افراد با متابولیسم گلوکز و انسولین گزارش شده است؛ به طوری که کاهش سطح خونی ویتامین D، خطر بروز مقاومت به انسولین و در نتیجه ایجاد دیابت نوع دو را در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معنی داری افزایش می دهد (۱۶، ۱۷).

بنابراین، به علت شیوع بالای سندرم تخمدان پلی کیستیک و نیز این مهم که سندرم تخمدان پلی کیستیک، شایع ترین علت نازایی ثانویه به علت عدم تخمک گذاری و نیز شایع ترین علت هیرسوتیسم می باشد و همچنین فرد را مستعد اختلالات متعددی چون افزایش مقاومت به انسولین، اختلالات چربی خون و چاقی مرکزی می کند و از آنجایی که نتایج ضدونقیضی درباره ارتباط بین سطح ویتامین D افراد با بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک (۲۰-۱۸) و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن گزارش شده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تجویز ویتامین D در افراد مبتلا به شواهد سونوگرافیک سندرم تخمدان پلی کیستیک با بروز و شدت بروز علائم این سندرم و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن در دختران نوجوان ۱۸-۱۴ ساله شهر سمنان دچار کمبود ویتامین D انجام شد.

¹ Polycystic ovary syndrome

² oligo- and/or anovulation

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی سازی شده^۱ به صورت دوسوکور (بیمار و نیز فردی که دارو را تحویل بیمار می‌داد، از نوع داروی استفاده شده برای هر فرد بی‌خبر بودند) بر روی ۵۰ دختر نوجوان ۱۸-۱۴ ساله مبتلا به شواهد سونوگرافیک سندرم تخمدان پلی-کیستیک (بر اساس معیارهای روتردام در سال ۲۰۰۳) در سال ۹۵-۱۳۹۳ در شهر سمنان انجام گرفت. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان با کد IR.SEMUMS.REC.1394.76 و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی با کد IRCT2016021125732N2 تصویب شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت کامل جهت شرکت در مطالعه، محدوده سنی ۱۸-۱۴ سال، اختلال تخمک‌گذاری به صورت الیگواوولاسیون، عدم تخمک‌گذاری، داشتن علائم بالینی هایپیرآندروژنیسم، هایپیرآندروژنیسمی و وجود مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم مصرف ویتامین D به صورت مرتب، استفاده از داروهای مؤثر بر علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مانند قرص‌های ضدبارداری، متفورمین و مدروکسی پروژسترون (به‌جز آمپول پروژسترون تزریقی در صورت بروز آمنوره تا فاصله ۴۵ روز از سیکل قبلی از دوز واحد ۲۰۰ میلی‌گرم) برای القای قاعدگی، نرسیدن سطح ویتامین D به حد کافی (به‌دلیل عدم مصرف صحیح مکمل‌های ویتامین D و یا مشکل زمینه‌ای در جذب ویتامین D) و افراد دچار مشکلات زمینه‌ای مانند خون‌ریزی غیرطبیعی بود.

تخصیص افراد به دو گروه مداخله و کنترل به صورت تصادفی با روش بلوک‌های جایگشتی تصادفی شده^۲ انجام گرفت؛ در این روش، بلوک‌هایی از افراد انتخاب و درمان بین آن‌ها به صورت تصادفی توزیع شد؛ با این روش، تعداد افراد گروه به مرور و مساوی افزایش می‌یافت. بر اساس تخصیص تصادفی ذکر شده، ۵۰ نفر (۲۶ نفر در گروه کنترل و ۲۴ نفر در گروه مداخله با

حفظ شرایط ورود و خروج گفته شده) انتخاب شدند؛ لازم به ذکر است که تعداد افراد گروه مداخله نیز ۲۶ نفر بود که ۲ نفر در حین انجام پژوهش به علت خون‌ریزی غیرطبیعی واژینال، از ادامه طرح انصراف دادند.

قبل از انجام مداخله، اطلاعات مربوط به تمام افراد شامل فشارخون در حالت نشسته، قد، وزن و دور کمر ثبت و یادداشت شد. هم‌چنین، هیرسوتیسم بر اساس سیستم فریمن گالوی^۳ و سایر علائم بالینی هایپیرآندروژنیسم نیز بررسی و ثبت گردید (۲۱). در این پرسش‌نامه، از فرد مورد بررسی در خصوص ناحیه پرموئی (چانه، بالای لب، سینه و پایین شکم) و شدت آن (درجه‌بندی از ۱-۴) اطلاعات کسب شد.

