Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

ARTICLE INFO
DOI: 1052547/sjrm.11.3.8

Article Type

Systematic Review

Authors
Mohammad Fasihi Yadi[1], Mohammadreza Dehghani[2]*

1- Department of Medical Genetics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2- Abortion Research Centre, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran.

Corresponding Authors:
Mohammadreza Dehghani; Abortion Research Centre, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran. Postal Code: 8915887857, Tel: (+98) 9131532129.
Email: mrdehghani@ssu.ac.ir

Received: 10 November 2026
Accepted: 21 November 2026
e Published: 28 November 2026

Article History

ABSTRACT

Aims: This systematic review aimed to investigate the relationship between polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance (IR), and type 2 diabetes mellitus (T2DM), with particular emphasis on the molecular mechanisms underlying impaired insulin signaling and metabolic dysfunction.

Methods: A literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar to identify relevant English-language publications from 2012 to 2026. Human studies, including original research articles, reviews, systematic reviews, and meta-analyses addressing PCOS-associated IR, glucose metabolism, T2DM, and related molecular pathways, were considered.

Findings: The reviewed evidence indicates that IR and compensatory hyperinsulinemia are major metabolic features of PCOS. Hyperinsulinemia may stimulate ovarian androgen production, aggravate hyperandrogenism, and contribute to impaired follicular development and ovulatory dysfunction. Alterations in insulin-related signaling pathways, particularly the PI3K/AKT pathway and downstream glucose transport mechanisms, may contribute to metabolic disturbances. Furthermore, women with PCOS have an increased susceptibility to impaired glucose regulation and T2DM, with obesity and ethnicity potentially influencing the extent of this risk.

Conclusion: IR represents an important link between the reproductive and metabolic manifestations of PCOS and contributes to increased susceptibility to T2DM. Integrating metabolic assessment into PCOS management and investigating the underlying molecular mechanisms may improve early identification of metabolic risk and support more targeted preventive and therapeutic strategies.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; Insulin Resistance; Hyperinsulinemia; Type 2 Diabetes Mellitus; Insulin Signaling

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

Copyright© 2026, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

مقاومت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ارتباط آن با دیابت شیرین نوع ۲: یک مطالعه مروری نظام‌مند

محمد فصیحی یدی[۱]، محمدرضا دهقانی[۲*]
[۱] گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.
[۲] مرکز تحقیقات سقط، مؤسسه علوم تولیدمثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران.

چکیده

اهداف: این مطالعه مروری نظام‌مند با هدف بررسی ارتباط میان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، مقاومت به انسولین (IR) و دیابت شیرین نوع ۲ (T2DM) انجام شد. در این مطالعه، به‌ویژه بر سازوکارهای مولکولی زیربنایی اختلال در پیام‌رسانی انسولین و اختلال عملکرد متابولیک تأکید شده است.

روش‌ها: جست‌وجوی منابع علمی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با هدف شناسایی مقالات مرتبط انگلیسی‌زبان منتشرشده طی سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۶ انجام شد. مطالعات انسانی، شامل مقالات پژوهشی اصیل، مقالات مروری، مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل‌هایی که به مقاومت به انسولین مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، متابولیسم گلوکز، دیابت شیرین نوع ۲ و مسیرهای مولکولی مرتبط پرداخته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: شواهد بررسی‌شده نشان می‌دهند که مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی از ویژگی‌های متابولیک اصلی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک هستند. هیپرانسولینمی ممکن است تولید آندروژن در تخمدان را تحریک کند، هایپرآندروژنیسم را تشدید نماید و در اختلال تکامل فولیکولی و عملکرد تخمک‌گذاری نقش داشته باشد. تغییرات در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با انسولین، به‌ویژه مسیر PI3K/AKT و سازوکارهای انتقال گلوکز در پایین‌دست آن، ممکن است در بروز اختلالات متابولیک نقش داشته باشند. افزون بر این، زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در معرض استعداد بیشتری برای اختلال تنظیم قند خون و ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ قرار دارند که چاقی و قومیت نیز ممکن است بر میزان این خطر تأثیر بگذارند.

نتیجه‌گیری: مقاومت به انسولین یکی از پیوندهای مهم میان تظاهرات تولیدمثلی و متابولیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک محسوب می‌شود و در افزایش استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ نقش دارد. ادغام ارزیابی‌های متابولیک در روند مدیریت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بررسی سازوکارهای مولکولی زمینه‌ای می‌تواند به شناسایی زودهنگام خطرات متابولیک و تدوین راهبردهای پیشگیرانه و درمانی هدفمندتر کمک کند.

