

Correlation between Estradiol Levels and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

ARTICLE INFO

Article Type

Descriptive Study

Authors

Khosromehr M.* MD,
Alirezai M.¹ MD

How to cite this article

Khosromehr M, Alirezai M. Correlation between Estradiol Levels and Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2019;3(4):149-154.

ABSTRACT

Aims Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) causes metabolic disorders and endocrine disruptions in the body. Serum levels of some hormones in this disease are abnormal, including increased levels of estradiol in the blood. On the other hand, women with PCOS have insulin resistance. The aim of this study was to evaluate the correlation between estradiol and insulin levels in PCOS patients referred to Sarem Hospital.

Instrument & Methods This descriptive cross-sectional study was performed on 567 patients with PCOS referring to the infertility clinic of Sarem Hospital. Demographic and disease information was collected through a questionnaire and the results were analyzed by SPSS 22 software.

Findings There was a significant correlation between BMI and fasting ($p=0.0001$) and 2hpp ($p=0.001$) insulin. Also a weak and inverse correlation was observed between fasting insulin and prolactin levels ($p=0.005$). There was a weak correlation between fasting ($p=0.004$) and 2hpp ($p=0.0001$) insulin levels and menstrual cycle. There was no statistically significant correlation between serum estradiol levels and fasting and 2hpp insulin ($p>0.05$).

Conclusion There is no correlation between blood estradiol levels and insulin resistance and increased fasting and 2hpp blood insulin levels in patients with PCOS that lead to insulin resistance in these individuals cannot be used alone as a criterion of PCOS.

Keywords Polycystic Ovary Syndrome; Insulin Resistance; Estradiol

*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
¹Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
m_khosromehr@yahoo.com

Article History

Received: February 24, 2019
Accepted: July 25, 2019
ePublished: October 15, 2019

CITATION LINKS

[1] Evaluation of serum prolactin levels in patients with ... [2] Polycystic ovary ... [3] Polycystic ovary syndrome: Important underrecognised ... [4] Lifecycle of polycystic ovary syndrome ... [5] Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ... [6] Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an ... [7] New diagnosis of polycystic ovary ... [8] Polycystic ovary syndrome: Insight into pathogenesis and a ... [9] Effect of Vitex agnus-castus fruits hydroalcoholic ... [10] Current perspectives in polycystic ovary ... [11] An algorithm for treatment of infertile women ... [12] Polycystic Ovary ... [13] Effect of licorice root hydroalcoholic extract ... [14] american association of clinical endocrinologists, American ... [15] The effect of green tea extract on reproductive ... [16] Contemporary and traditional perspectives of ... [17] International evidence-based guideline for the ... [18] The diagnosis of polycystic ovary ... [19] Effects of chamomile extract on biochemical and clinical ... [20] The effect of different intensities of aerobic ... [21] The impact of ethnicity on the presentation ... [22] Racial influence on the polycystic ovary syndrome ... [23] Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison ... [24] Circulating prolactin associates with diabetes ... [25] Polycystic ovarian disease in the females 15-45 years ... [26] Reproductive ... [27] Review of Clinical Manifestations and Long ... [28] Effect of estrogen replacement therapy ... [29] Relationship between insulin and ... [30] Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance ... [31] Study of insulin resistance in subclinical ... [32] Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the ... [33] Alteration of insulin sensitivity by sex hormones ...

همبستگی میزان استرادیول و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک

مریم خسرومهر* MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

منصوره علیرضایی MD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

چکیده

اهداف: سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) سبب اختلال های متابولیک و غدد درون ریز در بدن می شود. سطح سرمی برخی از هورمون ها در این بیماری غیرطبیعی است که از آن جمله می توان به افزایش سطح استرادیول در خون اشاره کرد. از طرفی، زنان مبتلا به PCOS دارای مقاومت به انسولین هستند. لذا این پژوهش با هدف بررسی همبستگی بین سطح هورمون استرادیول و انسولین در بیماران مبتلا به PCOS مراجعه کننده به بیمارستان فوق تخصصی صرم انجام شد. **ابزار و روش ها:** این پژوهش به روش توصیفی- مقطعی در سال ۱۳۹۷ روی ۵۶۷ نفر از بیماران مبتلا به PCOS مراجعه کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان صرم انجام شد. اطلاعات دموگرافیک و نیز اطلاعات مربوط به بیماری از طریق پرسش نامه گردآوری و بررسی شد و نتایج از طریق نرم افزار SPSS 22 آنالیز شدند. **یافته ها:** بین میزان BMI و افزایش انسولین ناشتا ($p=0/0001$) و دوساعته ($p=0/001$) همبستگی معنی داری وجود داشت. بین میزان انسولین ناشتا با میزان پرولاکتین خون نیز همبستگی ضعیف و معکوسی دیده شد ($p=0/005$). همچنین بین افزایش سطح انسولین ناشتا ($p=0/004$) و دوساعته ($p=0/0001$) و سیکل قاعدگی همبستگی ضعیفی وجود داشت. همبستگی بین میزان سطح استرادیول خون و انسولین ناشتا و انسولین دوساعته از نظر آماری معنی دار نبود ($p>0/05$). **نتیجه گیری:** بین سطح استرادیول خون و میزان مقاومت به انسولین همبستگی وجود ندارد و افزایش سطح انسولین ناشتا و دوساعته خون در بیماران مبتلا به PCOS که منجر به مقاومت به انسولین در این افراد شده، نمی تواند به تنهایی به عنوان معیاری برای تشخیص PCOS به کار برده شود.