روایی محتوایی این پرسشنامه بر اساس جدول فریمن گالوی در مطالعات قبلی تأیید شده بود و پایایی آن با استفاده از ضریب آلفای کرونباخ ($\alpha=0/9$) تأیید شد (۲۱). با عنایت به این‌که گویه‌ها و مؤلفه‌های موجود در ابزارهای مورد استفاده (شامل معیارهای روتردام و سیستم فریمن گالوی) عملاً ارتباطی با زمینه‌های فرهنگی ندارند، در این مطالعه نیز انتخاب و تأیید آنها پس از اخذ تأیید گروهی از متخصصین صاحب‌نظر به‌عنوان پانل خبرگان و به صورت کاملاً کیفی صورت گرفت، لذا عملاً در این مطالعه روایی یا پایایی ابزار به شیوه قدم به قدم که برای ابزارسازی استفاده می‌شود، بررسی نشد.

از افراد شرکت‌کننده خواسته شد تا وضعیت رشد موهای خود را روی تصاویر علامت‌بزنند و این تصاویر، رشد موها را در ۹ ناحیه پشت لب فوقانی، چانه، سینه، شکم، عانه، بازو، ران، قسمت فوقانی پشت و باسن نشان می‌داد که با مقیاس لیکرت درجه‌بندی شده بود و در مجموع ۳۶ امتیاز به آن تعلق گرفت. افرادی که امتیاز مساوی یا بیشتر از ۸ داشتند، به‌عنوان هیرسوت در نظر گرفته شدند، لذا حداکثر نمره هر فرد می‌توانست ۱۶ باشد. نمره نهایی صفر تا ۳ غیرهیرسوت، ۴-۷ هیرسوت خفیف، ۸-۱۱ هیرسوت متوسط و در نهایت ۱۲-۱۶ به عنوان هیرسوت شدید در نظر گرفته شد.

¹ Randomized Controlled Clinical Trial

² Permuted block randomization

³ Ferriman-Gallwey score

سپس به افراد گروه مداخله، هفته‌ای ۵۰۰۰ واحد ویتامین D و به افراد گروه کنترل، دارونما (پلاسیبو) به مدت ۸ هفته داده شد (۱۷). مداخله در اولین روز خون‌ریزی آغاز و سپس هر هفته تا ۲ ماه ادامه یافت. به بیماران تذکر داده شد که نباید در طول مداخله از داروهای مؤثر بر علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مانند قرص‌های ضد بارداری، متفورمین و مدروکسی پروژسترون استفاده کنند. تنها آمپول پروژسترون تزریقی در صورت بروز آمنوره تا فاصله ۴۵ روز از سیکل قبلی از دوز واحد ۲۰۰ میلی‌گرم عضلانی برای القای قاعدگی استفاده می‌شد. پس از اتمام روند مداخله، نمونه‌های خون به آزمایشگاه بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان ارسال و سرم آن با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ جدا شد.

سپس سطح ویتامین D سرم با استفاده از کیت اندازه‌گیری ویتامین D (EUROIMMUN, England) طبق پروتکل با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شد و با واحد نانوگرم/میلی‌لیتر گزارش شد (سطوح کم‌تر از ۳۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر ویتامین D به معنی کمبود این ویتامین در نظر گرفته شد). همچنین ارزیابی تست‌های بیوشیمیایی مربوطه شامل ارزیابی‌های هورمون محرک فولیکل (FSH)^۱، هورمون لوتئیزان (LH)^۲، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)^۳، تستوسترون توتال و آزاد سرم، تری‌گلیسیرید، قند خون ناشتا و انسولین ناشتا بود که با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و پروتکل مربوطه انجام گرفت.

حائز اهمیت است که در مورد افراد آمنوره، با تزریق پروژسترون، القای قاعدگی صورت گرفت و همچنین قبل از شروع مداخله، تست‌های بیوشیمیایی و سونوگرافی در فاز فولیکولی (تست‌های بیوشیمیایی در روزهای ۲ و ۳ و سونوگرافی در روزهای ۳ تا ۵ خون‌ریزی ماهیانه) برای تمام افراد انجام شد.

علاوه بر این، اندازه‌گیری قد بیمار به کمک متر نواری با دقت ۱ سانتی‌متر و بر حسب سانتی‌متر انجام شد. وزن

