بررسی ارتباط سطح سرمی لپتین و گرلین با میزان مقاومت به انسولین و شاخص های تن سنجی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر بهرام پورقاسم گرگری[1*]، شیوا هوجقانی[2]، دکتر سلطانعلی محبوب[3]، دکتر لعیا فرزدی[4]، مهندس عبدالرسول صفائیان[5]، مهدیه حامد بهزاد[6]

۱. دانشیار گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. کارشناس ارشد تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. استاد گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۴. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. کارشناس ارشد آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۶. کارشناس تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۲۰ **تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۹۰/۱۰/۶

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین بیماری های زنان و مقاومت انسولینی از یافته های شایع این سندرم است. لپتین و گرلین تأثیرات مهمی بر وضعیت این سندرم دارد. از آنجا که مطالعات انجام شده در این زمینه محدود و دارای نتایج متناقض است، مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی لپتین و گرلین و ارتباط آنها با مقاومت انسولینی و شاخص های تن سنجی در زنان PCOS انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد- شاهدی در سال ۱۳۸۸ در بیمارستان الزهراء شهر تبریز بر روی ۳۰ زن مبتلا به این سندرم و ۳۰ زن سالم انجام شد. نمونه گیری به صورت آسان بود. قد، وزن، دور کمر، دور باسن، قند خون، لپتین و گرلین با روش های استاندارد اندازه گیری و شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به باسن و مقاومت انسولینی محاسبه شد. میانگین لپتین، گرلین و ارتباط آنها با شاخص مقاومت انسولینی، شاخص توده بدنی و دور کمر به باسن با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سطح سرمی لپتین و مقاومت انسولین در بیماران به ترتیب ۴/۵۲±۲۱/۶۸ نانوگرم در میلی لیتر و ۰/۵۴±۳/۴۷ واحد و در گروه شاهد به ترتیب ۳/۰۰±۱۷/۹۶ نانوگرم در میلی لیتر و ۰/۳۱±۱/۸۱ واحد بود (p=۰/۰۰۱). میانگین سطح سرمی گرلین در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۰/۹۸±۲۱۰/۳۳ و ۱۴/۷۶±۲۱۶/۰۰ پیکومول در لیتر بود (p= ۰/۰۸). بین سطح سرمی لپتین با شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به باسن و مقاومت انسولینی در افراد بیمار (به ترتیب r برابر با: ۰/۸۴، ۰/۵۵ و ۰/۶۷؛ p<۰/۰۵) ارتباط معناداری مشاهده شد. در افراد سالم این ارتباط برای لپتین با شاخص توده بدنی و مقاومت انسولینی معنی دار بود (به ترتیب r برابر با: ۰/۹۳ و ۰/۷۷؛ p<۰/۰۵). بین سطح سرمی گرلین با مقاومت انسولینی و شاخص های تن سنجی در زنان بیمار و سالم ارتباط معناداری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: سطح سرمی لپتین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر از زنان سالم است، در حالی که سطح سرمی گرلین در بین دو گروه تفاوت معنی داری ندارد. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک سطح سرمی لپتین عامل تأثیرگذار بر مقاومت انسولینی است، در حالی که گرلین اثری بر مقاومت انسولینی ندارد. در این بیماران شاخص های تن سنجی بر سطح سرمی لپتین تأثیرگذار است ولی بر سطح سرمی گرلین تأثیری ندارد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، شاخص های تن سنجی، گرلین، لپتین، مقاومت انسولینی

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر بهرام پورقاسم گرگری؛ مرکز تحقیقات تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
همراه: ۰۹۱۴۳۱۶۵۲۴۷؛ **پست الکترونیک:** bahrampg@yahoo.com

