

مقایسه پارامترهای متابولیک در بیماران مبتلا به سندرم

تخمدان پلی کیستیک با و بدون هیپر آندروژنمی

دکتر شکوفه بنکداران^۱، دکتر زهرا مظلوم خراسانی^{۲*}، دکتر زهره موسوی^۱

۱. دانشیار گروه غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۹/۱۰

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک، حدود ۱۰ درصد زنان سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد. با توجه به شیوع مقاومت به انسولین و به دنبال آن، افزایش میزان انسولین و نیز همراهی احتمالی مقاومت به انسولین با هیپرآندروژنمی، مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه هیپرآندروژنمی با معیارهای متابولیک کلینیکی و پاراکلینیکی در این بیماران انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در سال ۸۹-۱۳۸۸ بر روی ۵۱ زن که معیارهای سندرم تخمدان پلی کیستیک را داشتند، در بیمارستان قائم مشهد انجام شد. افراد بر اساس شاخص هیرسوتیسم، شاخص توده بدنی بیشتر و کمتر از ۲۵ و همچنین شواهد آزمایشگاهی وجود یا عدم وجود هیپرآندروژنمی تقسیم بندی شدند. سپس معیارهای متابولیک شامل قند خون ناشتا، قند دو ساعت بعد از گلوکز، سطح انسولین ناشتا، سطح مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول HOMA-IR و میزان لیپیدها در این زیر گروه ها با یکدیگر مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: بیماران با و بدون هیپرآندروژنمی، از نظر سطح پارامترهای آزمایشگاهی به استثناء سطح کلسترول HDL، تفاوت معنی داری نداشتند ($p=0/03$). ولی پس از تقسیم بندی بیماران به دو دسته افزایش وزن و وزن طبیعی، افزایش معنی داری در سطح فشار خون سیستولی ($p=0/04$)، میزان قند ناشتا ($p=0/05$)، سطح تری گلیسیرید ($p=0/01$) و کاهش معنی داری در سطح HDL ($p=0/02$) در بیماران با افزایش وزن نسبت به بیماران با وزن طبیعی وجود داشت. همچنین بیماران با درجه هیرسوتیسم بالینی، میزان قند خون ناشتای بالاتری داشتند.

نتیجه گیری: در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، وجود یا عدم وجود هیپر آندروژنمی، ارتباطی با اختلالات متابولیک این بیماران ندارد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین، هیپرآندروژنمی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهرا مظلوم خراسانی؛ مرکز تحقیقات غدد درون ریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
تلفن: ۰۳۴-۸۵۴۵۰۵۱۱؛ پست الکترونیکی: MazloumZ@mums.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ با میزان شیوع حدود ۱۰-۵٪ در جوامع مختلف، احتمالاً شایعترین بیماری اندوکراین در زنان سنین باروری می باشد (۱). این سندرم با وجود دو معیار از سه شاخص: عدم تخمک گذاری یا الیگواوولاسیون، شواهد بالینی یا آزمایشگاهی افزایش سطوح آندروژن ها و نمای تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی تشخیص داده می شود (۲). مقاومت به انسولین و افزایش سطوح انسولین ناشی از مقاومت به آن و همچنین سایر اجزای سندرم متابولیک شامل: اختلال تحمل قند، اختلالات لیپیدی و افزایش فشار خون نیز در این بیماران شایع است (۳). به نظر می رسد که هر دو گروه زنان چاق و لاغر با سندرم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین دارند (۴). اگرچه شدت متفاوتی در این مقاومت وجود دارد و شاید در این بیماران، مقاومت به انسولین اثر بیشتری نسبت به هیپراندرژنمی در بروز اختلالات متابولیک داشته باشد (۵) و یک نقش عمده در ایجاد اکثر علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک داشته باشد. برخی مطالعات نشان داده اند که وجود هیپراندرژنمی، بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک را در معرض اختلالات متابولیک قرار می دهد و بیماریانی که فقط اختلالات عادت ماهیانه و شواهد سونوگرافی سندرم تخمدان پلی کیستیک را بدون هیپراندرژنمی دارند، در معرض خطر کمتری برای اختلالات متابولیک به ویژه مقاومت به انسولین هستند (۶، ۷). در مطالعه دی سارا و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۸۹ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد، تفاوت معنی داری در اختلالات متابولیک و آنتروپومتریک بین دو گروه با آندروژن بالا و آندروژن طبیعی وجود داشت و زنان با آندروژن بالا، شاخص توده بدنی بالاتری داشتند که هم مقاومت به انسولین و هم فزونی آندروژن ممکن است شرکت در این اختلالات متابولیک و افزایش وزن این بیماران داشته باشد (۸).