کلیدواژه‌ها: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک؛ مقاومت به انسولین؛ هیپرانسولینمی؛ دیابت شیرین نوع ۲؛ پیام‌رسانی انسولین.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۸/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۸/۳۰

*نویسنده مسئول: محمدرضا دهقانی؛ بیمارستان شهید صدوقی، خیابان ابن‌سینا، بلوار شهید قندی، یزد، ایران. کد پستی: ۸۹۱۵۸۸۷۸۵۷ . تلفن : 9131532129 (+98). ایمیل: mrdehghani@ssu.ac.ir

مقدمه

ناباروری یکی از مسائل مهم سلامت باروری در سطح جهان است که پیامدهای آن فراتر از اختلالات جسمانی بوده و اغلب سلامت روانی، اجتماعی و اقتصادی افراد را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناباروری به ناتوانی در دستیابی به بارداری پس از حداقل ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری تعریف می‌شود. علت‌شناسی آن شامل تعامل پیچیده‌ای از عوامل محیطی، مرتبط با سبک زندگی و ژنتیکی است که از جمله آن‌ها می‌توان به افزایش سن، استعمال دخانیات، مواجهه با داروها، اختلالات ارثی و ناهنجاری‌های کروموزومی اشاره کرد. ناباروری ممکن است ناشی از عوامل مردانه، زنانه، ترکیبی یا با علت نامشخص باشد. در زنان، از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر ناباروری می‌توان به اختلال عملکرد تخمک‌گذاری، ناهنجاری‌های لوله‌های رحمی، اختلالات دستگاه تولیدمثل و تغییرات ژنتیکی یا کروموزومی اشاره کرد [۱و۲].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون‌ریز ناهمگون است که بخش قابل‌توجهی از زنان در سنین باروری را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳]. شیوع تخمینی این سندرم، بسته به معیارهای تشخیصی مورد استفاده، بین ۴ تا ۲۱ درصد متغیر است [۴]. در سال ۲۰۰۳، اجماع روتردام معیارهای تشخیصی این سندرم را بر اساس وجود حداقل دو مورد از سه ویژگی زیر تعیین کرد: هایپرآندروژنیسم، اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری و مورفولوژی پلی‌کیستیک تخمدان (که بر اساس وجود حداقل ۱۲ فولیکول یا حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی‌لیتر تعریف می‌شود) [۵و۶].

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اغلب با اختلالات متابولیک، به‌ویژه مقاومت به انسولین و اختلال در پیام‌رسانی انسولین، همراه است که به‌طور قابل‌توجهی خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ (T2DM) را افزایش می‌دهند. این سندرم علاوه بر تظاهرات تولیدمثلی، با

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

ناهنجاری‌های هورمونی و متابولیک، از جمله اختلال در ترشح و عملکرد انسولین، افزایش تولید آندروژن و اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی نقش محوری در بروز این اختلال عملکرد متابولیک دارند و ممکن است با تشدید هایپرآندروژنیسم، در ایجاد عوارض متابولیک بلندمدت نیز نقش داشته باشند. ازاین‌رو، زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مستعد ابتلای بیشتری به عدم تحمل گلوکز، اختلال در تنظیم قند خون و دیابت شیرین نوع ۲ هستند. این اختلالات متابولیک ممکن است هم‌زمان با بی‌نظمی‌های قاعدگی، عدم تخمک‌گذاری و کاهش باروری بروز کنند که نشان‌دهنده ارتباط نزدیک میان اختلالات عملکرد تولیدمثلی و ناهنجاری‌های متابولیک در این سندرم است [۸،۷].

مقاومت به انسولین یکی از ویژگی‌های محوری متابولیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که اختلالات تولیدمثلی را به افزایش خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ مرتبط می‌سازد. اختلال در پیام‌رسانی انسولین می‌تواند موجب افزایش تولید آندروژن در تخمدان، اختلال در تکامل فولیکولی و در نهایت، عدم تخمک‌گذاری و ناباروری شود. علاوه بر این، اختلالات متابولیک پایدار ممکن است تنظیم قند خون را مختل کرده و استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ را افزایش دهند. این موضوع بر اهمیت شناخت تعامل میان مقاومت به انسولین و عوارض متابولیک در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأکید می‌کند.

اطلاعات و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت یک مرور نظام‌مند با هدف بررسی ارتباط میان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، مقاومت به انسولین و دیابت شیرین نوع ۲ طراحی شد. در این مطالعه، به‌ویژه بر سازوکارهای مولکولی دخیل در پیام‌رسانی انسولین و اختلال عملکرد متابولیک تأکید شده است. به‌منظور شناسایی مقالات مرتبط منتشرشده در فاصله زمانی ژانویه ۲۰۱۲ تا نوامبر ۲۰۲۶، جست‌وجوی جامع منابع علمی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar انجام شد. راهبرد جست‌وجو شامل ترکیبی از کلیدواژه‌ها و سرعنوان‌های موضوعی پزشکی (MeSH) مرتبط بود که از جمله آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: «سندرم تخمدان پلی‌کیستیک»، «مقاومت به انسولین»، «هیپرانسولینمی»، «دیابت شیرین نوع ۲»، «پیام‌رسانی انسولین»، «مسیر PI3K/AKT » و «اختلال عملکرد متابولیک».