کلیدواژه ها: سندروم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین، استرادیول

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۰۳

*نویسنده مسئول: m_khosromehr@yahoo.com

مقدمه

سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) جزء اختلال های شایع غدد درون ریز بدن، میان زنان در سنین باروری است که حدود ۱۰ تا ۱۵٪ زنان به آن مبتلا هستند. در بعضی منابع شیوع آن تا حدود ۳۳٪ در سنین باروری گزارش شده است و می تواند سبب ناباروری در زنان شود [1]. در واقع تخمدان پلی کیستیک یک عارضه چندعاملی با علل ناهمگن و ژنتیکی پیچیده است که سبب اختلال های متابولیک و غدد درون ریز در بدن می شود و تشخیص این سندروم را دچار مشکل می کند. به منظور تشخیص بهتر این علائم در سال ۲۰۰۳، انجمن اروپایی تولید مثل انسانی و جنین شناسی (ESHRE) و جامعه پزشکی تولید مثل آمریکا (ASRM)، طی یک گایدلاین تحت عنوان "معیارهای روتردام" پیشنهاد دادند که اگر فردی دو مورد از سه موردی که در ادامه توضیح داده شده است را داشته باشد دارای سندروم PCOS خواهد بود [2-7]:

۱) **علائم بالینی یا بیوشیمیایی هایپرآندروژنمی:** وجود اختلال در ترشح غدد درون ریز که شامل نقص در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، عملکرد تخمدان و عملکرد آدرنال است. این عارضه سبب اختلالات متابولیک زیادی از جمله دیس لیپیدمی و کبد چرب می شود [8]. از طرفی همراه با ایجاد اختلالات متابولیک و چاقی شکمی سبب نوسانات در سوخت و ساز بدن شده که در نهایت منجر به التهابات مزمن و اختلالات قلبی و عروقی می شود [3]. اختلال در تعادل هورمونی یکی دیگر از علائم است. در PCOS سطح سرمی

برخی از هورمون ها غیرطبیعی است که می توان به افزایش نسبت LH (هورمون مولد جسم زرد) به FSH (هورمون محرک فولیکول) و تستوسترون آزاد و توتال تستوسترون اشاره کرد. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز شدیداً به هورمون های استروئیدی تخمدان حساس است. به طور کلی پروژسترون باعث مهار ترشح LH از طریق کاهش ترشح GnRh (هورمون آزادکننده گنادوتروپین ها) می شود، ولی در PCOS به علت عدم ترشح پروژسترون این نقش کم رنگ است. استرادیول، از یک سو باعث کاهش فعالیت هیپوتالاموس و از سوی دیگر باعث کاهش حساسیت هیپوفیز در مقابل GnRh می شود که این اثر وابسته به مقدار استرادیول است. اگر مقدار استرادیول افزایش یابد، اثر فیدبک مثبت روی LH دارد که در بیماران PCOS این اثر مشاهده می شود. ترشحات غیرطبیعی گنادوتروپین های LH و FSH، با افزایش ترشح استروئیدهای تخمدان و همچنین مقاومت به انسولین همراه است [9] که البته در ارزیابی های آزمایشگاهی برای تشخیص PCOS بررسی سطح LH و FSH به علت هزینه بالا و عدم اختصاصی بودن تست، معمولاً توصیه نمی شود، بلکه دقت روی میزان انسولین و آندروژن و تست های تیروئیدی ($TSH>2/5mIU$) پیشنهاد می شود [10, 11]. بالا بودن سطح انسولین خون سبب افزایش ذخیره سازی چربی شده و سبب بالا رفتن کلسترول و تری گلیسرید می شود. از طرفی با تحریک مستقیم بافت تخمدان سبب افزایش فعالیت آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز می شود که با افزایش سطح کورتیزول سبب افزایش هورمون ACTH (هورمون آدرنوکورتیکوتروپین) می شود. به دنبال این افزایش، تولید آندروژن آدرنال افزایش می یابد که این هایپرآندروژنیسم از اصلی ترین علایم PCOS محسوب می شود. بنابراین مقاومت به انسولین اولین گام در تولید آندروژن غیرطبیعی در تخمدان محسوب می شود [2, 12, 13].