در مطالعه ایزه و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۲۸ زن مبتلا به PCOS و ۲۸ زن در گروه کنترل انجام شد،

افزایش چاقی و بافت چربی زیرجلدی و آندروژن بالا، اولین تعیین کننده های ایجاد اختلال انسولین و گلوکز در بیماران با PCOS بودند (۹).

برخلاف مطالعات ذکر شده، در مطالعه وسیع تی زی مولاس و همکاران (۲۰۱۳) که به مقایسه ۱۲۲۳ زن با سندرم تخمدان پلی کیستیک و دارای سندرم متابولیک پرداخت، ارتباط آندروژن بالا در پاتوژنز مقاومت به انسولین اثبات نشد (۱۰).

با توجه به تناقضات موجود در این زمینه، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط احتمالی بین آندروژن بالا کلینیکی و پاراکلینیکی با پارامترهای متابولیک بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک و نقش دخالت افزایش وزن در آن انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۸۹-۱۳۸۸ در بیمارستان قائم مشهد انجام شد. نمونه گیری به روش آسان انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعه ایزه و همکاران که ارتباط هیپراندرژنمی و اختلالات متابولیک در ۲۸ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک را مورد ارزیابی قرار داده بودند، محاسبه شد (۹). در مطالعه حاضر ۵۱ زن که معیارهای سندرم تخمدان پلی کیستیک را داشتند، از بین بیمارانی که با شکایات شایع این سندرم به درمانگاه های غدد بیمارستان قائم (عج) مشهد به صورت سرپایی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. معیار تشخیصی این بیماران بر اساس معیارهای روتردام برای تشخیص PCOS بود و وجود دو معیار از سه معیار زیر برای تشخیص ضروری بود: ۱- عدم تخمک گذاری یا الیگواوولاسیون (یا تعداد سیکل ماهیانه کمتر از ۶ سیکل در طی ۱۲ ماه)، ۲- علائم بالینی یا بیوشیمیایی افزایش آندروژن ها شامل وجود آکنه، هیرسوتیسم، آلوپسی و یا افزایش سطوح سرمی آندروژن ها، ۳- نمای پلی کیستیک با وجود ۱۲ فولیکول یا بیشتر در هر تخمدان با قطر بین ۹-۲ میلی متر و یا افزایش حجم تخمدانی بیشتر از ۱۰ سانتی متر مکعب.

معیارهای ورود به مطالعه بدین صورت بود که تمام بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که سایر

¹ poly cystic ovarian syndrome

انجام دادند و قند بیماران، دو ساعت بعد از مصرف گلوکز نیز چک شد.

سپس بیماران با آندروژن بالا با شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۵ و کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، از یکدیگر تفکیک شدند و برای هر دو گروه نیز مقایسه معیارهای متابولیک و پاراکلینیکی انجام گرفت. تقسیم بندی دیگری نیز بر اساس وجود یا عدم وجود هیپر آندروژنمی با معیار سطح تستوسترون تام بیشتر از ۶۰ نانوگرم در دسی لیتر و دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات بیشتر از ۲۶۰۰ میکروگرم در دسی لیتر به عنوان موارد هیپر آندروژنمی انجام شد. بیماران بر اساس سطح هیرسوتیسم نیز تقسیم بندی شدند و معیارهای متابولیک در آنها با یکدیگر مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) انجام شد. جهت بررسی متغیرهای کمی بین گروه ها در صورت طبیعی بودن توزیع داده ها از آزمون آنووا و در صورت توزیع غیر طبیعی از آزمون کروسکال والیس و جهت بررسی متغیرهای کیفی در گروه ها از آزمون کای اسکور استفاده شد. همچنین جهت بررسی رابطه بین متغیرها در صورت توزیع نرمال از روش پیرسون و در صورت توزیع غیر نرمال، از آزمون اسپیرمن استفاده شد. در تمام محاسبات میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد. مطالعه حاضر در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به تصویب رسید و تمام بیماران فرم رضایت نامه اخلاقی را امضا کردند.