افراد با ترازوی دیجیتال با دقت ۱۰۰ گرم (بر حسب کیلوگرم) و فشارخون با استفاده از فشارسنج عقربه‌ای کاف‌دار مدل ۷۱۰ ساخت کشور تایوان از بازوی چپ در حالت نشسته اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری طول قد و وزن از حداقل البسه استفاده شد. همچنین علائم بالینی شامل هیرسوتیسم، آکنه و الگوی عادت ماهیانه ارزیابی شد. جهت یکسان‌سازی نتایج، تمام سونوگرافی‌ها توسط یک نفر انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) انجام شد. برای توصیف متغیرهای رسته‌ای^۴ از گزارش تعداد و درصد در قالب جداول توزیع فراوانی و برای آزمون فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک استفاده شد. با عنایت به عدم برقراری این فرض برای توصیف آماری متغیرهای عددی، میانه و دامنه میان چارکی گزارش شدند. همچنین برای مقایسه میان‌گروهی و درون‌گروهی به ترتیب از آزمون‌های ناپارامتریک ویلکاکسون و یو من‌ویتنی استفاده شد؛ به این ترتیب که برای مقایسه دو گروه از نظر متغیرها، قبل و بعد از مداخله از آزمون ناپارامتریک یو من‌ویتنی و برای مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در هر گروه نیز از آزمون ناپارامتریک ویلکاکسون استفاده شد. در تمام آزمون‌ها، میزان p کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر تمام افراد قبل از مطالعه دارای شواهد سونوگرافیک از سندرم پلی‌کیستیک تخمدان بودند. بعد از مطالعه، ۱۶ نفر (۶۶/۷٪) از افراد گروه مداخله و ۲۵ نفر (۹۶/۲٪) از افراد گروه شاهد، همچنان دارای شواهد سونوگرافیک سندرم پلی‌کیستیک تخمدان بودند (p=۰/۰۰۸). تمام افراد قبل از مطالعه دچار الیگومنوره بودند. بعد از مطالعه، ۲۲ نفر (۸۴/۶٪) از افراد گروه شاهد و ۱۱ نفر (۴۲/۳٪) از افراد گروه مداخله هنوز مبتلا به الیگومنوره بودند (p=۰/۰۰۴). در مطالعه حاضر، ۱۱ نفر (۴۵/۸٪) از افراد گروه شاهد و ۵ نفر (۱۹/۲٪) از افراد گروه مداخله نیاز به مصرف

¹ follicle-stimulating hormone

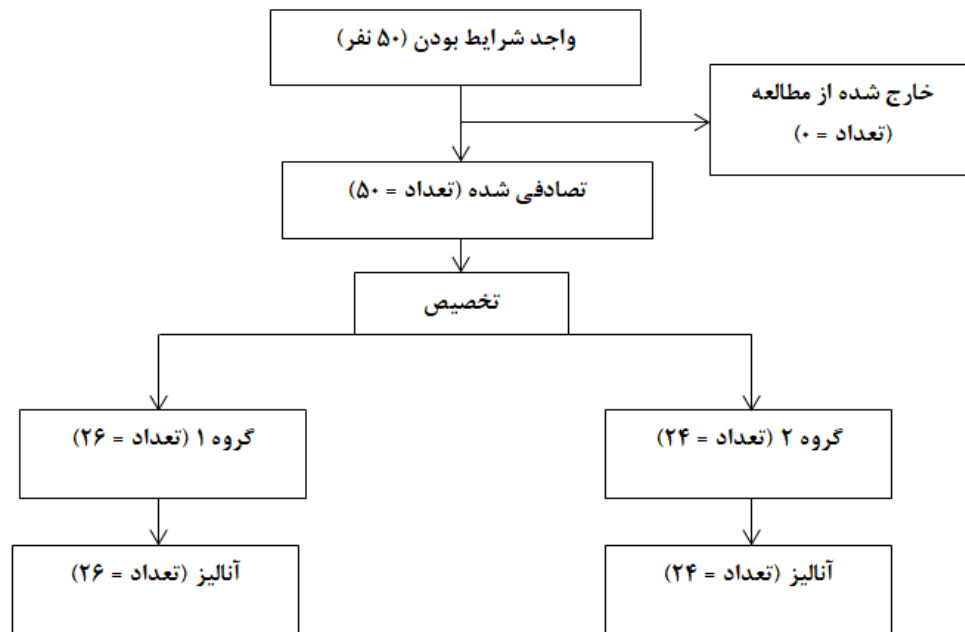
² Lieutinizing hormone

³ High-density lipoprotein

⁴ categorical variables

به آکنه خفیف و ۱۲ نفر (۴۶/۲٪) مبتلا به آکنه متوسط بودند ($p=0/116$). نمودار کانسورت در شکل ۱ و متغیرهای دموگرافیک دو گروه مداخله و شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است.