مقدمه

شایع ترین علت اختلال عملکردی تخمدان، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS[1]) می باشد. PCOS جزء رایج ترین بیماری های غدد زنان در سنین باروری بوده و یکی از دلایل بسیار معمول نازایی در زنان محسوب می شود که شیوع آن در بین زنان در سنین باروری بین ۶/۵-۸ درصد گزارش شده است و در دنیا ۱ زن از هر ۱۵ زن تحت تأثیر این بیماری قرار می گیرد (۱). این سندرم برای نخستین بار در سال ۱۹۳۵ میلادی توسط اشتین[2] و لونتال[3] به صورت داشتن تخمدان های پلی کیستیک، اختلالات بالینی در سیکل قاعدگی، ناباروری، چاقی و افزایش هورمون های مردزا شناخته شده است (۲). طبق جدیدترین تعریف ارائه شده در سال ۲۰۰۳ (معیار روتردام)، سندرم تخمدان پلی کیستیک به داشتن حداقل دو معیار از سه معیار کمی مقدار خونریزی عادت ماهیانه و یا عدم وجود آن، علائم بالینی یا بیوشیمیایی افزایش هورمون های مردزا و یافته های سونوگرافیک مبنی بر داشتن تخمدان های پلی کیستیک، اطلاق می شود (۳).

علت PCOS تقریباً نامعلوم است و به نظر می رسد در اثر تداخل چندین ژن کلیدی (ژن های مسئول تولید و متابولیسم هورمون های مردزا، ژن انسولین و سیتوکروم های التهابی) با فاکتورهای محیطی ایجاد می شود (۴،۱). یکی از هورمون هایی که احتمالاً در ایجاد PCOS دخیل می باشد، لپتین است. لپتین به عنوان شاخص ذخیره انرژی بدن در تنظیم متابولیسم و اشتها نقش داشته و در برخی از فعالیت های فیزیولوژیکی نیز دخیل است (۵). گیرنده های لپتین در غدد درون ریز مختلف از جمله پانکراس و تخمدان وجود دارد، به همین علت لپتین به عنوان رابطی بین تغذیه و سیستم تولید مثل تلقی می شود (۶).

گرلین برای نخستین بار از معده موش جدا شد و اولین نقشی که برای آن شناخته شد، عملکردش به عنوان عامل داخلی محرک ترشح هورمون رشد است. یکی از نقش های بسیار مهم این هورمون، دخالت آن در کنترل دریافت غذا، تنظیم متابولیسم گلوکز و انرژی است (۷). این هورمون در عملکرد غدد نیز نقش دارد و کشف گیرنده های آن در تخمدان ها و غده پانکراس موجب پیدایش این تفکر گردید که گرلین در عملکرد تخمدانها و پانکراس نقش دارد (۸، ۹).

مطالعاتی که ارتباط لپتین، گرلین و انسولین را در انسان بررسی کرده اند، نتایج متناقضی داشته اند (۱۷-۱۰). کالوار و همکاران (۲۰۰۳) هیچ تفاوت معنی داری را بین سطح پلاسمایی لپتین در زنان مبتلا به PCOS و شاهد گزارش نکردند (۱۸)، در حالی که ارل و همکاران به این نتیجه رسیدند که مقادیر سرمی لپتین در زنان PCOS چاق بالاتر، و در افراد PCOS لاغر و گروه کنترل مشابه است در این مطالعه همبستگی معنی داری بین سطح سرمی لپتین با شاخص توده بدنی و مقاومت انسولینی گزارش شد (۱۹). در مطالعاتی دیگر نیز در رابطه با سطح سرمی لپتین با مقاومت انسولینی و شاخص های تن سنجی نتایج متفاوتی به دست آمده است (۱۱، ۱۶، ۲۰). در مطالعه اوریو و همکاران (۲۰۰۳) سطح پلاسمایی گرلین بین گروه PCOS و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت (۲۱). بر خلاف این مطالعه، واسکو و همکاران سطح سرمی گرلین زنان مبتلا به PCOS را بالاتر و میتکو و همکاران پایین تر از مقادیر این هورمون در گروه کنترل نشان دادند (۱۷، ۲۲).