یافته ها

در این مطالعه ۵۱ بیمار با میانگین سنی $25/3 \pm 5/62$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات فردی بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

علل هیپر آندروژنیسم شامل هیپرپلازی آدرنال ارثی، کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی و هیپوتیروئیدی و یا تومورهای مترشحه آندروژن ها را نداشتند، وارد مطالعه می شدند.

لذا از تست های اختصاصی شامل: بررسی ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در موارد مشکوک به CAH (هیپرپلازی مادر زادی آدرنال) و در موارد تست مشکوک، از تست کوزینتروپین (ACTH) برای تأیید تشخیص، اندازه گیری سطح پرولاکتین، کورتیزول و تست های تیروئیدی استفاده شد و بیماران مبتلا به هر کدام از علل دیگر هیپر آندروژنی از مطالعه خارج شدند. پس از انتخاب بیماران، برای تمام بیماران پرسشنامه ای که شامل قد، وزن با شرایط استاندارد، اندازه گیری فشار خون، بررسی میزان اسکور هیرسوتیسم بر اساس تقسیم بندی فریمن گالوی (طبیعی: کمتر از ۴، خفیف: ۴-۹، متوسط: ۹-۱۲، شدید: بیشتر از ۱۲)، وضعیت سیکل ماهیانه و وجود یا عدم وجود ناباروری بود، تکمیل شد. بررسی آزمایشگاهی بیماران در صورت وجود سیکل ماهیانه، در فاز فولیکولار و در غیر این صورت، در روز ۶-۲ پس از مصرف پروژسترون پس از ناشتایی ۸ ساعته انجام شد. از تمام بیماران، ۵ سی سی خون وریدی جهت بررسی قند خون ناشتا، پروفایل لیپیدی، کلسیم و فسفر، سطح انسولین، تستوسترون و دی هیدرو اپی آندروستندیون سولفات (DHEAS) گرفته شد. قند با روش گلوکز اکسیداز؛ لیپید، کلسیم و فسفر با روش آنزیماتیک چک شدند. انسولین با روش ایمونورادیومتریکی با کیت ایمونوتک ساخت کمپانی بک من با دقت برون آزمون ۲/۴٪ و درون آزمون ۴/۳٪، تستوسترون با روش رادیوایمونواسی با دقت برون آزمون ۱۵٪ و درون آزمون ۱۴/۸٪ و DHEAS با روش رادیوایمونواسی با دقت برون آزمون ۱۰/۸٪ و درون آزمون ۷/۴٪ بررسی شدند. سپس تمام بیماران، تست تحمل گلوکز دو ساعته با استفاده از ۷۵ گرم گلوکز را

جدول ۱- خصوصیات فردی و آزمایشگاهی بیماران PCOS

انحراف معیار \pm میانگین	خصوصیت
۵/۶ \pm ۲۵/۳	سن (سال)
۵/۲۶ \pm ۲۶/۷	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۱۱/۴۸ \pm ۱۱۵	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۷/۳ \pm ۷۱/۴	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۱۸/۲ \pm ۸۸/۷	قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۳۷/۶ \pm ۹۹/۶	قند دو ساعت بعد از مصرف گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
۲۳/۴ \pm ۱۸/۵	انسولین (میکروواحد در لیتر)
۸/۰۷ \pm ۴۹/۷	شاخص مقاومت به انسولین
۲۸/۸ \pm ۱۶۷/۱	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)
۲۸/۸ \pm ۹۶/۴	لیپوپروتئین با دانسیته کم (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۰/۱ \pm ۴۵/۵	لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)
۱۰۸/۶ \pm ۱۲۲/۶	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۴۷/۸ \pm ۹۰/۸	تستوسترون (نانوگرم در دسی لیتر)
۱۲۴۲/۵ \pm ۲۸۰۲/۸	دهیدرواپی آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)

بیماران به دو دسته با و بدون هیپراندرورژنمی تقسیم مقایسه شد (جدول ۲).

