

بررسی استرس اکسیداتیو، فاکتورهای التهابی و برخی ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی در سندرم تخمدان پلی کیستیک (مطالعه مورد شاهدی)

فرزانه منتظری فر^{۱*}، مرضیه قاسمی^{۲*}، رسول تقوی فر^۳، مهدیه کیخانزاد^۴، منصور کر جی بانی^۵، ابراهیم علیجانی^۶

۱. دانشیار گروه تغذیه، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۲. دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات سلامت بارداری، بیمارستان امام علی (ع)، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۳. کارشناسی ارشد گروه تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۴. پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۵. دانشیار گروه تغذیه، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۶. استادیار گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۲
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۲۳

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی در زنان سنین ناباروری است. زنان مبتلا به این بیماری، در معرض خطر زودرس بیماری های قلبی - عروقی قرار دارند. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو، فاکتورهای التهابی و سایر عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به PCOS انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد شاهدی، ۵۰ زن مبتلا به PCOS و ۵۰ زن سالم مراجعه کننده به کلینیک ناباروری زاهدان که از نظر سن و BMI همسان شده بودند، به روش نمونه گیری در دسترس انتخاب شدند. در کلیه افراد، شاخص های تن سنجی، بیوشیمیایی، کمپلمان های C۳، C۴، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) و سطح مالون دی آلدئید (MDA) اندازه گیری شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از روش های آماری آزمون تی مستقل و تحلیل واریانس، در سطح معناداری $P < 0/05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: نتایج نشان داد میانگین دور کمر $(P=0/048)$ ، فشار خون سیستولیک $(P < 0/01)$ و دیاستولیک $(P < 0/048)$ ، LDL کلسترول $(P=0/05)$ و MDA $(P < 0/001)$ سرم در زنان PCOS به طور معناداری بیشتر و میانگین سطح HDL کلسترول $(P=0/03)$ و TAC $(P=0/05)$ به طور معنی داری، کمتر از گروه کنترل بود. میانگین سطح سرمی C۳ و C۴ در گروه PCOS بیشتر از گروه کنترل بود اما این اختلاف، فقط برای C۳ معنادار بود $(P=0/03)$. **نتیجه گیری:** یافته ها نشان داد که اختلالات لیپید، مارکرهای استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در زنان PCOS با چاقی شکمی، بیشتر بود. بنابراین غربالگری این فاکتورها و مدیریت وزن، به ویژه در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، در استراتژی درمانی پیشنهاد می شود.

کلیدواژه ها:

سندرم تخمدان پلی کیستیک، استرس اکسیداتیو، پروتئین کمپلمان C۳ و C۴، اختلالات لیپید، چاقی.

* نویسنده مسئول: فرزانه منتظری فر و مرضیه قاسمی

نشانی: دانشیار، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران
نشانی: دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