از آنجایی که در سندرم تخمدان پلی کیستیک اختلالات غدد درون ریز از جمله مقاومت انسولینی از یافته های متابولیکی شایع است و با توجه به تأثیرات مهم دو هورمون لپتین و گرلین بر وضعیت و عملکرد انسولین و اینکه مطالعات محدود انجام شده دارای محدودیت هایی نظیر: محدوده سنی زیاد، تعداد نمونه کم و همگن نبودن نمونه ها از لحاظ شاخص توده بدنی بود، مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی لپتین و گرلین و ارتباط آنها با مقاومت انسولینی و شاخص های تن سنجی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. نتایج حاصل از مطالعه می تواند به شناخت بهتر تغییرات ایجاد شده در سندرم تخمدان پلی کیستیک و کنترل عوارض ناشی از آن مؤثر باشد.

[1] - Polycystic Ovary Syndrome
[2] Stein
[3] Leventhal

روش کار

این مطالعه مورد- شاهدی در سال ۱۳۸۸ در بیمارستان الزهراء شهر تبریز انجام گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعه ای مشابه و اختلاف میانگین ۵/۸۲ با توان ۸۰٪ و سطح اطمینان ۹۵٪ برای متغیر انسولین ۳۰ نفر محاسبه شد (۲۳). نمونه‌گیری به روش آسان و بدین صورت بود که در مدت زمان اجرای طرح کلیه افراد مراجعه کننده به پزشک متخصص زنان و زایمان بیمارستان الزهراء تبریز که واجد شرایط و داوطلب بودند، وارد مطالعه شدند. مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه تأیید و فرم رضایت نامه برای نمونه ها تکمیل و پس از اخذ رضایت نامه کتبی از شرکت کنندگان وارد مطالعه شدند.

سن افراد شرکت کننده در مطالعه ۲۲-۳۰ سال بود. گروه مورد را زنان متأهلی تشکیل می دادند که به علت داشتن سندرم تخمدان پلی کیستیک به بخش نازایی بیمارستان مراجعه کرده بودند و گروه شاهد متشکل از زنانی بود که دارای سیکل های منظم قاعدگی بوده و به علت مشکل دیگری به غیر از این سندرم به پزشک متخصص مراجعه کرده بودند. گروه شاهد قبلاً سابقه حاملگی خود به خود داشتند (فرد بدون استفاده از هرگونه ابزار و یا روش مقابله با نازایی، قابلیت باروری داشته و هیچ یک از علائم تخمدان پلی کیستیک را نداشت). هیچ یک از افراد دو گروه از داروهای هورمونی استفاده نمی کردند. تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک توسط پزشک متخصص زنان و زایمان و بر اساس معیار روتردام (۳) صورت گرفت. نمونه ها از لحاظ شاخص توده بدنی با همدیگر همسان سازی شدند.

معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه شامل حاملگی، کم کاری تیروئید، افزایش پرولاکتین خون، سندرم کوشینگ، هیپرپلازی غدد فوق کلیه، مصرف قرص های ضد بارداری، مصرف گلوکورتیکوئیدها، مصرف داروهای ضد دیابت و ضد چاقی و سایر داروهای هورمونی بود. تشخیص عدم ابتلاء به بیماری های فوق الذکر از طریق پرسش از بیماران و همچنین آزمایش های انجام شده در طول مطالعه تحت نظر پزشک متخصص، ارزیابی شد.

قد و وزن افراد با از روش های استاندارد و شاخص توده بدنی از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (متر) محاسبه شد. نسبت دور کمر به دور باسن، از اندازه دور کمر در نقطه میانی بین آخرین دنده و ستیغ استخوان تهیگاهی و دور باسن در دور استخوان لگن تعیین شد. گلوکز بر پایه روش آنزیماتیک و رنگ‌سنجی، اندازه‌گیری لپتین با کیت Biosource leptin EASIA به روش رنگ‌سنجی، انسولین به روش الایزا و با استفاده از کیت Monobind و گرلین با کیت ioVendorGhrelin Biosource (Unacylated Human ELISA Europe S.A.; Nivelles, Belgium) به روش اسپکتروفوتومتری اندازه گیری شدند. شاخص مقاومت انسولینی با استفاده از معیار هما (HOMA-IR[1]) و بعد از سنجش گلوکز و انسولین ناشتا، مطابق فرمول گلوکز ناشتای سرم (میلی مول در لیتر) در انسولین (میلی واحد بین المللی در لیتر) بر ۲۲/۵، محاسبه شد (۲۴).