شدند و پارامترهای آزمایشگاهی دو گروه با یکدیگر

جدول ۲- مقایسه پارامترهای بالینی و متابولیک بیماران PCOS با و بدون هیپراندرورژنمی

P	بیماران بدون هیپراندرورژنمی	بیماران هیپراندرورژنمیک	متغیر
۰/۸۴	۲۵/۱ \pm ۴/۷	۲۵/۴ \pm ۶/۲	سن (سال)
۰/۵۹	۱۰۸/۶ \pm ۱۱/۸	۱۱۰/۶ \pm ۱۱/۸	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۹۸	۷۱/۳ \pm ۶/۳	۷۱/۲ \pm ۸/۰	فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۳۱	۲۷/۵ \pm ۴/۵	۲۵/۷ \pm ۵/۶	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۶۵	۹۰/۰ \pm ۷/۳	۸۸/۰ \pm ۲۲/۱	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۱	۹۰/۰ \pm ۲۰/۰	۱۰۱/۲ \pm ۴۵/۳	قند خون دو ساعت بعد از گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۲	۱۶/۶ \pm ۲۱/۵	۲۰/۴ \pm ۲۵/۷	انسولین (میکرو واحد در لیتر)
۰/۴۲	۳/۷ \pm ۴/۸	۵/۸ \pm ۹/۵	شاخص مقاومت به انسولین
۰/۸۹	۱۶۷/۰ \pm ۲۰/۹	۱۶۶/۰ \pm ۳۲/۰	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۱	۱۰۱/۰ \pm ۲۱/۰	۹۵/۰ \pm ۲۸/۵	لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۳	۴۱/۰ \pm ۵/۷	۴۷/۰ \pm ۱۱/۱	لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۳۹	۱۶۴/۲ \pm ۴۵/۰	۱۱۵/۰ \pm ۷۴/۰	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۲	۲۲۰۷/۱ \pm ۸۳۱/۵	۳۰۸۲/۱ \pm ۱۳۱۳/۴	دهیدرواپی آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)

در مقابل $۴۱ \pm ۵/۷$ در بیماران بدون هیپراندرورژنمی، $p=۰/۰۳۶$. سپس بیماران هیپراندرورژنمی بر اساس شاخص توده بدنی، به دو دسته بیماران با افزایش وزن و بیماران با وزن طبیعی تقسیم شدند و معیارهای آزمایشگاهی این دو دسته بیمار با یکدیگر مقایسه شد (جدول ۳).

همانگونه که در جدول ۲ نشان داده شده است، تفاوت معنی داری در معیارهای آزمایشگاهی در بین این دو گروه وجود نداشت. تنها تفاوت معنی دار بین دو گروه، سطح HDL بود که بیماران با هیپراندرورژنمی، دارای مقادیر بالاتری از HDL نسبت به بیماران بدون هیپراندرورژنمی بودند ($۴۷ \pm ۱۱/۱$) در بیماران هیپراندرورژنمیک

جدول ۳- مقایسه پارامترهای بالینی و متابولیک بیماران PCOS دارای هیپر آندروژنمی با BMI<25 و BMI>25