تلفن: ۰۹۱۵۵۴۱۶۹۰۳

تلفن: ۰۹۱۵۳۰۲۰۶۰۱

رایانامه: fmontazerifar@gmail.com

رایانامه: drghasemim@yahoo.com

شناسه ORCID: 0000-0001-9479-0119

شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0001-5056-5724

۱. مقدمه

سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان در سنین باروری است (۱ و ۲) و با طیف وسیعی از تظاهرات بالینی؛ از جمله کم کاری تخمدان، اختلالات قاعدگی، هیپرآندروژنیسم، هیرسوتیسم و مقاومت به انسولین و چاقی همراه است (۳ و ۴ و ۵). علاوه بر این، مدارکی وجود دارد که ریسک بیماری قلبی و عروقی از جمله مقاومت به انسولین، چاقی شکمی، دیس لیپیدمی، دیابت نوع ۲ و التهاب (۶ و ۷) در زنان مبتلا به PCOS بسیار زیاد است. چاقی، یکی از اختلالات شایع در زنان مبتلا به PCOS است که علاوه بر تشدید هیپرگنادیسم، نقش مهمی در افزایش استرس اکسیداتیو دارد و به مقاومت به انسولین نیز کمک می کند (۶). افزایش چربی ذخیره شده در بافت آدیپوز شکمی می تواند علت اختلال در عملکرد چربی، افزایش سایتوکاین های موضعی و سیستمیک (۸) و عدم تعادل اکسیدان و آنتی اکسیدان (۹) در PCOS باشد. استرس اکسیداتیو که با عدم تعادل سطح اکسیدان و آنتی اکسیدان های ناشی از تولید بیش از حد اکسیژن های فعال و گونه های نیتروژن تعیین می شود (۲) نه تنها بر سیستم قلبی-عروقی بلکه بر سیستم تولیدمثل زنان نیز تأثیر می گذارد (۱۰). نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز PCOS (۱۱ و ۱۲) نشان داده است که عدم تعادل در سطح آنتی اکسیدان و اکسیدان می تواند منجر به تعدادی از بیماری های تولیدمثل مانند آندومتریوز، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و ناباروری و همچنین عوارض حاملگی مانند سقط خودبه خود و پره اکلامپسی شود (۱۳ و ۱۴). افزایش تولید گونه های فعال اکسیژنی ممکن است باعث تکثیر سلول های مزانشیمی تخمدان در بیماران PCOS شود (۱۲) و منجر به پیشرفت بیماری گردد (۶ و ۱۳). از طرف دیگر، افزایش سطح مارکرهای التهابی در این بیماران، یکی از علل ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال و به عنوان یک مارکر معنی داری بیماری های قلبی-عروقی شناخته شده است (۷). افزایش سطح پروتئین واکنشی C (۹) و کمپلمان های C۳، C۴ (۷ و ۱۵) و همچنین افزایش سایتوکاین های یک آلفا و یک بتا در بیماران PCOS نشان می دهد که این اختلال می تواند یک بیماری التهابی مزمن خفیف باشد (۷ و ۱۶). بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به PCOS در مطالعات قبلی، افزایش سطح تعادل پرواکسیدان-آنتی اکسیدان (۲) و مالون دی آلدئید سرم و کاهش سطح سوپراکسید دیسموتاز و ظرفیت تام

آنتی اکسیدانی را نشان داده است (۱۴ و ۱۷). در برخی تحقیقات، ارتباط بین TAC، مایع فولیکولار و میزان حاملگی و مدت ناباروری در زنان مبتلا به PCOS گزارش شده است (۱۸). با توجه به نقش مهم استرس اکسیداتیو به همراه اختلالات لیپیدی در ایجاد عوارض متابولیک، مطالعه حاضر به منظور بررسی سطح سرمی ظرفیت تام آنتی اکسیدان ها و مالون دی آلدئید و کمپلمان های C۳، C۴، لیپید پروفایل و چاقی به عنوان پیشگویی کننده های خطر بیماری های قلبی-عروقی در بیماران PCOS طراحی شد.

۲. مواد و روش ها

این مطالعه مورد شاهدهی، بر روی ۵۰ نفر از زنان مبتلا به PCOS (میانگین سنی $26/2 \pm 4/8$ سال) مراجعه کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان امام علی ابن ابی طالب (ع) شهر زاهدان که بیماری آن ها با تشخیص متخصص زنان براساس معیار روتردام (۶) و سونوگرافی حاکی بر تخمدان بزرگ شده پلی کیستیک تأیید شده بود و ۵۰ نفر زن سالم نابارور (میانگین سنی $26/4 \pm 5/5$ سال) مراجعه کننده به کلینیک نازایی که تخمک گذاری مناسب داشتند و PCOS نداشتند، انجام شد. دو گروه از نظر سن و شاخص توده بدن (BMI) همسان سازی شدند و به روش نمونه گیری تصادفی ساده وارد مطالعه شدند. طیف سنی نمونه ها بین ۱۸-۳۸ سال بود و مطالعه از اردیبهشت لغایت مهرماه سال ۱۳۹۸ انجام شد.

معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه ابتلا به اختلالات تیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی، بیماری های عفونی، کلیوی، قلبی-عروقی، دیابت، فشار خون بالا، علائم یا نشانه های سایر تومورهای ترشح آندروژن یا سایر غدد درون ریز بود و همچنین استفاده کنندگان از داروهای کورتیکو استروئیدی و داروهای کاهش دهنده چربی خون، استفاده کنندگان از مکمل یا رژیم غذایی چاقی/لاغری، قرص های کنتراستپتیو خوراکی در هر دو گروه در نظر گرفته شد. قد و وزن برای ارزیابی شاخص توده بدن و دور کمر برای ارزیابی چاقی شکمی، اندازه گیری شدند. بعد از ۱۴ ساعت ناشتایی، از هر یک از شرکت کنندگان، ۱۰ میلی لیتر خون برای آزمایش های بیوشیمیایی گرفته شد.

سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL کلسترول (LDL-C) و HDL کلسترول (HDL-C) به روش آنزیماتیک و رنگ سنجی (کیت شرکت پارس آزمون، ایران) با دستگاه اتوآنالیزر Technicon RA-1000 (کشور ایرلند)

۱.۲. روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

آزمون آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۲۴ انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگراف اسمیرنوف ارزیابی شد.

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند. برای مقایسه میانگین متغیرها بین دو گروه مورد مطالعه، از آزمون آماری تی مستقل و آنالیز واریانس استفاده شد. همبستگی بین متغیرها با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون، تجزیه و تحلیل آماری شد. $P < 0.05$ به عنوان تفاوت معنی دار مقادیر متغیرها در بین دو گروه در نظر گرفته شد.

۳. یافته‌ها

نتایج مطالعه نشان داد میانگین دور کمر ($P = 0.048$)، فشار خون سیستولیک ($P < 0.01$) و دیاستولیک ($P = 0.048$) به طور معناداری در گروه PCOS بیشتر بود. میانگین سطح سرمی HDL - C ($P = 0.03$) و TAC ($P = 0.05$) در زنان مبتلا به PCOS به طور معنی داری کمتر، اما سطح سرمی LDL - C ($P = 0.05$) و MDA ($P < 0.001$) به طور چشمگیری بیشتر از افراد سالم بود. میانگین سطح سرمی C₃، C₄ در گروه PCOS بیشتر از گروه شاهد بود، با این حال، این اختلاف، فقط برای C₃ معنادار بود ($P = 0.03$) (جدول ۱).

بلافاصله پس از خون گیری اندازه گیری شد. مابقی سرم در میکروتیوپ در فریزر ۲۰- برای انجام آزمایش‌های کمپلمان‌های C₃، C₄، مالون دی‌آلدئید (MDA) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) نگهداری شد.

سطح سرمی TAC، براساس قدرت آنتی‌اکسیدان‌های سرم در احیای یون Fe³⁺ به Fe²⁺ در حضور ماده تری‌پیریدیل تریازین (به روش FRAP) در طول موج ۵۹۳ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر و فتومتر اندازه گیری و فعالیت FRAP براساس $\mu\text{mol/L}$ بیان شد. سطح سرمی MDA، به روش تیوباربیتریک اسید با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه گیری و براساس $\mu\text{mol/L}$ بیان شد (۱۹). سطح سرمی کمپلمان‌های C₃، C₄ به روش ایمونوتوربیدومتری (کیت شرکت Euroimmune ساخت کشور آلمان) با استفاده از آنالیزور فتومتریک اندازه گیری شد.

این پروژه در کمیته اخلاق معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان با کد IR.ZAUMS.REC.1398.023 تأیید شد. قبل از انجام تحقیق، از کلیه افراد شرکت کننده، رضایت نامه اخلاقی گرفته شد.