پروژسترون داشتند ($p=0/043$). در افراد گروه مداخله، ۱۸ نفر (۷۵/۰٪) مبتلا به آکنه خفیف، ۵ نفر (۲۰/۸٪) مبتلا به آکنه متوسط و ۱ نفر (۴/۲٪) مبتلا به آکنه شدید بود. در افراد گروه شاهد، ۱۴ نفر (۵۳/۸٪) مبتلا



شکل ۱- نمودار کانسورت

جدول ۱- مقایسه متغیرهای دموگرافیک

مشخصات	گروه مداخله				گروه شاهد			
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
وزن	۶۳	۳۲	۶۱	۲۳/۵	۶۱	۲۳/۵	۶۱	۲۲/۵
دور کمر	۸۷	۲۵	۷۸	۲۶	۷۸	۲۶	۷۸	۲۵
شاخص توده بدنی	۲۴	۱۲/۱	۲۲/۴	۷/۷	۲۲/۴	۷/۷	۲۲/۴	۷
سن	۱۵	۱/۵	۱۶	۲/۵	۱۶	۲/۵	۱۶	...
ویتامین D	۸	۲/۳	۱۹	۹	۱۹	۹	۱۹	۱۴/۳

* آزمون ناپارامتریک ویلکاکسون، ** آزمون ناپارامتریک یو من ویتنی. ۱- مقایسه قبل و بعد در گروه مداخله، ۲- مقایسه قبل و بعد در گروه شاهد، ۳- مقایسه دو گروه پس از مداخله

متغیرهای زمینه‌ای، حذف شده است. جدول ۲ به مقایسه علائم بالینی و آزمایشگاهی نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در گروه مداخله و شاهد می‌پردازد.

بر اساس نتایج جدول ۱، دو گروه مورد مطالعه از نظر خصوصیات اولیه نظیر سن، طول قد، وزن و نیز میزان شیوع کمبود ویتامین D، همگن بودند ($p>0/05$) که این نشان می‌دهد تخصیص تصادفی به‌صورت مناسب صورت گرفته و در نتیجه، احتمال مخدوش‌کنندگی این

جدول ۲- مقایسه علائم بالینی و آزمایشگاهی نوجوانان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در گروه مداخله و شاهد

مقایسه دو گروه پس از مداخله (P)	مقایسه قبل و بعد در گروه شاهد (P)	گروه شاهد				مقایسه قبل و بعد در گروه مداخله (P)	گروه مداخله				مشخصات
		قبل از مداخله		بعد از مداخله			قبل از مداخله		بعد از مداخله		
		میانه	دامنه میان چارکی	میانه	دامنه میان چارکی		میانه	دامنه میان چارکی	میانه	دامنه میان چارکی	
۰/۱۰۴	۰/۰۸۹	۱۱۷	۸۸	۱۶۵	۱۹۳/۵	۰/۰۲۹	۱۱۲	۵۳/۵	۱۱۰	۶۰/۵	تری گلیسیرید
۰/۱۱۱	۰/۰۸۱	۵۲	۲۷/۵	۴۵	۲۹	۰/۰۴۶	۴۴	۷	۴۴	۷	HDL
۰/۹۰۴	۰/۳۶۱	۹۰	۲۷	۹۲	۲۸	۰/۱۰۲	۸۹	۱۶	۸۹	۱۲	قند خون ناشتا
۰/۱۰۱	۰/۱۳۷	۴/۸	۲/۲	۶/۶	۸/۰	۰/۶۲۰	۴/۳	۱/۴	۱/۴	۱/۶	FSH
< ۰/۰۰۱	۰/۶۱۳	۷	۹/۴	۳/۸	۰/۸	۰/۶۷۵	۷/۳	۱۱/۸	۶/۳	۶/۲	LH
< ۰/۰۰۱	۰/۱۹۰	۱۲۰	۴۷/۵	۷۰	۶۰	۰/۱۰۶	۱۰۵	۱۱۰	۷۰	۴۰	تستوسترون توتال
۰/۰۴۲	۰/۷۸۴	۰/۴	۰/۳۵	۰/۳	۰/۳	۰/۲۵۶	۰/۳	۰/۲	۰/۴	۰/۳۵	تستوسترون آزاد
۰/۰۰۱	۰/۰۰۲	۱۳/۲	۹/۲۵	۷/۲	۳/۰۵	۰/۰۱۸	۱۱/۹	۱۵/۳	۱۲	۱۵/۸	انسولین
۰/۳۱۸	۰/۰۰۶	۱۱۰	۲۲/۵	۱۱۰	۲۰	۰/۰۱۵	۹۰	۲۰	۹۰	۲۵	فشار خون سیستولیک
۰/۰۲۷	۰/۵۴۳	۷۰	۱۷/۵	۶۰	۱۰	۰/۵۸۲	۸۰	۲۰	۶۵	۲۰	فشار خون دیاستولیک
< ۰/۰۰۱	۰/۳۹۸	۲/۲	۲/۷	۰/۴۸	۰/۶	۰/۳۵۱	۱/۵	۱/۹	۱/۲	۱/۱	نسبت LH به FSH
۰/۰۰۹	۰/۰۰۷	۱/۹۶	۱/۵۶	۱/۴۳	۰/۱۸۸	۰/۰۷۶	۲/۶۶	۲/۶۵	۲/۳۵	۲/۴۹	مقاومت به انسولین
۰/۰۱۶	۰/۰۷۵	۵	۲	۵	۱	۰/۴۵	۷	۳/۵	۷	۳	شدت هیرسوتیسم
۰/۲۱	۱۳	۵/۵	۶	۴/۵	۱۳	۶	۱۰/۵	۶/۵	حجم تخمدان چپ
۰/۲۴	۱۴	۸	۵	۶	۱۳	۵/۵	۱۱	۸/۶	حجم تخمدان راست