۲) **عدم تخم گذاری و اختلال در چرخه قاعدگی:** معمولاً اختلال در تخم گذاری در حدود ۷۰٪ در زنان مبتلا به PCOS دیده می شود [10]. همان طور که در بالا اشاره شد، افزایش انسولین سبب افزایش آندروژن شده و افزایش آندروژن روی هیپوتالاموس مغز اثر تحریکی دارد و سبب افزایش در ترشح LH می شود و از طرفی همین افزایش سطح LH در خون به نوبه خود سبب افزایش ترشح آندروژن می شود و این چرخه خودبه خود ادامه پیدا می کند. از سوی دیگر در زنان مبتلا به PCOS میزان FSH پایین بوده که سبب کاهش ظرفیت سلول های فولیکولی برای تبدیل آندروژن به استرادیول می شود و سبب برهم ریختن تعادل چرخه هورمونی می شود [2, 7, 12, 14].

۳) **تشخیص سونوگرافیک تخمدان پلی کیستیک:** در این تعریف آمده است که اگر در سونوگرافی تخمدان هایی با تعداد فولیکول های بیشتر از ۱۲ عدد و با سایز بیشتر از ۲/۹ میلی متر وجود داشته باشد جزء سندروم تخمدان پلی کیستیک محسوب می شود [2, 5, 15]. البته سطح هورمون ضد مولرین (AMH) که به طور مستقل با مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک و نیز پروفاایل ژنتیکی آن همبستگی دارد، به عنوان یک پارامتر برای جایگزینی ارزیابی اولتراسونوگرافی پیشنهاد شد که باز هم بررسی های بیشتر نشان داد که این عامل هم به تنهایی نمی تواند جزء معیارهای اصلی تشخیص قرار گیرد [16]. معیار سونوگرافی در گایدلاین ۲۰۱۸ حذف شده است و طبق دستورالعمل، اگر فردی هر دو معیار اختلال در قاعدگی و تشخیص کلینیکی هایپرآندروژنیسم را داشته باشد، انجام سونوگرافی برای تشخیص توصیه نمی شود [17].

البته یک راه تشخیصی دیگر نیز پیشنهاد شده است که بررسی مورفولوژیک PCOS محسوب می شود. در این روش حجم استرومای

نیست. مقاومت به انسولین به‌عنوان یک ویژگی کلیدی شناخته‌شده در تشخیص سندروم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند یکی از معیارهای اصلی محسوب شود^[17].

بررسی پروتکل‌های مختلف نشان می‌دهد آنچه که معیار تشخیص واقع می‌شود، اختلالات قاعدگی، شواهد سونوگرافیک و افزایش سطح آندروژن است که منجر به طیف وسیعی از عوارض و شواهد بالینی از مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیک، هیپرسوتیسم و آکنه بوده و نمی‌تواند شامل یک سری علائم به‌طور مثال افزایش ناگهانی استرادیول خون باشد. وجود علل و علائم بالینی متعدد در افراد مبتلا به PCOS و ناهمگونی و تفاوت در میزان بروز این عوارض با درجات مختلف در افراد، ویژگی‌های فنوتیپی متفاوت در بررسی‌های بیوشیمیایی و هورمونی و همچنین اختلاف در عملکرد و حساسیت گیرنده‌های هورمونی هنگام اختلالات در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، سبب شده که معیارهای کنونی برای تشخیص PCOS کافی نباشد. اگرچه طبقه‌بندی‌های فرعی متعددی براساس بروز علائم بالینی و پاراکلینیکی ارایه شده است، اما باز هم محققان بر سر تعریف واحد و جامعی برای PCOS و طبقه‌بندی براساس معیارهایی که همه علائم و نشانه‌های بیماری را در برگیرد، به توافق نرسیده‌اند. آنچه مسلم است بعضی از علائم بالینی و پاراکلینیکی مانند اختلالات متابولیک و افزایش مقاومت به انسولین به‌صورت مشترک در حدود ۶۰٪ افراد مبتلا به PCOS مشاهده شده است^[20]. بنابراین مقاومت به انسولین می‌تواند در بررسی‌های مربوط به معیارهای تشخیصی PCOS مورد استفاده قرار گیرد. از طرفی همان طور که در بالا اشاره شد، افزایش سطح استرادیول در خون تقریباً در اکثر بیمارانی که مبتلا به این عارضه هستند وجود دارد که با توجه به اثر مهم بیوفیدبکی این هورمون روی چرخه هیپوتالاموس-هیپوفیز، این هورمون هم می‌تواند به‌عنوان یکی از معیارهای تشخیص بررسی شود.

لذا با توجه به این که مقاومت به انسولین یکی از علائم بالینی شایع این سندروم است، این پژوهش با هدف بررسی همبستگی بین سطح هورمون استرادیول و انسولین در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان فوق‌تخصصی صارم انجام شد.