از آزمون های آماری کولموگروف جهت تعیین نرمال بودن شاخص ها، آزمون تی تست مستقل برای مقایسه متغیرهای بین دو گروه مورد و شاهد، ضریب همبستگی پیرسون جهت تعیین همبستگی میان متغیرهای کمی دارای توزیع نرمال و ضریب همبستگی اسپیرمن جهت تعیین همبستگی میان متغیرهای کمی فاقد توزیع نرمال و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام شد.

یافته ها

در این مطالعه، ۳۰ زن مبتلا به PCOS به عنوان گروه مورد و ۳۰ زن سالم به عنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین و خطای استاندارد شاخص های تن سنجی و عمومی افراد مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. هیچ یک از شاخص های تن سنجی و عمومی مذکور اختلاف معنی دار در بین دو گروه نداشت.

[1] Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

جدول ۱- شاخص های تن سنجی و عمومی در گروه های مورد و شاهد مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل (بدون ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	گروه مورد (مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)
سن (سال)	۲۶/۰۶±۰/۸۱	۲۵/۸۳±۰/۷۳
وزن (کیلوگرم)	۶۲/۴±۱/۶۱	۶۴/۴±۱/۹۱
قد (سانتی متر)	۱۶۲ /۴ ±۱/۱۹	۱۶۰/۱ ±۱/۱۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مجذور متر)***	۲۳/۶۸±۰/۵۶	۲۵/۰۰ ±۰/۶۶
دور کمر (سانتی متر)	۸۱/۱ ±۱/۶۴	۸۱/۰۱ ±۱/۶۴
دور باسن (سانتی متر)	۱۰۱/۸ ۰±۱/۱۶	۱۰۱/۰۰ ±۱/۱۶
دور کمر به دور باسن	۰/۸۰ ±۰/۰۱	۰/۸ ۰±۰/۰۱

*نتایج به صورت میانگین و خطای معیار می باشد.

با آزمون تی تست مستقل تفاوت معنی داری بین شاخص های مورد مطالعه مشاهده نشد (p<۰/۰۵)

***شاخص توده بدنی با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) محاسبه شد.

در جدول ۲ میانگین و خطای استاندارد شاخص مقاومت انسولین، سطح سرمی لپتین و گرلین نشان داده شده است. در گروه PCOS، سطح سرمی لپتین و مقاومت انسولین بیشتر از گروه سالم بود (p= ۰/۰۰۱). تفاوت گرلین در دو گروه مورد مطالعه معنی دار نبود (p=۰/۰۸).

جدول ۲- شاخص مقاومت انسولین، سطح سرمی لپتین و گرلین در گروه های مورد و شاهد مورد مطالعه

متغیر	گروه کنترل (بدون ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	گروه مورد (مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	p
مقاومت انسولین** (میلی مول در لیتر در میلی واحد بین المللی در لیتر)	۱/۸۱±۰/۳۱	۳/۴۷±۰/۵۴	۰/۰۰۱
لپتین (نانوگرم در میلی لیتر)	۱۷/۹۶±۳/۰۰	۲۱/۶۸±۴/۵۲	۰/۰۰۱
گرلین (پیکومول در لیتر)	۲۱۶ /۰۰ ±۱۴/۷۶	۲۱۰/۳۳ ±۱۰/۹۸	۰/۰۸

* نتایج به صورت میانگین و خطای معیار می باشد.

** مقاومت انسولینی با استفاده از رابطه: گلوکز ناشتای سرم (میلی مول در لیتر) در انسولین (میلی واحد بین المللی در لیتر) بر ۲۲/۵، محاسبه شد.