جدول ۱. مقایسه اطلاعات دموگرافیک و آنتروپومتریک و آزمایش‌های بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS و گروه کنترل

Pv	گروه کنترل	گروه PCOS	متغیرها
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۳۴	۲۶/۴ \pm ۵/۵	۲۶/۲ \pm ۴/۸	سن (سال)
۰/۵	۶۷/۵ \pm ۱۲/۲	۶۸/۲ \pm ۱۳/۵	وزن (kg)
۰/۶۳	۲۶/۴ \pm ۱/۷	۲۶/۶ \pm ۵/۶	شاخص توده بدن (kg/m^2)
۰/۰۴۸	۹۵/۹ \pm ۴/۹	۹۹/۱۰ \pm ۴/۳	دور کمر (Cm)
۰/۰۱	۱۱۸/۶ \pm ۲/۷	۱۳۴/۱۱ \pm ۶/۷	فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۰۴۷	۸۰/۵ \pm ۶/۹	۸ \pm ۱۰/۵	فشارخون دیاستولیک (mmHg)
۰/۷۶	۹۴/۶ \pm ۶/۳	۹۴ \pm ۱۳	قندخون ناشتا (mg/dL)
۰/۹۳	۱۸۶/۲۱ \pm ۷/۲	۱۸۷/۳۳ \pm ۱/۸	کلسترول تام (mg/dL)
۰/۹۳	۱۲۰/۲۰ \pm ۸/۵	۱۳۴/۶۳ \pm ۷/۶	تری گلیسرید (mg/dL)
۰/۰۴۹	۱۰۵/۱۰ \pm ۷/۶	۱۱۴/۲۸ \pm ۵	LDL (mg/dL)
۰/۰۳	۴۰/۷ \pm ۶/۲	۳۶/۲ \pm ۲/۷	HDL (mg/dL)
۰/۰۴	۱/۰ \pm ۱/۰۳	۱/۰ \pm ۶/۰۸	C ₃ (g/L)
۰/۱۱	۰/۰ \pm ۲۷/۰۳	۰/۰ \pm ۳۴/۰۳	C ₄ (g/L)
۰/۰۴	۳۵۶ \pm ۱۰۵۱	۳۰۱ \pm ۹۲۰	TAC ($\mu\text{mol/l}$)
۰/۰۰۰۱	۴۲/۲۱ \pm ۲	۲۱/۷ \pm ۵	MDA ($\mu\text{mol/l}$)

داده‌ها با میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند.

اختصارات: PCOS: سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ LDL لیپوپروتئین با دانسیته کم، HDL لیپوپروتئین با دانسیته زیاد، TAC: ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی. MDA: مالون دی آلدئید.

جدول ۲. مقایسه شاخص‌های بیوشیمیایی، استرس اکسیداتیو و مارکرهای التهابی در بیماران مبتلا به PCOS و گروه کنترل بر اساس چاقی شکمی

Pv	گروه کنترل		Pv	گروه PCOS		گروهها
	>۸۸ (تعداد=۳۹)	<۸۸ (تعداد=۱۱)		>۸۸ (تعداد=۴۳)	<۸۸ (تعداد=۷)	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	دور کمر (Cm) متغیرها
۰/۵۵	۱۲۳/۱۱۹/۶	۱۱۸/۸۳/۶	۰/۶۵	۱۳۹/۷۷/۵	۱۲۷/۵	فشارخون سیستولیک (mmHg)
۰/۵۷	۸۵/۶۳/۴	۴۳/۸۰	۰/۹۸	۱۰۱/۹۳/۲	۷۳/۹۷	فشارخون دیاستولیک (mmHg)
۰/۶۶	۹۴/۵۳/۸	۹۵/۸۳/۳	۰/۷۰	۹۳/۱۳/۶	۹۵/۱۲/۷/۸	قندخون ناشتا (mg/dL)
۰/۰۶	۱۸۳/۲۱/۷/۵	۱۶۳/۱۹۷	۰/۵۷	۳۵/۱۹۴	۲۶/۱۸۶	کلسترول تام (mg/dL)
۰/۹	۱۲۰/۲۲/۶	۱۶۳/۱۲۱	۰/۰۵۶	۱۴۷/۶۷/۸	۱۲۵/۳۲/۵	تری گلیسرید (mg/dL)
۰/۷	۹۳/۱۰۹/۴	۷۳/۱۰۹/۴	۰/۲۸	۲۰/۱۲۶	۱۱/۱۱۴	LDL (mg/dL)
۰/۷	۳۸/۲۳/۸	۲۳/۳۹/۷	۰/۶۷	۴۰/۷/۴	۴۱/۶/۷/۶	HDL (mg/dL)
۰/۴۷	۱/۰/۳۳/۴۸	۱/۰/۳۳/۳۸	۰/۰۴۶	۱۰/۰/۷/۸۴	۱/۰/۳۲/۳۲	C۳ (g/L)
۰/۲۶	۰/۰/۲۹/۱۰	۰/۰/۲۳/۰۵	۰/۲۴	۰/۰/۳۴/۱۷	۰/۰/۲۲/۰۷	C۴ (g/L)
۰/۱۶	۳۴۷/۱۰۱/۴	۳۷۶/۱۰۸/۵	۰/۰۰۰۱	۱۴۹/۵۶۹	۱۲۷/۹۸۲	TAC (μ mol/l)
۰/۶۶	۲۱/۶۳/۶	۲۲/۸۳/۸	۰/۳۲	۴۳/۱۹/۶/۶	۳۷/۱۸/۷	MDA (μ mol/l)