ابزار و روش‌ها

این پژوهش به روش توصیفی-مقطعی در سال ۱۳۹۷ روی کلیه بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان فوق‌تخصصی صارم به تعداد ۵۷ نفر انجام شد. این بیماران با علت ناباروری به کلینیک نازایی مراجعه نموده و ابتلای آنها به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک طبق معیارهای روتردام و علائم بالینی نظیر اختلالات قاعدگی، هیپرسوتیسم، آکنه، افزایش سطح انسولین ناشتا و دوساعته و هورمون‌های استرادیول، LH و FSH و مخصوصاً بررسی سونوگرافیک به اثبات رسیده و توسط متخصص زنان مورد تایید قرار گرفته بود. برای ورود به مطالعه محدودیت سنی وجود نداشت. بیماران با عوامل دیگر ناباروری مانند عامل مردانه یا فاکتور لوله‌ای از مطالعه خارج شدند. همچنین تنها بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که صرفاً فاکتور تخمدانی علت ناباروری آنها باشد.

اطلاعات دموگرافیک بیماران از طریق پرسش‌نامه گردآوری شد و متغیرهایی از جمله سن، نمای سونوگرافی، شاخص توده بدنی (BMI)، هیپراندرژیسم، الگوی قاعدگی، وجود هیپرسوتیسم، میزان سرمی استرادیول، انسولین ناشتا و دوساعته (2hpp)، TSH، AMH، پرولاکتین، LH و FSH در فرم جمع‌آوری داده‌ها ثبت

تخمدان نسبت به سطح ارزیابی می‌شود (نسبت S/A). این نسبت می‌تواند زنان یا بدون PCOS را تشخیص دهد و با سطح آندروژن نیز در ارتباط است، اما به‌طور منظم تاکنون مورد استفاده قرار نگرفته است^[16]. علائم PCOS ممکن است در هر سنی بروز کند؛ در دوران کودکی به‌صورت بلوغ زودرس، سال‌های نوجوانی به شکل هیپرسوتیسم و اختلالات قاعدگی و خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک^[18]، در اوایل بزرگسالی و سنین باروری به‌صورت ناباروری و عدم تحمل گلوکز و در سنین میانسالی و کهنسالی به شکل دیابت و بیماری‌های قلب و عروق خود را نشان می‌دهد^[19]. تخمین زده شده است در زنانی که دچار این سندروم هستند خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی حدود ۷ برابر نسبت به سایر زنان بیشتر است^[12]. یکی از دلایلی که اهمیت این سندروم را بالا برده است این است که علائم بالینی و شدت و ضعف آن در هر بیماری متفاوت بوده و هنوز ناشناخته‌های زیادی در مورد علل ایجاد این بیماری و عوارض آن وجود دارد^[13]. در یک طبقه‌بندی دیگر ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی PCOS را به دو گروه "ویژگی‌های تولید مثلی (اختلال‌ها یا عدم تخم‌گذاری، قاعدگی‌های غیرمعمول یا نامنظم)" و "ویژگی‌های هورمونی (افزایش آندروژن، علائم پرمویی و آکنه و غیره)" تقسیم‌بندی می‌کنند (جدول ۱)^[8].

جدول ۱) معیارها و علائم تشخیص PCOS در بزرگسالان

فنوتیپ ۱- (PCOS کلاسیک)
- شواهد بیوشیمیایی یا بالینی افزایش آندروژن
- شواهد بالینی اختلالات یا عدم تخم‌گذاری
- شواهد سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک
فنوتیپ ۲- (معیارهای ضروری موسسه ملی بهداشت)
- شواهد بیوشیمیایی یا بالینی افزایش آندروژن
- شواهد بالینی اختلالات یا عدم تخم‌گذاری
فنوتیپ ۳- (تخم‌گذاری در PCOS)
- شواهد بیوشیمیایی یا بالینی افزایش آندروژن
- شواهد سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک
فنوتیپ ۴- (PCOS با عدم افزایش آندروژن)
- شواهد بالینی اختلالات یا عدم تخم‌گذاری
- شواهد سونوگرافیک تخمدان پلی‌کیستیک

جدیدترین دستورالعمل بین‌المللی که در سال ۲۰۱۸ پس از ارزیابی شواهد موجود و گایدلاین‌های قبلی مطرح شده، معیارهای جدیدی را برای ارزیابی و مدیریت سندروم تخمدان پلی‌کیستیک ارایه نموده است. این معیارها شامل ۱) سیکل‌های نامنظم و اختلال در تخم‌گذاری، ۲) تشخیص بیوشیمیایی هاپیرآندروژنیسم، ۳) تشخیص کلینیکی هاپیرآندروژنیسم، ۴) بررسی مورفولوژیک تخمدان پلی‌کیستیک از طریق سونوگرافی، ۵) بررسی سطح هورمون آنتی‌مولرین (AMH)، ۶) تنوع قومیتی، ۷) مرحله یائسگی، ۸) بیماری‌های قلبی-عروقی، ۹) دیابت حاملگی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع دو، ۱۰) آپنه انسدادی در خواب (OSA) و ۱۱) سرطان آندومتر می‌شوند.