در جدول ۳ و۴ ارتباط سطح سرمی لپتین و گرلین با شاخص های تن سنجی و مقاومت انسولینی به تفکیک گروههای مورد بررسی و در کل افراد مورد مطالعه نشان داده شده است. نوع ارتباط سطح سرمی لپتین و گرلین با شاخص های مورد بررسی متفاوت بود.

جدول ۳- ارتباط سطح سرمی لپتین با شاخص های مقاومت انسولینی و تن سنجی در گروه های مورد و شاهد مورد مطالعه

گروه / شاخص های تن سنجی	گروه مورد (مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	گروه کنترل (بدون ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	کل افراد
مقاومت انسولینی	۰/۶۷*	۰/۷۷*	۰/۶۹*
شاخص توده بدنی	۰/۸۴*	۰/۹۳*	۰/۸۶*
دور کمر به دور باسن	۰/۵۵*	۰/۱۰	۰/۳۳*

* آزمون همبستگی پیرسون (p<۰/۰۵)

جدول ۴- ارتباط سطح سرمی گرلین با شاخص های مقاومت انسولینی و تن سنجی در گروه های مورد و شاهد مورد مطالعه

گروه / شاخص های تن سنجی	گروه مورد (مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	گروه کنترل (بدون ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک)	کل افراد
مقاومت انسولینی	-۰/۱۲	-۰/۱۴	*-۰/۲۶
شاخص توده بدنی	- ۰/۴۰	-۰/۲۲	-۰/۱۹
دور کمر به دور باسن	-۰/۱۹	-۰/۹۲	-۰/۱۴

* آزمون همبستگی پیرسون ($p<۰/۰۵$)

بحث

شاخص های بیوشیمیایی در دو گروه مورد مطالعه نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که شاخص مقاومت انسولینی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر از زنان سالم است ($p=۰/۰۰۱$) (جدول ۲). که با نتایج مطالعه آتامر و همکاران (۱۰)، محمودی و همکاران (۲۵) و دیوگارت و همکاران (۲۶) همخوانی دارد. مطالعات تجربی حاکی از آن است که مقاومت انسولینی محیطی در زنان مبتلا به PCOS به علت نقص در فعال‌سازی گیرنده کیناز و کاهش فسفریلاسیون تیروزین در گیرنده انسولین ایجاد می‌شود (۲۷). در این مطالعه غلظت سرمی لپتین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری وجود داشت.

بر اساس مطالعه آتامر و همکاران (۲۰۰۸) و پهلیوانف و همکاران سطح سرمی لپتین در افراد مبتلا به PCOS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ($p<۰/۰۰۱$) (۱۰، ۱۱) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. در مطالعه بیدسی و همکاران (۲۹)، گلینت بورگ و همکاران (۲۰) تفاوت معنی داری در سطح سرمی لپتین بین دو گروه بیمار و کنترل مشاهده نشد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد. به نظر می رسد دلایل اصلی تفاوت های مشاهده شده ناشی از تفاوت سنی نمونه های مورد بررسی، شدت بیماری و همسان نبودن گروه های مورد مطالعه از لحاظ شاخص های تن سنجی می باشد، چرا که بین گروه های چاق و لاغر از نظر لپتین سرم تفاوت معنی داری وجود دارد (۳۰). میزان بالای لپتین ممکن است در علت شناسی PCOS نقش داشته‌باشد. این طور بیان می شود که لپتین با سرکوب نوروپپتید Y در هیپوتالاموس، باعث افزایش سطح هورمون LH شده که افزایش LH یکی از یافته های شایع در PCOS است (۳۱).

در مطالعه حاضر بین سطح سرمی گرلین در افراد سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تفاوت معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲). که با نتایج مطالعه داغستانی و همکاران (۱۳)، اوریو و همکاران (۲۱) و بیدسی و همکاران (۲۹) همخوانی دارد. برخلاف این مطالعات در مطالعه واسکو و همکاران (۲۲) سطح پلاسمایی گرلین در گروه PCOS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل سالم و در مطالعه اژگن و همکاران (۱۴) سطح پلاسمایی گرلین در گروه زنان PCOS چاق کمتر از گروه سالم نشان داده شد.