P	بیماران هیپر آندروژنمیک		متغیر
	بیماران هیپر آندروژنمیک با BMI<25	بیماران هیپر آندروژنمیک با BMI>25	
۰/۸۰	۲۵/۷±۷/۰	۲۵/۰ ±۴/۷	سن (سال)
۰/۰۴	۱۰۷/۵±۱۱/۱	۱۱۶/۳±۱۱/۲	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۸۴	۷۱/۵±۸/۱	۷۰/۹±۸/۳	فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۰۵	۸۲/۳±۱۰/۱	۹۸/۴±۳۳/۱	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۶	۹۷/۹±۱۸/۸	۱۰۸/۲±۷۷/۲	قند خون دو ساعت بعد از گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۳	۱۸/۸±۲۴/۶	۲۳/۷±۲۸/۹	انسولین (میکروواحد در لیتر)
۰/۲۱	۴/۲±۵/۵	۸/۹±۱۴/۳	شاخص مقاومت به انسولین
۰/۳۱	۱۶۱/۰±۳۴/۰	۱۷۴/۰±۲۹/۰	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۲	۹۳/۶±۲۷/۸	۱۰۰/۴±۳۰/۶	لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۲	۵۰/۶±۱۱/۰	۴۱/۷±۹/۰	لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۱	۹۲/۰±۴۸/۶	۱۶۱/۲±۹۵/۶	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۲۹	۲۹۰۴/۲±۱۱۹۸/۴	۳۴۲۱/۷±۱۵۱۱/۹	دهیدرواپی آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)

بیماران هیپر آندروژنمی با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند (جدول ۳). برای در نظر گرفتن تفاوت های متابولیک بیماران بر اساس علائم بالینی هیپر آندروژنی، بر اساس درجه هیرسوتیسم شان به ۴ گروه تقسیم شدند و پارامترهای آزمایشگاهی در بین این چهار گروه با هم مقایسه شد که نتایج آن در جدول ۴ نشان داده شده است.

بیماران PCOS با با آندروژن بالا و شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، فشار خون سیستولی (۱۱۶/۳±۱۱/۲) در مقایسه با (۱۰۷/۵±۱۱/۱، p=۰/۰۴)، قند خون ناشتا (FBS) (۹۸/۴±۳۳) در مقایسه با (۸۲/۳±۱۰/۱، p=۰/۰۵)، تری گلیسیرید (۱۶۱/۲±۹۵/۶) در مقایسه با (۹۲±۴۸/۶ و p=۰/۰۱) و HDL (۴۱/۷±۹) در مقایسه با (۵۰/۶±۱۱، p=۰/۰۲) بالاتری نسبت به

جدول ۴- مقایسه پارامترهای بالینی و متابولیک بیماران PCOS با درجات مختلف هیرسوتیسم

P	درجه هیرسوتیسم بیماران				متغیر
	بیشتر از ۱۲	۸-۱۲	۴-۸	کمتر از ۴	
۰/۸۳	۲۳/۸±۴/۷	۲۵/۷±۳/۰	۲۵/۵±۷/۵	۲۶/۸±۲/۳	سن (سال)
۰/۹۶	۱۱۰/۰±۱۰/۰	۱۱۰/۰±۱۲/۴	۱۱۰/۹±۱۱/۷	۱۰۸/۱±۱۳/۰	فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)
۰/۹۴	۷۲/۸±۴/۸	۷۰/۷±۸/۲	۷۱/۴±۷/۹	۷۲/۰±۸/۳	فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۶۰	۲۷/۵±۷/۸	۲۷/۲±۵/۰	۲۵/۱±۴/۸	۲۵/۶±۳/۹	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۴	۱۰۴/۷±۴۰/۱	۹۱/۷±۹/۱	۸۴/۶±۸/۴	۸۰/۲±۱۱/۳	قند ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۲۲	۱۲۶/۱±۸۵/۴	۹۴/۵±۲۳/۵	۱۰۰/۴±۱۸/۷	۸۴/۰±۲۵/۰	قند دو ساعت بعد از گلوکز (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱۷	۳۳/۷±۳۷/۰	۲۳/۴±۲۴/۲	۱۲/۷±۲۰/۳	۱۱/۱±۶/۹	انسولین (میکرو واحد در لیتر)
۰/۰۷	۱۱/۶±۱۷/۱	۵/۷±۵/۴	۲/۵±۳/۶	۴/۲±۵/۰	شاخص مقاومت به انسولین
۰/۵۳	۱۱۱/۲±۱۹/۶	۹۳/۳±۲۵/۶	۹۸/۰±۲۹/۳	۹۵/۰±۲۴/۵	لیپوپروتئین با دانسیته پایین (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۵۸	۴۶/۸±۸/۱	۴۳/۷±۸/۷	۴۷/۳±۱۲/۷	۴۱/۴±۳/۹	لیپوپروتئین با دانسیته بالا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۱۶	۱۲۴/۰±۲۵/۰	۱۷۵/۰±۱۷۴/۷	۹۷/۱±۵۳/۳	۷۴/۷±۱۳/۴	تری گلیسیرید (میلی گرم در دسی لیتر)