به‌طور خلاصه می‌توان گفت بررسی افزایش سطح آندروژن خون از لحاظ بررسی‌های بیوشیمیایی یا از لحاظ علائم بالینی برای تشخیص ضروری است. نامنظم‌بودن سیکل‌های قاعدگی و اختلال در تخم‌گذاری یکی دیگر از مهم‌ترین معیارهای تشخیصی سندروم تخمدان پلی‌کیستیک است. انجام سونوگرافی برای تشخیص در کنار دو معیار ذکرشده ضروری نبوده و فقط می‌تواند در بررسی‌های مورفولوژیک تخمدانی مورد استفاده قرار گیرد. بررسی سطح سرمی هورمون آنتی‌مولرین نیز برای تشخیص PCOS معیار مناسبی

جدول ۴) ضرایب همبستگی پیرسون بین متغیرهای کمی (استرادیول، پرولاکتین، TSH، BMI و سیکل قاعدگی) با شاخص مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS

متغیرها	انسولین ناشتا		انسولین ۲ ساعت بعد از غذا	
	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
TSH	۰/۰۷۴	۰/۲	۰/۰۹۴	۰/۱۱۷
پرولاکتین	۰/۱۶۹	۰/۰۰۵	۰/۱۱۰	۰/۰۷۴
سیکل قاعدگی	۰/۹۳۹	۰/۰۰۴	۰/۲۰۲	۰/۰۰۰۱
BMI	۰/۳۶۴	۰/۰۰۰۱	۰/۱۹۶	۰/۰۰۱
استرادیول	۰/۰۱۹	۰/۷۵۹	۰/۰۲۲	۰/۷۱۵

بحث

سندروم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز بین زنان در سنین باروری است که عوامل زیادی از جمله سن، اختلالات قاعدگی، اختلالات در میزان سطح هورمون ها و غیره را می توان در ایجاد این بیماری دخیل دانست. در پژوهش ما ۷۱/۸٪ زنان مبتلا به PCOS در طیف سنی بین ۲۵ تا ۳۵ سال بودند که با نتایج مطالعات فراوانی که در این زمینه صورت گرفته است مطابقت دارد. نتایج بررسی در زمینه قومیت افراد نشان داد که بیشترین میزان افراد مبتلا به PCOS از میان فارس تبارها و سپس قومیت ترک هستند که البته نیاز به مطالعات بسیار گسترده تر و دقیق تری در ایران دارد. ویلیامسون و همکاران بررسی های قومی و جغرافیایی را در رابطه با بروز سندروم PCO انجام دادند که بیانگر این بود که بروز سندروم PCO در میان زنان هندی بیشترین مقدار را داشته و زنان اروپایی علایم هیرسوتیسم را بیشتر نشان دادند. همچنین زنان منطقه اقیانوس آرام بیشترین میزان چاقی و مقاومت به انسولین را از خود بروز دادند [21]. در مطالعه دیگری که لادسون و همکاران روی نژاد زنان سفیدپوست و سیاهپوست انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که زنان سیاهپوست نسبت به زنان سفیدپوست مبتلا به PCOS، دارای فشار خون سیستولیک بالاتر، میزان استرادیول پایین تر و افزایش شاخص انسولین در تست تحمل گلوکز نسبت به زنان سفیدپوست هستند [22]. در ایران نیز مطالعات قومیتی به صورت منطقه ای بوده و مطالعات گسترده ای در سطح وسیع روی قومیت های مختلف صورت نگرفته است.

بررسی همبستگی بین شاخص توده بدنی (BMI) و مقاومت به انسولین ناشتا و دوساعته: میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در این مطالعه ۲۶/۴۴ کیلوگرم بر مترمربع با دامنه ۱۸-۴۱ بود که نسبت به BMI نرمال (۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع) بالاتر است. مطالعات زیادی در زمینه ارتباط بین BMI و بروز PCOS انجام شده که البته در رابطه با اثرات وزن در بروز مقاومت به انسولین بسیار متفاوت است، ولی در کل بیشتر آنها موافق وجود مقاومت به انسولین در بیماران با BMI بالا هستند [11]. سهرابوند و همکاران در یک مطالعه گزارش کرده اند که بیشترین درصد BMI بالای ۳۰ در افراد مبتلا به PCOS وجود دارد و ارتباط مستقیم و معنی داری بین افزایش BMI و بروز PCOS مشاهده می شود [23].