مطالعات در صورتی واجد شرایط ورود به این مرور در نظر گرفته شدند که به ارتباط میان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاومت به انسولین یا دیابت شیرین نوع ۲ پرداخته بودند، ناهنجاری‌های متابولیک مرتبط با این سندرم را بررسی کرده بودند یا سازوکارهای مولکولی و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در مقاومت به انسولین را مورد مطالعه قرار داده بودند. مطالعات انسانی منتشرشده به زبان انگلیسی در فاصله سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۶ در این بررسی مدنظر قرار گرفتند. همچنین، مقالات پژوهشی اصیل، مقالات مروری و مطالعات مروری نظام‌مند یا فراتحلیل‌های مرتبط با اهداف این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعاتی که صرفاً از مدل‌های حیوانی یا آزمایشگاهی استفاده کرده بودند، مقالات منتشرشده به زبان‌هایی غیر از انگلیسی، رکوردهای تکراری و مقالات فاقد اطلاعات مرتبط با اهداف این مرور، از مطالعه خارج شدند.

عوامل خطر و علت‌شناسی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک اختلال پیچیده و چندعاملی است که علت‌شناسی دقیق آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. تجمع خانوادگی این بیماری و شیوع بالاتر آن در میان بستگان درجه اول زنان مبتلا، نشان‌دهنده سهم قابل‌توجه عوامل ژنتیکی در بروز آن است. شواهد کنونی حاکی از آن هستند که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نتیجه تعامل میان عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی ایجاد می‌شود [۹].

عوامل محیطی: چاقی مادر، استعمال دخانیات، استرس روان‌شناختی، پرفشاری خون، دیابت و مواجهه بیش از حد با آندروژن‌ها در دوران بارداری ممکن است بر تکامل جنین تأثیر بگذارند و استعداد ابتلا به ناهنجاری‌های متابولیک و تولیدمثلی را در مراحل بعدی زندگی افزایش دهند. این تغییرات ممکن است شامل مقاومت به انسولین، اختلال در تحمل گلوکز و هایپرآندروژنیسم باشند [۱۰].

عوامل اپی‌ژنتیکی: سازوکارهای اپی‌ژنتیکی، از جمله متیلاسیون DNA، تغییرات هیستونی و تنظیم توسط RNAهای غیرکدکننده، می‌توانند بدون ایجاد تغییر در توالی اصلی DNA، بیان ژن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. الگوهای غیرطبیعی متیلاسیون DNA در ژن‌های دخیل در تنظیم متابولیک، مانند LEPR و ADIPOR2، در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده‌اند. این یافته‌ها بیانگر نقش احتمالی اختلالات اپی‌ژنتیکی در روند ایجاد و پیشرفت این بیماری هستند [۱۱].

عوامل ژنتیکی: اساس ژنتیکی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بسیار ناهمگون است و به‌جای یک جهش منفرد و علت‌زا، چندین ژن مستعدکننده را در بر می‌گیرد. مطالعات گسترده ارتباط ژنومی ((GWAS، چندین جایگاه ژنتیکی مرتبط با مسیرهای تولیدمثلی و متابولیک را شناسایی کرده‌اند. از جمله ژن‌های کاندیدای گزارش‌شده می‌توان به CYP21، CYP19، INS، IRS1، IRS2 و FSHR اشاره کرد که در فرایند استروئیدوژنز، پیام‌رسانی انسولین و تنظیم گنادوتروپین‌ها نقش دارند [۱۲].

سازوکارهای مقاومت به انسولین

انسولین یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی متابولیسم است که فرایند استفاده و ذخیره‌سازی مواد مغذی را در بافت‌های مختلف بدن هماهنگ می‌کند. هنگامی که سلول‌های هدف پاسخ‌دهی کمتری نسبت به این هورمون نشان می‌دهند، وضعیتی به نام مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود که موجب اختلال در پیام‌رسانی درون‌سلولی و عملکردهای متابولیک، هم در بافت‌های کلاسیک حساس به انسولین، از جمله کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی، و هم در بافت‌های هدف غیرکلاسیک،