سندرم تخمدان متابولیک وجود داشت (۱۴) که با نتایج مطالعه حاضر مشابه بود؛ اما در مطالعه سلیموگلو و همکاران (۲۰۱۰)، ارتباط معنی داری بین درمان با مکمل ویتامین D با سطوح تستوسترون و سایر هورمون‌ها (قبل و بعد از مداخله) مشاهده نشد (۲۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت؛ زیرا در مطالعه حاضر، در گروه مداخله سطح LH پس از درمان به طور معنی داری کاهش یافته بود. در توجیه این موضوع، می‌توان به این نکته توجه داشت که از آنجایی که ثابت‌ترین منبع تولید آندروژن در سندرم تخمدان پلی کیستیک، تخمدان‌ها هستند و غلظت تستوسترون تام و آزاد با میزان LH ارتباط مستقیم دارد، لذا احتمالاً با مصرف ویتامین D در گروه مداخله، کاهش میزان LH باعث کاهش تستوسترون تام و آزاد و در نهایت کاهش معنی دار هیرسوتیسم شده بود؛ اگرچه مسیرهای احتمالی تأثیر مستقیم ویتامین D بر تستوسترون هنوز ناشناخته و نیاز به بررسی در سطح سلولی مولکولی است؛ هرچند امکان توجیه تناقض موجود با تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری، تنوع دستگاه‌های مورد بررسی، تفاوت در زمان اندازه‌گیری و در نتیجه دقت اندازه‌گیری

همچنین بر اساس نتایج جدول ۲، تفاوت معناداری قبل و بعد از مداخله (در گروه مداخله) در سطح تری گلیسیرید، HDL، انسولین و فشار خون سیستولیک مشاهده شد ($p < 0.05$).

در مقایسه دو گروه مداخله و کنترل، تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر سطح ویتامین D، LH، تستوسترون توتال، تستوسترون آزاد، انسولین، فشار خون دیاستولیک، نسبت LH/FSH، HOMA و شدت هیرسوتیسم مشاهده شد ($p < 0.05$)، ولی تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر FSH، قند خون ناشتا، تری گلیسیرید، HDL، فشار خون سیستولیک، شدت آکنه و حجم تخمدان‌ها مشاهده نشد ($p > 0.05$).

بحث

در مطالعه حاضر بعد از درمان با ویتامین D، کاهش معناداری در سطح سرمی تستوسترون، سطح آزاد تستوسترون، نسبت LH به FSH و سطح LH افراد گروه مداخله نسبت به گروه شاهد مشاهده شد. در مطالعه کوزوواکی و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط معکوسی بین سطح ویتامین D سرم با اندکس‌های انسولین، آندروژن‌ها و نسبت LH به FSH در زنان مبتلا به

هورمون‌ها در مطالعات موجود با مطالعه حاضر محتمل است.

همچنین در مطالعه حاضر پس از مداخله، افراد گروه کنترل بیش‌تر از افراد گروه مداخله دارای شواهد سونوگرافیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند؛ اما دو گروه از نظر حجم تخمدان راست و چپ تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند که نداشتن تعداد فولیکول‌ها و انجام سونوگرافی شکمی می‌تواند توجیه‌کننده این موضوع باشد؛ زیرا بر اساس کرایتریای روتردام، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی شامل بیش از ۱۲ فولیکول با اندازه ۲-۹ میلی‌متر و یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۱۰ سانتی‌متر مربع می‌باشد؛ ضمناً در نوجوانان سونوگرافی شکمی انجام می‌شود و نه واژینال؛ بنابراین، این اعداد، حد تشخیصی در سونوگرافی شکمی هستند. همچنین، طبق نتایج برخی مطالعات، سائز تخمدان‌ها، مارکر بهتری از تعداد فولیکول‌ها در نوجوانان می‌باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود اگر نوجوانی سایر کرایتریای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را داشت و در سونوگرافی، ظاهر فولیکولار و یا افزایش حجم بیش از ۱۰ سانتی‌متر مربع مشاهده شد، می‌توان برای وی، تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را با اطمینان گذاشت (۲۳).