بررسی همبستگی بین سطح پرولاکتین خون و مقاومت با انسولین ناشتا و دوساعته: در این مطالعه میانگین سطح پرولاکتین خون ۸۱/۲۹ میلی واحد بر لیتر بود و همبستگی معکوس معنی داری بین میزان پرولاکتین خون و مقاومت به انسولین وجود داشت. وانگ و همکاران مطالعاتی را روی بررسی سطح پرولاکتین و مقاومت به انسولین انجام داده اند و به این نتیجه رسیده اند که سطح بالای پرولاکتین، مقاومت به انسولین را در سلول های کبدی کاهش

شد. با توجه به داده های به دست آمده، رابطه بین متغیرها خصوصاً استرادیول و انسولین، از طریق بررسی پرونده های موجود در سیستم نرم افزاری صبا و سحر ثبت می شد. نتایج از طریق نرم افزار آماری SPSS 22 آنالیز شد. با توجه به نرمال بودن داده ها و کمی بودن آنها از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی همبستگی بین پارامترهای اندازه گیری شده استفاده شد.

یافته ها

از بین افراد مراجعه کننده، ۴۷ نفر در طیف سنی کمتر از ۲۵ سال و ۵ نفر بالای ۴۵ سال بودند. بیشترین بیماران با تعداد ۴۰۷ نفر در رده سنی بین ۲۵ تا ۳۵ سال قرار داشتند. همچنین بیشتر افراد متعلق به قومیت های فارس و ترک بودند (جدول ۲).

جدول ۲) توزیع فراوانی مطلق و نسبی مربوط به رده سنی و قومیت بیماران PCOS مراجعه کننده به بیمارستان صارم (۵۶۷ نفر)

متغیرها	تعداد	درصد
رده سنی		
کمتر از ۲۵ سال	۴۷	۸/۳
۲۵-۳۵ سال	۴۰۷	۷۱/۸
۳۶-۴۵ سال	۱۰۸	۱۹/۰
بیشتر از ۴۵ سال	۵	۰/۹
قومیت		
فارس	۲۳۰	۴۰/۶
ترک	۱۶۹	۲۹/۸
کرد	۴۳	۷/۶
گیلک	۲۶	۴/۶
ترکمن	۱۶	۲/۸
لر	۱۳	۲/۳
عرب	۱۰	۱/۸
افغان	۱	۰/۱
سایر قومیت ها	۵۹	۱۰/۴

میانگین BMI در این بیماران ۲۶/۴۴ کیلوگرم بر مترمربع با دامنه ۱۸-۴۱ بود که نسبت به BMI نرمال (۲۴/۹ کیلوگرم بر مترمربع) بالاتر بود. میانگین سطح سرمی هورمون های پرولاکتین، استرادیول، انسولین ناشتا، انسولین ۲ ساعت بعد از غذا و TSH در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳) میانگین آماری متغیرهای مورد مطالعه در افراد مبتلا به PCOS

متغیرها	میانگین آماری
BMI (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۴۴±۴/۱۱
انسولین ناشتا (میلی واحد بر لیتر)	۱۳/۳۱±۱۰/۱۸
انسولین ۲ ساعته (میلی واحد بر لیتر)	۵۶/۰۰±۵۴/۱۶
TSH (میلی واحد بر لیتر)	۲/۵۵±۱/۷۴
پرولاکتین (میلی واحد بر لیتر)	۸۱/۲۹±۱۶۵/۳۷
استرادیول (پیکوگرم بر میلی لیتر)	۶۲/۶۸±۶۰/۴۶
سیکل قاعدگی (ماه)	۱/۹۶±۱/۰۶

بین میزان BMI و افزایش انسولین ناشتا و دوساعته همبستگی معنی داری وجود داشت. بین میزان انسولین ناشتا با میزان پرولاکتین خون نیز همبستگی ضعیف و معکوسی دیده شد. همچنین بین افزایش سطح انسولین ناشتا و دوساعته و سیکل قاعدگی همبستگی ضعیفی وجود داشت. همبستگی بین میزان سطح استرادیول خون و انسولین ناشتا و انسولین دوساعته از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۴).

دوساعته و سیکل قاعدگی وجود دارد که با مطالعات انجام شده قبلی نیز مطابقت دارد. اگرچه افزایش مقاومت به انسولین در بیش از نیمی از افراد مبتلا به PCOS دیده می‌شود و در بیشتر افراد مبتلا به PCOS اختلالات در میزان سطح استرادیول خون دیده شده است، اما از نظر آماری این ارتباط معنی‌دار نبود. به نظر می‌رسد نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد که نشان دهد آیا از سطح استرادیول و میزان انسولین ناشتا و دوساعته می‌توان به‌عنوان معیار تشخیصی PCOS استفاده کرد یا خیر.

نتیجه‌گیری

بین سطح استرادیول خون و میزان مقاومت به انسولین همبستگی وجود ندارد و افزایش سطح انسولین ناشتا و دوساعته خون در بیماران PCOS که منجر به مقاومت به انسولین در این افراد شده، نمی‌تواند به‌تنهایی به‌عنوان معیاری برای تشخیص PCOS به‌کار برده شود.