گرلین با محور هیپوتالاموس- هیپوفیزی- تخمدان مرتبط بوده و ممکن است در ترشح گنادوتروپین ها و استروئیدهای محرک غدد جنسی نقش داشته باشد (۳۲). احتمالاً مکانیسمی که منجر به ایجاد علایم مختلف بالینی و بیوشیمیایی در PCOS می شود بر غلظت گرلین تأثیر می گذارد و احتمالاً دلیل تناقض مشاهده شده در نتایج مطالعات مذکور، تفاوت در معیارهای تشخیصی PCOS و یا عدم یکنواختی زنان PCOS مورد مطالعه از نظر عواملی نظیر وضعیت تخمک گذاری، سطح هورمون های مردزا و وضعیت بالینی می باشد.

در مطالعه حاضر ارتباط مثبت معنی داری بین مقاومت انسولینی، شاخص توده بدنی و دور کمر به باسن با سطح سرمی لپتین در گروه PCOS و کل افراد مورد مطالعه مشاهده شد (فقط ارتباط دور کمر به باسن با سطح سرمی لپتین در گروه کنترل غیر معنی دار بود) (جدول۳). در انسان سطح سرمی لپتین همبستگی زیادی با درصد چربی بدن داشته و در افراد چاق سطح سرمی لپتین

افزایش و با کاهش وزن، میزان آن کاهش می یابد (۳۳). افزایش چربی بدن با مقاومت انسولینی و افزایش جبرانی انسولین خون همراه است (۳۴) که این حالت بیانگر احتمال وجود تداخل عمل انسولین و لپتین است.

نتایج مطالعه حاضر در خصوص ارتباط مقاومت انسولین و شاخص توده بدنی با سطح سرمی لپتین، با نتایج مطالعات پهلیوانف و همکاران (۱۱)، کالوار و همکاران (۱۸)، ارل و همکاران (۱۹)، و یافته های گلینت بورگ و همکاران (۲۰) مطابقت دارد. این مطالعات حاکی از آن است که وضعیت مقاومت انسولینی و شاخص توده بدنی، نقش کلیدی را در زنان مبتلا به PCOS ایفا می کند.

در مطالعه سپیلیان و همکاران انسولین ناشتا در گروه PCOS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود. آزمون های همبستگی نیز ارتباط معنی داری بین شاخص توده بدنی و سطح سرمی لپتین در هر دو گروه نشان داد (گروه PCOS : p=۰/۰۰۲ و r=۰/۵۶) (گروه کنترل: p=۰/۰۰۰۲ وr=۰/۹۳). ولی بر خلاف مطالعه ما، در این مطالعه هیچ ارتباط معنی داری بین مقاومت انسولینی و سطح سرمی لپتین در هیچ یک از گروه ها مشاهده نشد (۱۶).

در مطالعه حاضر هیچ گونه رابطه معنی داری بین سطح سرمی گرلین با شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن مشاهده نشد و تنها گرلین با مقاومت انسولینی در کل افراد مورد بررسی رابطه منفی معنی داری داشت (جدول ۴). در مطالعه میتکو و همکاران در زنان PCOS یک همبستگی معنی دار منفی بین مقادیر گرلین با شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به دور باسن مشاهده شد. در این مطالعه همبستگی مشاهده شده بین گرلین و مقاومت انسولینی بعد از لحاظ کردن شاخص توده بدنی از بین رفت (۱۷). در مطالعه اوریو و همکاران سطح پلاسمایی گرلین در گروه PCOS و گروه کنترل، تفاوت معنی داری نداشت. در هر دو گروه، یک همبستگی معکوس معنی داری بین شاخص توده بدنی و سطح پلاسمایی گرلین مشاهده شد (p<۰/۰۱)، ولی در گروه PCOS سطح سرمی گرلین با انسولین ناشتا و شاخص مقاومت انسولینی همبستگی نشان نداد (۲۱).