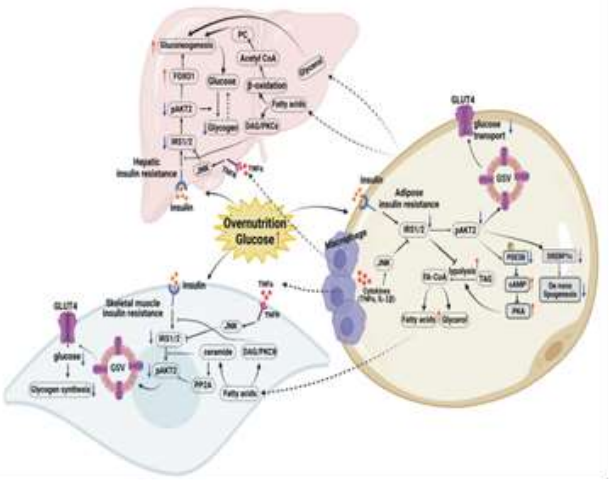
[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

مانند تخمدان‌ها و غده هیپوفیز، می‌شود [۱۳]. در شرایط طبیعی فیزیولوژیک، انسولین با مهار تولید گلوکز در کبد از طریق سرکوب فرایندهای گلوکونئوژنز و گلیکوژنولیز و هم‌زمان تحریک سنتز گلیکوژن، به حفظ هموستاز گلوکز کمک می‌کند. این اثر مهاری بر گلوکونئوژنز تا حدی از طریق سرکوب فعالیت رونویسی فاکتور FOXO1 اعمال می‌شود. انسولین همچنین برداشت گلوکز را در عضلات اسکلتی و بافت چربی تسهیل می‌کند و از این طریق به حفظ سطح طبیعی گلوکز خون کمک می‌نماید.

فراتر از تنظیم گلوکز، این هورمون نقش مهمی در متابولیسم چربی‌ها نیز ایفا می‌کند و با تحریک سنتز چربی در سلول‌های کبدی و بافت چربی، در تنظیم آن نقش دارد. در کبد، انسولین پروتئین متصل‌شونده به عنصر تنظیمی استرول ۱ (SREBP-1c) را فعال می‌کند؛ این پروتئین یک تنظیم‌کننده رونویسی است که فرایند لیپوژنز (ساخت چربی) را تقویت می‌کند. اختلال در تنظیم این مسیرها در شرایط مقاومت به انسولین ممکن است به تجمع بیش از حد چربی در کبد و بروز بیماری کبد چرب استئاتوتیک مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک (MASLD) منجر شود.

به‌طور مشابه، انسولین از طریق مسیر پیام‌رسانی IRS1/AKT، ذخیره‌سازی چربی را در سلول‌های چربی تنظیم می‌کند؛ این مسیر موجب تقویت لیپوژنز (ساخت چربی جدید) و مهار تجزیه تری‌گلیسریدها می‌شود. بااین‌حال، کاهش پاسخ‌دهی به انسولین این اثر تنظیمی را تضعیف می‌کند و در نتیجه، لیپولیز (تجزیه چربی) افزایش یافته و اسیدهای چرب آزاد وارد جریان خون می‌شوند. افزایش چربی‌های در گردش خون در پی این فرایند می‌تواند اختلالات متابولیک را تشدید کرده و به پیشرفت مقاومت به انسولین کمک کند (شکل ۱) [۱۴].



شکل ۱. اثرات مقاومت به انسولین بر بافت‌های مختلف بدن [۱۴]