تشکر و قدردانی: از کلیه همکاران کلینیک ناباروری بیمارستان فوق تخصصی صرم و همچنین مشارکت‌کنندگان در این پژوهش قدردانی می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: این پژوهش به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران رسیده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
سهم نویسندگان: مریم خسرومهر (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۵۰٪)؛ منصوره علیرضایی (نویسنده دوم)، پژوهشگر کمکی/تحلیل‌گر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪)
منابع مالی: توسط پژوهشکده صرم تأمین شده است.

منابع

- 1- Kachoei A, Jahanipoor A, Ghahiri A. Evaluation of serum prolactin levels in patients with polycystic ovary syndrome. J Isfahan Med School. 2012;30(182):353-8. [Persian]
- 2- Balen AH. Polycystic ovary syndrome (PCOS). Obstet Gynaecol. 2017;19(2):119-29.
- 3- Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic ovary syndrome: Important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-age women. Int J Endocrinol. 2015;2015:786362.
- 4- Welt CK, Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): From in utero to menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4629-38.
- 5- Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:1-13.
- 6- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4565-92.
- 7- McLuskie I, Newth A. New diagnosis of polycystic ovary syndrome. BMJ. 2017;356:i6456.
- 8- Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: Insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. Clin Med. 2015;15(Suppl 6):s72-6.
- 9- Jelodar G, Askari K. Effect of Vitex agnus-castus fruits hydroalcoholic extract on sex hormones in rat with induced polycystic ovary syndrome (PCOS). Physiol

می‌دهد و به‌طور معنی‌داری با کاهش شیوع دیابت و کاهش مقاومت به انسولین ارتباط دارد^[24] که با نتایج مطالعه ما نیز همخوانی دارد. در یک مطالعه که *واشقانی* و همکاران روی بیماران PCOS در ساری انجام دادند، میزان پرولاکتین خون را در بیماران PCOS بالاتر از سطح میانگین گزارش نمودند^[25]. ولی کچوئی و همکاران روی میزان سطح پرولاکتین خون در بیماران PCOS بررسی‌هایی را انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که ارتباط معنی‌داری بین سطح پرولاکتین خون در افراد PCOS و غیر PCOS وجود ندارد^[1].

بررسی همبستگی بین سطح استرادیول خون و مقاومت به انسولین ناشتا و دوساعته: مکانیزم تعامل بین انسولین و استرادیول هنوز به‌طور کامل شناخته‌شده نیست و فرض بر این است که استروژن به‌طور مستقیم به انسولین و گیرنده‌های انسولین متصل می‌شود^[26]. از طرفی مقادیر استرادیول در نارسایی تخمدان به هر علت که باشد کاهش می‌یابد و باعث عدم تخمک‌گذاری و اختلال در چرخه قاعدگی می‌شود^[2, 7, 14]. معمولاً اختلال در تخمک‌گذاری در حدود ۷۰٪ زنان مبتلا به PCOS دیده شده است^[10]. همان‌طور که در بالا اشاره شد، افزایش انسولین سبب افزایش آندروژن شده و افزایش آندروژن روی هیپوتالاموس مغز اثر تحریکی دارد و سبب افزایش ترشح LH می‌شود و از طرفی همین افزایش سطح LH در خون به نوبه خود سبب افزایش ترشح آندروژن می‌شود و این چرخه خودبه‌خود ادامه پیدا می‌کند. از طرفی در زنان مبتلا به PCOS میزان FSH پایین بوده که سبب کاهش ظرفیت سلول‌های فولیکولی برای تبدیل آندروژن به استرادیول می‌شود؛ چرا که سلول‌های گرانولوزای تخمدان قادر به آروماتیزه کردن آندروژن به استروژن نیستند که سبب برهم‌ریختن تعادل چرخه هورمونی می‌شود^[12, 27]. می‌توان گفت افزایش مقاومت به انسولین در سلول‌ها باعث افزایش سطح آندروژن در خون شده که باعث اثر فیدبک منفی و کاهش تولید استرادیول در خون می‌شود^[28, 29]. طبق نتایج مطالعه ما، ارتباط معکوسی بین میزان سطح استرادیول خون با میزان انسولین ناشتا وجود دارد، اما از نظر آماری معنی‌دار نیست که با یافته‌های *ماتسویی* و همکاران نیز مطابقت دارد و رابطه معنی‌داری نیز بین انسولین دوساعته و استرادیول وجود ندارد^[30].

بررسی همبستگی بین میزان سطح TSH با میزان مقاومت به انسولین ناشتا و دوساعته: مطالعات نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد تیروئید باعث تغییر متابولیسم گلوکز می‌شود و در کم‌کاری تیروئید میزان سطح انسولین افزایش پیدا می‌کند. در یک مطالعه که *ویاکارانام* و همکاران روی بررسی ارتباط مقاومت به انسولین و هایپوتیروئیدیسم انجام دادند به این نتیجه رسیدند که همبستگی مثبتی بین مقاومت به انسولین و میزان TSH وجود دارد^[31] که البته براساس یافته‌های مطالعه ما همبستگی معنی‌داری بین میزان سطح TSH خون و انسولین ناشتا و دوساعته وجود نداشت.