علاوه بر این در مطالعه حاضر پس از درمان، افراد گروه شاهد ۲ برابر گروه مداخله دچار الیگومنوره بودند. همچنین افراد گروه شاهد، بیش‌تر از افراد گروه مداخله نیاز به مصرف پروژسترون داشتند که این یافته را می‌توان به علت تأثیر ویتامین D روی اختلالات قاعدگی دانست. در مطالعه بنکداران و همکاران (۲۰۱۲) درمان با کلسیتریول به میزان قابل توجهی سبب بهبود اوولاسیون در بیماران شد (۲۴) که این یافته نیز در راستای مطالعه حاضر بود. مطالعه راکوسکی و همکاران (۱۹۸۶) نیز نشان داد که تخمک متوقف شده در مرحله میوز با افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی یک همراه است و اضافه کردن این مکمل به محیط کشت باعث بهبود قابل توجهی در رشد و تکامل اووسیت می‌شود (۲۵). نتایج مطالعه برزوسکا (۲۰۱۳) که نقش کمبود ویتامین D افراد را در اتیولوژی تشخیصی سندرم تخمدان بررسی

کردند، نشان داد که ویتامین D با اثرات گسترده‌ای که در بدن دارد، بر عملکرد ارگان‌های مختلف مؤثر است و کمبود آن، می‌تواند بروز بیماری‌های مزمن از جمله سندرم پلی‌کیستیک تخمدان را تسهیل کند. بررسی نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که استفاده از مکمل‌های ویتامین D در بیماران مبتلا، باعث بهبود بلوغ فولیکل‌های تخمدانی، تخمک‌گذاری و تنظیم چرخه قاعدگی شده و از شیوع الیگومنوره در این افراد تا حد زیادی می‌کاهد (۹). در مطالعه تامسون و همکاران (۲۰۱۲) نقش استفاده از ویتامین D در ایجاد و درمان سندرم پلی‌کیستیک تخمدان مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج نشان داد که کمبود سطح این ویتامین، باعث شعله‌وری و تشدید اختلالات کلینیکی از اختلال در چرخه تخمک‌گذاری و منس در بیماران مبتلا به سندرم پلی‌کیستیک تخمدان می‌شود (۱۷)؛ بنابراین، لزوم درمان و بررسی اثرات بهبودی این بیماران با مکمل‌های ویتامین D، از ارزش بالایی برخوردار است.

همچنین در مطالعه حاضر در مورد قندخون ناشتا، تری-گلیسیرید، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و فشار خون تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مداخله و شاهد وجود نداشت. مظلوم خراسانی و همکار (۲۰۱۵) در مطالعه‌ای به بررسی رابطه کمبود ویتامین D با اختلالات متابولیک در بیماران با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند و گزارش کردند که سطح ویتامین D تأثیری در اختلالات متابولیک بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ندارد (۲۶) که یافته‌های این مطالعه با یافته‌های مطالعات حاضر هم‌راستا بود. کیم و همکاران (۲۰۱۴) (۱۲) و راکوسکی و همکاران (۱۹۸۶) (۲۵) در دو مطالعه جداگانه به بررسی ارتباط بین سطح سرمی ویتامین D با اختلالات متابولیک پرداختند و به نتیجه مشابه مطالعه حاضر دست یافتند، ولی جمیلیان و همکار (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر مکمل کلسیم و ویتامین D در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند و گزارش کردند که در مجموع، مکمل کلسیم به همراه ویتامین D برای ۸ هفته در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اثرات مفیدی بر روی پروفایل‌های متابولیک داشته است (۲۷) که این

یافته برخلاف نتایج مطالعه حاضر بوده است؛ به نظر می‌رسد با توجه به این که دختران نوجوان مطالعه حاضر دارای سندرم متابولیک خالص نبوده و فقط دارای تخمدان پلی کیستیک بودند، تأثیر ویتامین D روی معیارهای تن سنجی پروفایل لیپید و مقاومت به انسولین محرز نبوده است.

افراد گروه مداخله، قبل و بعد از مداخله از نظر شاخص HOMA، تفاوت معنی داری با هم نداشتند، ولی افراد گروه شاهد، قبل و بعد از مداخله از نظر شاخص HOMA، تفاوت معنی داری با هم داشتند. به نظر می‌رسد از آنجایی که پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کیستیک قرابت زیادی با مقاومت به انسولین دارد و از طرفی یک علت عمده مقاومت به انسولین در این بیماران، وجود اضافه وزن و یا چاقی می‌باشد، ارتباط بین سطح ویتامین D با شیوع مقاومت به انسولین به وسیله عامل شاخص توده بدنی¹ قابل توجیه می‌باشد؛ چراکه شواهدی مبنی بر ارتباط معکوس بین شاخص توده بدنی و سطح ویتامین D در مطالعات مختلفی گزارش شده است (۲۸)؛ مطالعات دیگر نیز بیان کرده‌اند که به نظر می‌رسد ویتامین D نقش مهمی در ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس و همچنین حساسیت به انسولین با تحریک رسپتورهای انسولینی داشته باشد که شاید قسمت مهمی از این رابطه، به علت همزمانی وجود چاقی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (۲۴).