نقش مقاومت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

مقاومت به انسولین (IR) و پاسخ جبرانی بدن در برابر آن، یعنی هیپرانسولینمی، به‌طور گسترده به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ناهنجاری‌های متابولیک مؤثر در پاتوفیزیولوژی PCOS شناخته می‌شوند. ارتباط میان هیپرانسولینمی و هایپرآندروژنیسم در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نخستین بار در سال ۱۹۸۰ گزارش شد و زمینه را برای انجام پژوهش‌های بیشتر درباره نقش احتمالی کاهش حساسیت به انسولین در بروز این اختلال فراهم کرد. با وجود شواهد قابل‌توجه در حمایت از این ارتباط، معیارهای تشخیصی کنونی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک عمدتاً بر ویژگی‌های تولیدمثلی و غدد درون‌ریز، از جمله هایپرآندروژنیسم، اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری و مورفولوژی پلی‌کیستیک تخمدان، متکی هستند و شاخص‌های متابولیک مرتبط با تنظیم گلوکز را در اولویت قرار نمی‌دهند. برآوردها نشان می‌دهند که مقاومت به انسولین ممکن است تا ۷۵ درصد از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را تحت تأثیر قرار دهد؛ هرچند شیوع آن بر اساس روش‌های تشخیصی و ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه متفاوت است. مشابه تغییرات متابولیک مشاهده‌شده در T2DM، مقاومت به انسولین ممکن است در مراحل اولیه با هیپرانسولینمی جبرانی همراه باشد؛ وضعیتی که به حفظ غلظت طبیعی گلوکز خون کمک می‌کند. بااین‌حال، با گذشت زمان، ممکن است عملکرد سلول‌های بتای پانکراس برای جبران افزایش نیاز بدن به انسولین کافی نباشد. در نتیجه، در افراد مستعد، اختلال در تحمل گلوکز، پیش‌دیابت یا دیابت شیرین نوع ۲ ایجاد می‌شود [۱۵و۱۶]. ارتباط میان مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دوسویه است. هیپرانسولینمی جبرانی می‌تواند تولید آندروژن را در سلول‌های تکای تخمدان تحریک کرده و اثرات هورمون لوتئینیزه‌کننده (LH) را تقویت کند؛ در نتیجه، هایپرآندروژنیسم تشدید می‌شود. علاوه بر این، افزایش سطح انسولین با سرکوب تولید کبدی گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG)، موجب افزایش غلظت تستوسترون در گردش خون می‌شود که از نظر زیستی در دسترس است. مقاومت به انسولین همچنین با تغییراتی در تنظیم محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ تخمدان و افزایش فعالیت التهابی همراه است که هر دو می‌توانند در بروز اختلالات تولیدمثلی و متابولیک نقش داشته باشند. در مجموع، این سازوکارها ممکن است استعداد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را برای ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ و عوارض قلبی‌عروقی در بلندمدت افزایش دهند [۱۷].

مسیر پیام‌رسانی انسولین و اختلال در عملکرد آن در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

مقاومت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با اختلال در پاسخ‌های درون‌سلولی به انسولین همراه است؛ این اختلال به‌ویژه مسیرهایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد که مسئول استفاده از گلوکز و تنظیم عملکردهای متابولیک هستند. انسولین یک هورمون پپتیدی

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

است که از سلول‌های بتای پانکراس ترشح می‌شود و عملکردهای سلولی متعددی از جمله برداشت گلوکز، سنتز گلیکوژن و پروتئین، و رشد و بقای سلولی را تنظیم می‌کند. این اثرات از طریق فعال‌سازی گیرنده انسولین (INSR) و به‌دنبال آن، جذب و فسفریلاسیون سوبستراهای درون‌سلولی گیرنده انسولین (IRS) میانجی‌گری می‌شوند. این فرایندها آبشارهای پیام‌رسانی پایین‌دستی را آغاز می‌کنند. در میان این مسیرها، مسیر PI3K/AKT/mTOR اهمیت ویژه‌ای در تنظیم متابولیک دارد و در پاتوفیزیولوژی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز دخیل شناخته شده است.

پس از اتصال انسولین به گیرنده INSR، فعال‌سازی پروتئین‌های IRS موجب تحریک PI3K و در ادامه AKT می‌شود که انتقال گلوکز و استفاده درون‌سلولی از آن را تسهیل می‌کند. در عضلات اسکلتی و بافت چربی، AKT جابه‌جایی ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4) به غشای پلاسمایی را افزایش می‌دهد و از این طریق، برداشت گلوکز توسط سلول را تقویت می‌کند. AKT همچنین با مهار آنزیم گلیکوژن سنتاز کیناز۳ (GSK3)، به تشکیل گلیکوژن کمک می‌کند؛ زیرا این آنزیم در شرایط طبیعی فعالیت گلیکوژن سنتاز را سرکوب می‌کند. در نتیجه، تغییرات در این آبشار پیام‌رسانی می‌توانند دفع گلوکز با واسطه انسولین را مختل کرده و در بروز ناهنجاری‌های متابولیک مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نقش داشته باشند [۱۸و۱۹]. با توجه به نقش محور PI3K/AKT/mTOR در پاسخ‌دهی به انسولین و متابولیسم سلولی، این مسیر به‌عنوان یکی از اهداف بالقوه برای بررسی راهبردهای درمانی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد توجه قرار گرفته است [۲۰].