بررسی همبستگی سیکل قاعدگی با میزان مقاومت به انسولین ناشتا و دوساعته: مطالعات نشان می‌دهد که میزان سطح انسولین و مقاومت به انسولین طی دوره قاعدگی تغییر می‌کند و سطح آنها قبل از تخمک‌گذاری افزایش می‌یابد و طی فاز لوتئال به حداقل می‌رسد^[32]. شیوو طی مطالعات خود در بررسی سطح انسولین خون در زنان یائسه و مقایسه آن با زنان در طول دوره قاعدگی به این نتیجه رسیده است که میزان شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) در زنان در طول دوره قاعدگی به‌طور معنی‌داری از فاصله ۱/۳۵ به ۱/۵۹ میلی‌واحد بر لیتر افزایش یافته است (۱۷/۸٪)^[33]. براساس مطالعه ما، همبستگی بین افزایش سطح انسولین ناشتا و

impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001;41(2):202-6.

22- Ladson G, Dodson WC, Sweet SD, Archibong AE, Kunselman AR, Demers LM, et al. Racial influence on the polycystic ovary syndrome phenotype: A black and white case-control study. *Fertil Steril*. 2011;96(1):224-9. e2.

23- Sohrabvand F, Ansari S, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1432-5.

24- Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1974-80.

25- Vasheghani F, Jafari G, Khan Ahmadi M. Polycystic ovarian disease in the females 15-45 years old referring to endocrine and gynaecology clinic of Imam khomeini hospital of sari township 2000-2001. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2002;12(36):52-9.

26- Saremi A. *Reproductive Medicine*. Tehran: Sarem; 2016. [Persian]

27- Shabani Azim F, Dashti N. Review of Clinical Manifestations and Long-Term Outcomes of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J Lab Q Diagn*. 2017;9(36):19-27. [Persian]

28- Vehkavaara S, Westerbacka J, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Yki-Järvinen H. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4663-70.

29- Shafie SM, Hilf R. Relationship between insulin and estrogen binding to growth response in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced rat mammary tumors. *Cancer Res*. 1978;38(3):759-64.

30- Matsui S, Yasui T, Tani A, Kunimi K, Uemura H, Yamamoto S, et al. Associations of estrogen and testosterone with insulin resistance in pre- and postmenopausal women with and without hormone therapy. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(2):65-70.

31- Vyakaranam S, Vanaparthi S, Nori S, Palarapu S, Bhongir AV. Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int J Health Sci Res*. 2014;4(9):147-53.

32- Yeung EH, Zhang C, Mumford SL, Ye A, Trevisan M, Chen L, et al. Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5435-42.

33- Sheu WH-H. Alteration of insulin sensitivity by sex hormones during the menstrual cycle. *J Diabetes Investig*. 2011;2(4):258-9.

Pharmacol. 2012;16(1):62-9.

10- Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician*. 2003;68(4):697-704.

11- Kawwass JF, Loucks TL, Berga SL. An algorithm for treatment of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2010;15(4):231-9.

12- Villella S, Trickey R. Polycystic Ovary Syndrome. *J Complement Med CM*. 2004;3(4):78.

13- Ahmadi A, Mostafavi M. Effect of licorice root hydroalcoholic extract to improve the quality of fertility in hyperandrogenism-induced polycystic ovary syndrome by letrozole in mice. *J Shahrekord Univ Med Sci*. 2015;17:1-12. [Persian]

14- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300.

15- Ghafurniyan H, Azarnia M, Nabiuni M, Karimzadeh L. The effect of green tea extract on reproductive improvement in estradiol valerate-induced polycystic ovary polycystic ovarian syndrome in rat. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(4):1215-23.

16- Ruta DK, Kirtimalini S, Rahul K, Mrudula K, Dimple C. Contemporary and traditional perspectives of polycystic ovarian syndrome (PCOS): A critical review. *IOSR J Dent Med Sci*. 2014;13(9):2279-861.

17- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome [Internet]. Australia: Australian Clinical Practice Guidelines; 2018 [Cited 2018 May 10]. Available From:

<https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2598/international-evidence-based-guideline-assessment-and-management-polycystic-ovary>

18- Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):1154-65.

19- Zafari Zangeneh F, Minaee B, Amirzargar A, Ahangarpour A, Mousavizadeh K. Effects of chamomile extract on biochemical and clinical parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Infertil*. 2010;11(3):169-74.

20- Bijeh N, Delpasand A, Hejazi K. The effect of different intensities of aerobic exercise on insulin levels and insulin resistance in rats with polycystic ovary syndrome. *Q J Sabzevar Univ Med Sci*. 2014;21(6):1163-72. [Persian]

21- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The