برخلاف نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه باربر و همکاران (۳۵) و مطالعه واسکو و همکاران (۲۲) در گروه PCOS یک همبستگی منفی معنی داری بین سطح سرمی ناشتا گرلین و شاخص مقاومت انسولینی مشاهده شد. بیان شده است که غلظت پلاسمایی گرلین با شاخص توده بدنی همبستگی دارد، به طوری که در چاقی سطح آن کاهش و با کاهش وزن سطح این هورمون افزایش می یابد (۳۶، ۳۷). عدم وجود ارتباط معنی دار سطح سرمی گرلین با شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن در مطالعه حاضر، احتمالاً به علت محدود بودن رنج شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن در افراد مورد مطالعه در قیاس با مطالعات اشاره شده می تواند باشد. اینکه گرلین در مکانیسم های تعیین کننده مقاومت انسولینی محیطی دخالت دارد یا نه هنوز کاملاً آشکار نیست زیرا تاکنون مشخص نشده که گرلین سبب تحریک یا مهار ترشح انسولین می شود (۳۹،۳۸). اما به نظر می رسد ترشح گرلین بعد از دریافت گلوکز دچار تنظیم کاهشی می شود و این حالت بیانگر یک سیستم فیدبک منفی بین دریافت انرژی، گلوکز، انسولین و گرلین می باشد (۳۵). از محدودیت های این مطالعه می توان به عدم جمع آوری اطلاعات فردی افراد مورد مطالعه به صورت کامل و عدم درجه بندی بیماران بر اساس شدت بیماری اشاره کرد. با در نظر گرفتن محدودیت های فوق، انجام مطالعات بیشتر و کاملتر در افراد مختلف چاق و غیر چاق به تفکیک درجه چاقی، شدت مقاومت انسولینی، وضعیت هورمون های مردزا و شدت بیماری توصیه می شود.

نتیجه گیری

میانگین سطح سرمی ناشتای لپتین و شاخص مقاومت انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان سالم به طور معنی داری بالاتر است، در حالی که میانگین سطح سرمی ناشتای گرلین بین دو گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد. ارتباط مثبت معنی داری بین شاخص مقاومت انسولینی و سطح سرمی لپتین در افراد مبتلا به PCOS وجود دارد. در زنان PCOS، شاخص توده بدنی و نسبت دور کمر به باسن

با سطح سرمی لپتین ارتباط مثبت معنی دار و با سطح سرمی گرلین، بدون همبستگی بود. نتایج حاصل از این تحقیق می تواند نشانگر راه های جدید مداخله ای به منظور کنترل بهتر سندرم تخمدان پلی کیستیک و عوارض ناشی از آن باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه مصوب کارشناسی ارشد علوم تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز استخراج شده است.