دیابت شیرین نوع ۲ و عوامل خطر آن

دیابت شیرین نوع ۲ (T2DM) یکی از اختلالات مهم متابولیک است که با افزایش پایدار قند خون در اثر اختلال پیشرونده عملکرد سلول‌های بتای پانکراس مشخص می‌شود و معمولاً با مقاومت به انسولین همراه است. اختلال در پیام‌رسانی انسولین موجب کاهش برداشت گلوکز در بافت‌های محیطی و برهم خوردن هموستاز متابولیک می‌شود؛ درحالی‌که ترشح جبرانی ناکافی انسولین نیز به افزایش بیشتر سطح گلوکز خون کمک می‌کند. چندین مؤلفه مولکولی دخیل در مسیر پیام‌رسانی انسولین، از جمله گیرنده انسولین، پروتئین‌های IRS1 و IRS2 و ناقل گلوکز نوع ۴ (GLUT4)، در بروز دیابت شیرین نوع ۲ نقش دارند [۲۱و۲۲]. بروز دیابت شیرین نوع ۲ تحت تأثیر تعامل میان استعداد ژنتیکی و عوامل محیطی قرار دارد. کم‌تحرکی، الگوهای غذایی ناسالم، استعمال دخانیات و اضافه‌وزن از جمله عوامل خطر شناخته‌شده و قابل اصلاح این بیماری هستند؛ درحالی‌که تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی ممکن است بر ترشح و حساسیت به انسولین تأثیر بگذارند. این سازوکارها به‌ویژه در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اهمیت دارند؛ زیرا مقاومت به انسولین در این سندرم شایع است و می‌تواند استعداد ابتلا به اختلال در تنظیم قند خون و در نهایت دیابت شیرین نوع ۲ را افزایش دهد. اگرچه استروژن دارای اثرات متابولیکی است و می‌تواند بر حساسیت به انسولین تأثیر بگذارد، ارتباط آن با هموستاز گلوکز پیچیده است و نباید آن را به‌عنوان عامل مستقیم یا تنها تعیین‌کننده خطر ابتلا به دیابت در نظر گرفت [۲۳و۲۴].

ارزیابی خطر ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

زنان مبتلا PCOS، در مقایسه با زنان فاقد این سندرم، استعداد بیشتری برای ابتلا به اختلالات متابولیسم گلوکز و دیابت شیرین نوع ۲ دارند. مطالعات پیشین، شیوع بالاتر دیابت شیرین نوع ۲ را در این جمعیت گزارش کرده‌اند و برخی تحلیل‌ها نشان می‌دهند که خطر ابتلا به این بیماری در زنان مبتلا به PCOS تقریباً چهار برابر بیشتر از گروه شاهد است [۲۵-۲۷]. این ارتباط عمدتاً به هم‌زمانی شایع مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نسبت داده می‌شود؛ وضعیتی که ممکن است به‌تدریج هموستاز گلوکز را مختل کرده و احتمال ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ را افزایش دهد. هم‌زمانی این اختلالات متابولیک همچنین ممکن است عوارض تولیدمثلی را تشدید کند و به‌طور بالقوه بر باروری و پیامدهای بارداری تأثیر بگذارد [۲۸]. با توجه به افزایش خطر متابولیک در این زنان، شناسایی زودهنگام مقاومت به انسولین در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، حتی پیش از بروز افزایش آشکار قند خون، اهمیت زیادی دارد. روش‌های مختلفی برای ارزیابی حساسیت به انسولین وجود دارد که در میان آن‌ها، مدل ارزیابی هموستاز (HOMA) روشی کاربردی بر پایه اندازه‌گیری غلظت گلوکز و انسولین ناشتا محسوب می‌شود. شاخص HOMA-IR برای برآورد مقاومت سیستمیک به انسولین به کار می‌رود؛ درحالی‌که شاخص HOMA-β برآوردی از عملکرد سلول‌های بتای پانکراس ارائه می‌دهد. اگرچه این شاخص‌ها در پژوهش‌های متابولیک و ارزیابی‌های بالینی کاربرد دارند، باید در کنار سایر یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی تفسیر شوند و نباید به‌عنوان آزمون‌های تشخیصی مستقل مورد استفاده قرار گیرند [۲۹و۳۰].

بحث

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان اختلالی شناخته می‌شود که با مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های مرتبط با یکدیگر در عملکردهای تولیدمثلی و متابولیک همراه است و مقاومت به انسولین یکی از سازوکارهای اصلی زمینه‌ساز این ارتباط به شمار می‌رود. کاهش حساسیت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی می‌توانند در افزایش تولید آندروژن‌های تخمدانی و اختلال در تکامل فولیکولی نقش داشته باشند و در نتیجه، اختلال در عملکرد تخمک‌گذاری و عوارض تولیدمثلی را تشدید کنند. همچنین، تعامل میان هایپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین ممکن است محیطی متابولیک و خودتقویت‌شونده ایجاد کند که به تداوم تظاهرات سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کمک می‌کند [۱۳و۱۵و۱۶]. در سطح مولکولی، تغییرات در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با انسولین می‌توانند توضیحی احتمالی برای ناهنجاری‌های متابولیک