داری داشتند و در سایر معیارهای آزمایشگاهی، تفاوت معنی دار نبود (۴۰/۱) ± ۱۰۴/۷ در مقایسه با ۱۱/۳ ± ۸۰/۲، p=۰/۰۴). میزان مقاومت به انسولین در شدت

بیماران PCOS با درجه هیرسوتیسم شدید (اسکور هیرسوتیسم بیشتر از ۱۲)، فقط از نظر میزان قند خون ناشتا با بیماران با درجه کمتر هیرسوتیسم تفاوت معنی

های بالاتر هیرسوتیسم افزایش داشت و اگرچه تفاوت بین چهار گروه معنی دار نبود، ولی این تفاوت بین اسکور ۴ تا ۸ و اسکور بالاتر از ۱۲، کاملاً معنی دار گزارش شد ($2/5 \pm 3/6$ در مقایسه با $11/6 \pm 17/1$)، ($p=0/07$).

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات احتمالی هیپراندرروژنی بر پارامترهای متابولیک در زنان PCOS انجام شد. گیرنده های انسولین مانند گیرنده های فاکتور رشد شبه انسولین در تخمدان ها وجود دارد و اثر سینرژیکی از انسولین بر ترشح آندروژن های وابسته به LH در سلول های استرومال و تکال تخمدانی توسط گیرنده های فوق الذکر در مطالعات *invitro* مشاهده شده است (۱۱). بر اساس برخی مطالعات انسانی نیز به نظر می رسد که هیپراندرروژنی با مقاومت به انسولین در بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک مرتبط باشد (۱۲، ۱۳). حتی برخی مطالعات نشان داده اند که درمان با داروهای کاهنده مقاومت به انسولین نظیر متفورمین، می تواند باعث کاهش سطح آندروژن ها در این بیماران شود (۱۴). در مطالعه حاضر میزان پارامترهای متابولیک شامل قند خون ناشتا، قند دو ساعت بعد از دریافت گلوکز، سطح انسولین، میزان مقاومت به انسولین و همچنین سطوح تری گلیسرید در بیماران با افزایش سطوح آندروژن ها نسبت به بیماران با سطح آندروژن های طبیعی تفاوتی نداشت که این نتیجه با برخی مطالعات در دسترس همخوانی نداشت (۱۲، ۱۳). به عنوان مثال مطالعه موگتی و همکاران (۲۰۱۳) و محرابیان و همکاران (۲۰۱۱) که بر روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد، نشان داد که وجود هیپراندرروژنی، بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک را در معرض اختلالات متابولیک قرار می دهد و بیماریانی که تنها اختلالات عادت ماهیانه و شواهد سونوگرافی سندرم تخمدان پلی کیستیک را بدون هیپراندرروژنی دارند، در معرض خطر کمتری برای اختلالات متابولیک به ویژه مقاومت به انسولین هستند (۶، ۷).

همچنین در مطالعه مشابه دی سارا و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۸۹ زن قفقازی با PCOS انجام شد، تفاوت معنی داری در اختلالات متابولیک و آنتروپومتریک بین دو گروه با آندروژن بالا و آندروژن طبیعی وجود داشت و زنان هیپراندرروژنمیک، شاخص توده بدنی بالاتری داشتند (۳۹٪ در مقابل ۲۴٪) که احتمالاً هم مقاومت به انسولین و هم هیپراندرروژنی ممکن است هر دو دخالتی در این اختلال متابولیکی داشته باشد (۸).