از مهم‌ترین نقاط قوت این مطالعه این بود که معیار تعیین سندرم تخمدان پلی کیستیک بر اساس هر سه معیار روتردام بود، زیرا در مطالعات دیگر به خصوص بر روی نوجوانان، به ندرت از هر سه معیار استفاده شده بود. از دیگر نقاط قوت این مطالعه، نحوه نمونه‌گیری احتمالی و چند مرحله‌ای طرح، تقسیم تعداد نمونه‌ها بر اساس جامعه هدف در سطح شهر سمنان و یکسان بودن شانس انتخاب نوجوانان شهر سمنان بود. علاوه بر این، جدید بودن مطالعه در منطقه مورد نظر از دیگر نقاط قوت مطالعه بود؛ زیرا تفاوت در شیوع یک یا چند متغیر، در مناطق مختلف جغرافیایی به دلایل ژنتیکی، جغرافیایی و

فرهنگی، همیشه مورد توجه محققین در حوزه بهداشت و پزشکی بوده است.

در کنار نقاط قوت این مطالعه، محدودیت‌هایی نیز وجود داشت؛ یکی از این موارد، عدم همکاری افراد جهت انجام نمونه‌گیری خونی بود؛ از طرف دیگر، تعدادی از افراد به دلایل مختلف در روزهای ۳-۵ خون‌ریزی ماهیانه برای انجام سونوگرافی شکمی و یا در روزهای ۲-۳ خون‌ریزی ماهیانه برای انجام آزمایشات مراجعه نمی‌کردند که به همین دلیل، بررسی‌های بیش‌تر به سیکل قاعدگی بعدی محول می‌شد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نقش ویتامین D در تکامل تخمک و همچنین ارتباط آن با کاهش و تنظیم انسولین، مصرف این مکمل در بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی سندرم پلی کیستیک تخمدان و متعاقب آن اصلاح اختلال قاعدگی و هیپرآندروژنیسم پیشنهاد می‌شود. همچنین در این پژوهش، مصرف ویتامین D باعث تفاوت معنادار در مقاومت به انسولین بین دو گروه بعد از مداخله نشد.

ملاحظات اخلاقی

به هر دو گروه مداخله و شاهد توصیه‌های تغذیه‌ای مصرف لبنیات، ماهی، سبزیجات و نور آفتاب برای تأمین ویتامین D داده شد. نوجوانانی که کمبود ویتامین D داشتند، با انجام این مطالعه تشخیص داده شده و در گروه مداخله بلافاصله و شاهد حداکثر ۴ ماه بعد از مطالعه، مورد درمان قرار گرفتند و این در حالی بود که قبل از این از کمبود ویتامین D خود، بی‌اطلاع بودند. ضمناً این مدت عوارض جدی برای آن‌ها نداشته و علائم کمبود ویتامین D توضیح داده شد. در هر دو گروه در مورد افراد آمنوره، با تزریق پروژسترون، القای قاعدگی صورت گرفت تا از عوارض استروژن بلامنازع جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل بیمارستان امیرالمومنین سمنان، تشکر و قدردانی می‌شود.