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

مشاهده‌شده در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارائه دهند. مسیر PI3K/AKT نقش اساسی در میانجی‌گری پاسخ‌های سلولی به انسولین، از جمله برداشت گلوکز و تنظیم فرایندهای متابولیک درون‌سلولی، ایفا می‌کند. اختلال در عملکرد این مسیر، همراه با تغییر در فعالیت سوبستراهای گیرنده انسولین و اجزای پایین‌دستی مسیر پیام‌رسانی، ممکن است به کاهش پاسخ‌دهی بافت‌های مختلف به انسولین منجر شود. شواهد همچنین نشان می‌دهند که ناهنجاری‌های پیام‌رسانی مرتبط با PI3K ممکن است بر فرایندهای اتوفاژی و آپوپتوز تأثیر بگذارند. این موضوع بیانگر آن است که مقاومت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فراتر از اختلال در متابولیسم گلوکز بوده و می‌تواند عملکردهای سلولی مرتبط با فیزیولوژی تخمدان را نیز تحت تأثیر قرار دهد [۲۰-۱۸].

پیامدهای متابولیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند؛ زیرا به نظر می‌رسد زنان مبتلا به این سندرم، مستعدتر از سایرین به اختلال در تحمل گلوکز و دیابت شیرین نوع ۲ هستند. شواهد حاصل از مطالعات مروری نظام‌مند و فراتحلیل‌ها نشان می‌دهند که شیوع اختلالات گلوکز و دیابت شیرین نوع ۲ در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت تأثیر عواملی مانند قومیت و چاقی قرار دارد؛ بااین‌حال، افزایش خطر متابولیک به‌طور مداوم در این جمعیت گزارش شده است [۲۶و۲۷]. علاوه بر این، ارتباط میان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و دیابت شیرین نوع ۲ ممکن است دوسویه باشد؛ زیرا در برخی مطالعات، بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان مبتلا به دیابت شیرین نوع ۲ نیز مورد بررسی قرار گرفته است [۲۸]. این یافته‌ها بر اهمیت در نظر گرفتن سلامت متابولیک به‌عنوان یکی از اجزای اساسی ارزیابی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأکید می‌کنند، به‌جای آنکه توجه صرفاً بر علائم تولیدمثلی متمرکز شود.

از دیدگاه بالینی، شناسایی اختلالات متابولیک پیش از بروز دیابت آشکار می‌تواند فرصتی برای مداخله زودهنگام فراهم کند [۳۱]. بنابراین، ارزیابی تنظیم گلوکز و مقاومت به انسولین می‌تواند به شناسایی زنانی کمک کند که ممکن است به پیگیری دقیق‌تر وضعیت متابولیک نیاز داشته باشند. اگرچه شاخص‌هایی مانند HOMA-IR در پژوهش‌ها و بررسی‌های بالینی کاربرد دارند، تفسیر آن‌ها باید با در نظر گرفتن تفاوت‌های ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه و روش‌های ارزیابی انجام شود [۲۹و۳۰]. افزون بر این، هنگام مقایسه یافته‌های متابولیک مطالعات مختلف، باید تفاوت‌های مربوط به سن، شاخص توده بدنی، قومیت و فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز مدنظر قرار گیرند.

با وجود پیشرفت‌های حاصل‌شده در درک ارتباط میان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاومت به انسولین، انجام پژوهش‌های بیشتر برای روشن شدن رویدادهای مولکولی تعیین‌کننده استعداد فردی نسبت به عوارض متابولیک ضروری است. به‌ویژه، بررسی سازوکارهای تنظیمی دخیل در پیام‌رسانی انسولین، اتوفاژی، آپوپتوز و شبکه‌های بیان ژن می‌تواند به شناسایی نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی بالقوه کمک کند. همچنین، انجام مطالعات طولی در جمعیت‌هایی با ویژگی‌های بالینی و جمعیت‌شناختی مشخص، برای تعیین چگونگی تبدیل ناهنجاری‌های متابولیک اولیه به اختلال در تحمل گلوکز و دیابت شیرین نوع ۲ ضروری است.