در مطالعه ایزه و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۲۸ زن با PCOS و ۲۸ زن در گروه کنترل انجام شد، افزایش چاقی و بافت چربی زیرجلدی و هیپراندرروژنی، اولین تعیین کننده های ایجاد اختلال انسولین و گلوکز در بیماران با PCOS بودند (۹) که با مطالعه حاضر همخوانی نداشت.

برخلاف مطالعات ذکر شده، در مطالعه وسیع تی زی مولاس و همکاران (۲۰۱۳) که به مقایسه ۱۲۲۳ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و یا دارای سندرم متابولیک پرداخت، ارتباط هیپراندرروژنی در پاتوژنز مقاومت به انسولین اثبات نشد (۱۰) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت و ارتباط هیپرانسولینمی با هیپراندرروژنی اثبات نشد.

همچنین در مطالعه حاضر سطح HDL کلسترول در بیماریانی که سطوح آندروژن بالاتری داشتند، بالاتر بود که این نیز متفاوت از سایر مطالعات بود. اگرچه با آنالیز آماری پس از حذف دخالت وزن، این تفاوت دیگر مشاهده نشد و به نظر می رسد این تفاوت ناشی از اثر مداخله گر وزن در این بیماران باشد.

شاید علت تفاوت در مطالعه حاضر با سایر مطالعات در زمینه عدم تفاوت متابولیک در بین بیماران با و بدون هیپراندرروژنی، ناشی از تفاوت های نژادی و ژنتیک در جمعیت بیماران مطالعه حاضر باشد. به نظر می رسد وجود فولیستاتین، نقش مهمی در ایجاد علائم هیپراندرروژنی و تظاهرات متابولیک بیماران PCOS دارد. فولیستاتین، یک پروتئین باند شونده برای اکتیوین است. نقش اکتیوین، مهار تولید آندروژن ها توسط سلول های تکای تخمدانی و همچنین افزایش تحریک FSH از هیپوفیز و تحریک ترشح انسولین و کاهش مقاومت به

گرفت که پاسخ دهی واحد پیلوسباسه (غدد مو و عرق) به آندروژن ها می تواند تحت تأثیر کاهش حساسیت به انسولین قرار گیرد و احتمالاً مقاومت به انسولین و افزایش سطح انسولین جبرانی می تواند نقشی در تحریک رشد فولیکول همزمان با افزایش آندروژن ها داشته باشد (۱۸). حتی برخی مطالعات گزارش کرده اند که حتی بیماران با هیرسوتیسم ایدیوپاتیک نیز افزایش شیوع اختلالات قند و افزایش مقاومت به انسولین را دارند و خطر ایجاد دیابت در آنها بیشتر است (۱۹).

از محدودیت های مطالعه حاضر می توان به تعداد کم نمونه ها و نیز عدم استفاده از روش محاسبه مقاومت به انسولین توسط روش کلامپ هیپرانسولینمیک یوگلیسیمیک که دقیق ترین روش بررسی مقاومت به انسولین است، اشاره کرد.

با استفاده از نتایج این مطالعه می توان نتیجه گرفت که بیماران PCOS با افزایش وزن و با هیرسوتیسم بالینی با اسکور بالا، حتماً باید از نظر وجود اختلالات متابولیک همزمان بررسی شده و این آزمایشات با توالی در آنها تکرار شود.

نتیجه گیری

در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، وجود یا عدم وجود هیپر آندروژنمی، ارتباطی با اختلالات متابولیک این بیماران ندارد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از تمام اساتید بخش اندوکراین دانشگاه علوم پزشکی که در جمع آوری بیماران ما را یاری نمودند و از پرسنل آزمایشگاه بیمارستان قائم، تشکر و قدردانی می شود.