¹ BMI

1. Rasekhjahromi A, Kargarfard Sh, Kargarfard F, Kalani N. Clomiphene citrate Versus Cabergoline in Ovulation Induction by letrozole: A randomized clinical trial Study on of Infertile Polycystic Ovary Syndrome Women. *Journal of Medicinal and Chemical Sciences* 2022; 5(4):587-95.
2. Kumarapeli V, Seneviratne RD, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semiurban population in Sri Lanka. *American journal of epidemiology* 2008; 168(3):321-8.
3. Arslanian SA, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescents: is there an epidemic?. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2002; 9(1):32-42.
4. Chang RJ, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clinical obstetrics and gynecology* 2007; 50(1):178-87.
5. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994; 34(1):67-72.
6. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. In *Seminars in reproductive medicine* 2003; 21(3):301-8.
7. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1999; 84(11):4006-11.
8. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews* 2012; 33(6):981-1030.
9. Brzozowska M, Karowicz-Bilińska A. The role of vitamin D deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders. *Ginekologia Polska* 2013; 84(6).
10. Muscogiuri G, Policola C, Prioleta A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, et al. Low levels of 25 (OH) D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS?. *Clinical nutrition* 2012; 31(4):476-80.
11. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2011; 164(5):741-9.
12. Kim JJ, Choi YM, Chae SJ, Hwang KR, Yoon SH, Kim MJ, et al. Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical and experimental reproductive medicine* 2014; 41(2):80.
13. El-Shal AS, Shalaby SM, Aly NM, Rashad NM, Abdelaziz AM. Genetic variation in the vitamin D receptor gene and vitamin D serum levels in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Molecular biology reports* 2013; 40:6063-73.
14. Kozakowski J, Kapuścińska R, Zgliczyński W. Associations of vitamin D concentration with metabolic and hormonal indices in women with polycystic ovary syndrome presenting abdominal and gynoidal type of obesity. *Ginekologia polska* 2014; 85(10):765-70..
15. Tsakova AD, Gateva AT, Kamenov ZA. 25 (OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity. *Int J Vitam Nutr Res* 2012; 82(6):399-404.
16. Muscogiuri G, Policola C, Prioleta A, Sorice G, Mezza T, Lassandro A, et al. Low levels of 25 (OH) D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS?. *Clinical nutrition* 2012; 31(4):476-80.
17. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 2012; 77(3):343-50.
18. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2011; 60(10):1475-81.
19. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and sterility* 2009; 92(4):1381-3.
20. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2010; 93(4):1208-14.
21. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction* 1995; 10(8):2107-11.
22. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation* 2010; 33:234-8.
23. Carmina E, Oberfield SE, Lobo RA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010; 203(3):201-e1.
24. Bonakdaran S, Mazloom Khorasani Z, Davachi B, Shakeri MT. Comparison of calcitriol and metformin effects on clinical and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2012; 14(8):16-24.
25. Racowsky C. The releasing action of calcium upon cyclic AMP-dependent meiotic arrest in hamster oocytes. *Journal of Experimental Zoology* 1986; 239(2):263-75.
26. Mazloom Khorasani Z, Bonakdaran S. Relation between vitamin D deficiency and metabolic disturbance in PCOS. *medical journal of mashhad university of medical sciences* 2015; 58(1):1-6.

27. Jamilyan M, Bakhshayeshy S. To study the effect of calcium plus vitamin D supplementation on nitric oxide and biomarkers of oxidative stress in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Arak Med Univ J (AMUJ)* 2016; 19(6):27-36.
28. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161(4):575-82.

The effect of vitamin D administration on the clinical and laboratory symptoms of adolescents suffering from polycystic ovary syndrome with vitamin D deficiency

Adeleh Hajizadeh¹, Majid Mirmohammadkhani², Mojgan Rahmanian^{3*}

1. Gynecologist and obstetrician, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
2. Professor, Department of Statistics, Social Factors Affecting Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.
3. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Received: Sep 27, 2023

Accepted: Dec 30, 2023

Abstract

Introduction: Since conflicting results have been reported about the relationship between the level of vitamin D in people with polycystic ovary syndrome and related metabolic disorders, the present study was performed with aim to determine the effect of vitamin D administration on the clinical and laboratory symptoms of adolescents with polycystic ovary syndrome with vitamin D deficiency.

Methods: This double-blind randomized controlled clinical trial study was performed on 50 patients with sonographic evidence of polycystic ovary syndrome with vitamin D deficiency in two control and intervention groups. The intervention group was given vitamin D and the control group was given placebo. Clinical, laboratory and sonographic symptoms before and after the intervention were compared in two groups. Data were analyzed by SPSS software (version 16), Man-Whitney U and Wilcoxon test. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The intervention improved the level of vitamin D in the case group ($P < 0.001$). There was significant difference between the case and control groups in terms of fasting insulin level ($P = 0.001$), serum testosterone level ($P < 0.001$), free testosterone level ($P = 0.042$), LH to FSH ratio ($P < 0.001$), LH level ($P < 0.001$), diastolic blood pressure ($P = 0.027$), and severity of hirsutism ($P = 0.016$). Polycystic ovary syndrome and Oligomenorrhea was more in the control group ($P < 0.01$); However, there was no significant difference between the two groups in terms of fasting blood sugar, triglycerides, HDL, systolic blood pressure, acne severity, and ovarian volume ($P > 0.05$).

Conclusion: Considering the role of vitamin D in ovum development and its relationship with the reduction and regulation of insulin, the use of this supplement is recommended to improve the clinical and laboratory symptoms of polycystic ovary syndrome and subsequently correct menstrual disorders and hyperandrogenism. Also, in this study, vitamin D consumption did not cause a significant difference in insulin resistance between the two groups after the intervention.

Keywords: Adolescents, Polycystic ovary syndrome, Vitamin D

► Please cite this article as:

Hajizadeh A, Mirmohammadkhani M, Rahmanian M. The effect of vitamin D administration on the clinical and laboratory symptoms of adolescents suffering from polycystic ovary syndrome with vitamin D deficiency. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(10):23-33. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.70923.5626