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم تغذیه و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریزکه حمایت مالی این پژوهش را بر عهده داشتند و همچنین از مدیریت محترم بخش نازایی بیمارستان الزهراء تبریز و کلیه کارکنان آن مرکز که نهایت همکاری را در انجام این پژوهش داشتند و از کلیه بیماران محترم که با شرکت خود در مطالعه، ما را در اجرای این تحقیق یاری نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007 Aug 25;370(9588):685-97.
2. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29 (2):181-91.
3. 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 Jan;81(1):19-25.
4. Dasgupta S**,** Reddy BM. Persent status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. J Postgrad Med 2008 Apr-Jun;54(2): 115-25.
5. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science 1995 Jul 28;269(5223):543–6.
6. Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. J Clin Invest 1997 Aug 15;100(4): 808–13.
7. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. Nature 2001 Jan 11;409(6817):194–8.
8. Garcı´MC, Lo´pez M, Alvarez CV, Casanueva F, Tena-Sempere M, Dieguez C. Role of ghrelin in reproduction. Reproduction 2007 Mar;133(3):531–40.
9. Volante M, Allia E, Gugliotta P, Funaro A, Broglio F, Deghenghi R, et al. Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. J Clin Endocrinol Metab 2002 Mar; 87(3):1300–8.
10. Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkuz Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. J Int Med Res 2008 Jan-Feb;36(1):96–105.
11. Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009 Apr;14(2):153-9.
12. Pekhlivanov B, Mitkov M, Orbtsova M, Terzieva D. [Serum levels of ghrelin and leptin in women with polycystic ovary syndrome]. [Article in Bulgarian]. Akush Ginekol (Sofiia) 2008;47(3):15-9.
13. Daghestani MH, Daghestani MH, El-Mazny A. Circulating ghrelin levels and the polycystic ovary syndrome: correlation with the clinical, hormonal and metabolic features. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Mar;155(1):65-8.
14. Ozgen IT, Aydin M, Guven A, Aliyazicıoglu Y. Characteristics of polycystic ovarian syndrome and relationship with ghrelin in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010 Oct;23(5):285-9.
15. Panidis D, Asteriadis C, Georgopoulos NA, Katsikis I, Zournatzi V, Karkanaki A, et al. Decreased active, total and altered active to total ghrelin ratio in normal weight women with the more severe form of polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 Apr;149(2):170-4.
16. Sepilian VP, Crochet JR, Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. Fertil Steril 2006 May;85(5): 1441-7.
17. Mitkov M, Pehlivanov B, Orbetzova M. Serum ghrelin level in women with polycystic ovary syndrome and its relationship with endocrine and metabolic parameters. Gynecol Endocrinol 2008 Nov;24(11):625-30.
18. Calvar CE, Intebi AD, Bengolea SV, Hermes R, Spinedi E. [Leptin in patients with polycystic ovary syndrome. Direct correlation with insulin resistance]. [Article in Spanish]. Medicina (B Aires) 2003;63(6):704-10.
19. Erel CT, Senturk LM, Kaleli S, Gezer A, Baysal B, Tasan E. Is serum leptin level regulated by thyroid functions, lipid metabolism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Gynecol Endocrinol 2003 Jun;17(3):223-9.
20. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrom V, Flyvbjerg A, et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. Eur J of Endocrinol 2006 Aug;155(2): 337–45.
21. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, et al. Circulating ghrelin concentrations in the polycyctic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2003 Feb;88(2):942–5.

22. Waśko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A, Sowiński J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. Horm Metab Res 2004 Mar;36(3):170-3.
23. Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Endocr J 2004 Oct;51(5):505-8.
24. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistanceand b cell function from fasting plasma glucose and insulin in man. Diabetologia 1985 Jul;28(7):412-9.
25. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2010 Mar;93(4): 1208-14.
26. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. Fertil Steril 2005 May;83(5):1454-60.
27. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Trends Mol Med 2006 Jul;12(7):324-32. Review.
28. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. Endocrine 2006 Aug;30 (1):45–53.
29. Bideci A, Amurdan MO, Yesilkaya E, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res 2008 Aug;34(4):578-84.
30. Takeuchiu T, Tsutsumi O. Basal leptin concentrations in women with normal and dysfunctional ovarian conditions. Int J Gynecol Obstet 2000 May;69(2):127-33.
31. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997 Jun;82(6):1687–91.
32. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. Neurosci Lett 2004 May;362(2):103–7.
33. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. Ann Intern Med 2010 Jun 19;152(2):93-100.
34. Kopelman PG. Hormones and obesity. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1994 Jun;8(3):549-75. Review.
35. Barber TH, Casanueva1 FF, Karpe F, Lage1 M, Franks S, McCarthy MI, et al. Ghrelin levels are suppressed and show a blunted response to oral glucose in women with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2008 Apr;158(4):511–6.
36. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date, Y, Mondal MS, Tanaka M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. J Clin Endocrinol Metab 2002 Jan;87(1):240–4.
37. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002 May 23;346(21):1623–30.
38. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. Diabet 2002 Jan;51(1): 124–9.
39. Egido EM, Rodriguez-Gallardo J, Silvestre RA, Marco J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. Eur J Endocrinol 2002 Feb;146(2):241–4.