انسولین است. لذا در موارد افزایش سطح فولیستاتین در برخی نژادها، شاید بیماران بیشتر دچار افزایش ترشح آندروژن ها و همچنین کاهش ترشح انسولین و مستعد ایجاد دیابت شوند (۱۵) که اینها در برخی نژادها، جزء علائم عمده ای از PCOS به شمار می رود. با توجه به مطالعات مختلفی که نقش افزایش وزن را در ایجاد عوارض متابولیک در بیماران PCOS نشان داده اند، مطالعه حاضر با هدف مقایسه معیارهای متابولیک در دو دسته بیماران هیپرآندروژنمیک با و بدون افزایش وزن انجام شد. نتایج حاصل از این آنالیز، مؤید افزایش عوامل خطر متابولیک شامل افزایش فشار خون سیستولی، افزایش سطح تری گلیسیرید و قند خون ناشتا و همچنین کاهش سطح HDL در بین بیماران هیپرآندروژنمیک با افزایش وزن بود که تمام این موارد، از عوامل شناخته شده ایجاد سندرم متابولیک به شمار می روند. با توجه به این موارد، به نظر می رسد اثرات افزایش وزن در ایجاد اختلالات متابولیک در بیماران PCOS، ارجح بر هیپرآندروژنمی به تنهایی باشد که با نتایج سایر مطالعات انجام شده در این زمینه همخوانی دارد (۱۶، ۱۷).

در برخی مطالعات اشاره شده بود که وجود بالینی هیرسوتیسم در بیماران می تواند نشانگر اختلالات متابولیک در آنان باشد. لذا در مطالعه حاضر بیماران بر اساس اسکور هیرسوتیسم تقسیم بندی شده و معیارهای آزمایشگاهی بین آنها مقایسه شد. نتایج این مقایسه، مؤید افزایش معنی دار در سطح قند خون ناشتا در بیماران با هیرسوتیسم اسکور بالاتر بود. در مطالعه حاضر میزان مقاومت به انسولین نیز با افزایش شدت هیرسوتیسم افزایش می یافت، اگرچه این تفاوت در بین ۴ گروه معنی دار نبود، ولی این تفاوت در دو سر طیف معنی دار بود. با توجه به این مسئله شاید بتوان نتیجه

منابع

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Sep;83(9):3078-82.
2. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):4006-11.

3. Amato MC, Galluzzo A, Merlino S, Mattina A, Richiusa P, Criscimanna A, et al. Lower insulin sensitivity differentiates hirsute from non-hirsute Sicilian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006 Dec;155(6):859-65..
4. van Dam EW, Roelfsema F, Veldhuis JD, Hogendoorn S, Westenberg J, Helmerhorst FM, et al. Retention of estradiol negative feedback relationship to LH predicts ovulation in response to caloric restriction and weight loss in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 Apr;286(4):E615-20.
5. Cenk Sayin N, Gucer F, Balkanli-Kaplan P, Ali Yuces M, Yardim T. Insulin resistance and lipid profile in women with polycystic appearing ovaries: implications with regard to polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2003 Oct;17(5):387-96.
6. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Apr;98(4):E628-37.
7. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci* 2011 Jun;16(6):763-9.
8. Di Sarra D, Tosi F, Bonin C, Fiers T, Kaufman JM, Signori C, et al. Metabolic inflexibility is a feature of women with polycystic ovary syndrome and is associated with both insulin resistance and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Jun;98(6):2581-8.
9. Ezeh U, Pall M, Mathur R, Dey D, Berman D, Chen IY, et al. Effects of endogenous androgens and abdominal fat distribution on the interrelationship between insulin and non-insulin-mediated glucose uptake in females. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Apr;98(4):1541-8..
10. Tziomalos K, Katsikis I, Papadakis E, Kandaraki EA, Macut D, Panidis D. Comparison of markers of insulin resistance and circulating androgens between women with polycystic ovary syndrome and women with metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2013 Mar;28(3):785-93.
11. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994 Oct;84(4):613-21.
12. Pugeat M, Ducluzeau PH, Mallion-Donadieu M. Association of insulin resistance with hyperandrogenia in women. *Horm Res* 2000;54(5-6):322-6.
13. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006 Jun;154(6):763-75.
14. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs* 1999;58 Suppl 1:41-6; discussion 75-82.
15. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1999 Jul 20;96(15):8573-8.
16. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, M WB, 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.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998 Jun 25;338(26):1876-80..
18. Itami S, K Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells urata S, Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 Jul 26;212(3):988-94.
19. Unluhizarci K, Karababa Y, Bayram F, Kelestimur F. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Jun;89(6):2741-4.