نتیجه‌گیری

مقاومت به انسولین یکی از ویژگی‌های متابولیک اصلی PCOS است که اختلالات تولیدمثلی را با افزایش استعداد ابتلا به دیابت شیرین نوع ۲ مرتبط می‌سازد. این وضعیت از طریق ایجاد اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی انسولین، تغییر در متابولیسم گلوکز و افزایش تولید آندروژن‌های تخمدانی، می‌تواند هم در بروز ناباروری و هم در ایجاد عوارض متابولیک بلندمدت نقش داشته باشد. ازاین‌رو، ارزیابی زودهنگام وضعیت متابولیک، در کنار بررسی‌های مناسب تولیدمثلی، در مدیریت بالینی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اهمیت دارد. انجام مطالعات بیشتر با تمرکز بر سازوکارهای مولکولی مقاومت به انسولین و مسیرهای تنظیمی مرتبط با آن می‌تواند به درک بهتر روند پیشرفت بیماری کمک کرده و زمینه را برای تدوین راهبردهای مؤثرتر در شناسایی زودهنگام خطر و مدیریت درمانی فردمحور فراهم سازد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه یک مقاله مروری است که بر اساس بررسی و تحلیل منابع و مطالعات منتشرشده پیشین تدوین شده است. در این پژوهش هیچ‌گونه مداخله یا گردآوری داده‌های اولیه از بیماران انجام نشده و اطلاعات فردی یا قابل شناسایی بیماران مورد استفاده قرار نگرفته است؛ بنابراین، اصول محرمانگی، حفظ حریم خصوصی و حقوق افراد رعایت شده و اخذ کد اخلاق برای این مطالعه ضرورت نداشته است.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچگونه تعارض منافعی وجود ندارد.

منابع مالی

هزینه‌های این طرح توسط نویسنده مسئول تأمین گردیده است.

منابع

1. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh KJRs. Environment, lifestyle, and female infertility. 2021;28(3):617-38.
2. Sharma A, Shrivastava D, Sharma IV AJC. Psychological problems related to infertility. 2022;14(10).
3. Deans R. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Med Sci (Basel). 2019;7(10).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

4. Shi N, Ma H-bJFiE. Global trends in polycystic ovary syndrome research: A 10-year bibliometric analysis. 2023;13:1027945.

5. Waghmare SV, Shanoo A. Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review With a Focus on Diagnosis, Pathophysiology, and Management. Cureus. 2023;15(10):e47408.

6. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and sterility. 2012;97(1):28-38.e25.

7. Sikiru AB, Adeniran MA, Akinola K, Behera H, Kalaignazhal G, Egena SSA. Unraveling the complexity of the molecular pathways associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and identifying molecular targets for therapeutic development: a review of literature. Middle East Fertility Society Journal. 2023;28(1):16.

8. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. Appl Clin Genet. 2019;12:249-60.

9. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). J Assist Reprod Genet. 2022;39(11):2439-73.

10. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. Fertility and sterility. 2015;103(2):303-16.

11. Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, Ferriani RA, Reis RMD, Furtado CLM. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. Reprod Sci. 2022;29(3):680-94.

12. Khan MJ, Ullah A, Basit SJTaocg. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. 2019:249-60.

13. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif AJEr. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. 2012;33(6):981-1030.

14. Li M CX, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu HJSt, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. 2022.

15. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. Int J Mol Sci. 2023;24(4).

16. Wang J, Wu D, Guo H, Li MJLs. Hyperandrogenemia and insulin resistance: the chief culprit of polycystic ovary syndrome. 2019;236:116940.

17. Karkera S, Agard E, Sankova LJEJoB, Research MS. The clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the treatment options. 2023;11(1):57-91.

18. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He BJJoor. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. 2023;16(1):9.

19. Tong C, Wu Y, Zhang L, Yu YJFie. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. 2022;13:1091147.

20. Wang K, Li YJFie. Signaling pathways and targeted therapeutic strategies for polycystic ovary syndrome. 2023;14:1191759.

21. Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJJNRE. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. 2021;17(9):534-48.

22. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel BJAS. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. 2021;8(18):2100275.

23. Beulens JW, Pinho MG, Abreu TC, den Braver NR, Lam TM, Huss A, et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes—an exposome approach. 2022;65(2):263-74.

24. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Mastrolorenzo E, Para O, Giordano MJIjoms. Influence of gender in diabetes mellitus and its complication. 2022;23(16):8850.

25. Cioana M, Deng J, Nadarajah A, Hou M, Qiu Y, Chen SSJ, et al. Prevalence of polycystic ovary

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]

syndrome in patients with pediatric type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2022;5(2):e2147454.

26. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Baio GJHR. Incidence and prevalence of diabetes and cost of illness analysis of polycystic ovary syndrome: a Bayesian modelling study. 2018;33(7):1299-306.

27. Kakoly N, Khomami M, Joham A, Cooray S, Misso M, Norman R, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. 2018;24(4):455-67.

28. Long C, Feng H, Duan W, Chen X, Zhao Y, Lan Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. 2022;13:980405.

29. Magri CJ, Fava S, Galea JJD, Research MSC, Reviews. Prediction of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus using routinely available clinical parameters. 2016;10(2):S96-S101.

30. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta AJIjoe, metabolism. Assessment of insulin sensitivity/resistance. 2015;19(1):160.

31. Singla J, Yadav S, Gayen JR. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: A focus on pathogenesis, risk factors, and therapeutic strategies. Journal of reproductive immunology. 2026;176:104943.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-29]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.8]