داده‌ها با میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند.

€ بین دو گروه < ۸۸ سانتی متر : P < ۰/۰۵

Φ بین دو گروه < ۸۸ سانتی متر: P < ۰/۰۰۱

¶ بین دو گروه > ۸۸ سانتی متر : P < ۰/۰۵

همچنین، بین TAC با دور کمر (P=۰/۰۰۷ و P=۰/۳۹۴) و فشار خون سیستولیک (P=۰/۰۰۷ و r= -۰/۷۷۴) و C ۳ (P=۰/۰۰۷ و r= -۰/۴۳۵) و C ۴ (r= -۰/۴۸۲ و P=۰/۰۰۳) همبستگی منفی معنی‌داری مشاهده شد. همبستگی مثبت معنی‌داری بین C ۳ با کلسترول تام (P= ۰/۰۵ و r=۰/۳۰۹) و تری‌گلیسرید (P= ۰/۰۳) و LDL -C (P= ۰/۰۳ و r=۰/۳۴۳) نیز مشاهده شد.

۴. بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه نشان داد که در زنان مبتلا به PCOS، سطح سرمی MDA در مقایسه با گروه کنترل به‌طور چشمگیری بیشتر و سطح TAC سرم کمتر بود. این

بر اساس نتایج جدول ۲، در زنان مبتلا به PCOS چاقی شکمی میانگین سطح سرمی تری‌گلیسرید (P=۰/۰۵)، LDL -C، (P=۰/۰۵) C3 و MDA (P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل بیشتر، در حالی که سطح سرمی TAC به‌طور معنی‌داری کمتر بود (هر دو P<۰/۰۰۱). همچنین یافته‌ها نشان داد که سطح MDA و TAC سرم در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل بدون چاقی شکمی، تفاوت معنی‌داری داشت (هر دو P=۰/۰۵).

در زنان مبتلا به PCOS، بین MDA با LDL -C (P< ۰/۰۱ و r=۰/۴۲) و C3 (P= ۰/۰۵ و r=۰/۴۹۸) همبستگی مثبت معنی‌دار و با HDL -C (P< ۰/۰۱) و LDL -C (r= -۰/۳۹۴) همبستگی منفی معنی‌داری مشاهده شد.

یافته‌ها با چند مطالعه دیگر که سطح استرس اکسیداتیو در زنان PCOS را بررسی کردند مطابقت دارد (۲ و ۵ و ۱۰ و ۱۷). در عین حال، مطالعات دیگری گزارش کردند که سطح MDA (۲۲) و TAC سرم (۱۸) در زنان PCOS در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری ندارد. در یک مطالعه نیز سطح TAC سرم در زنان PCOS بالاتر از گروه کنترل گزارش شد که علت این موضوع می‌تواند در پاسخ به سطح بالای اکسیدان‌های خون باشد (۵).

در هر حال MDA یکی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو مزمن است که ممکن است در سندرم پلی‌کیستیک تخمدان از نظر پاتولوژیکی قابل بررسی باشد. احتمالاً افزایش مقاومت به انسولین، چاقی، دیس لیپیدمی و هیپرگنادیسم مرتبط با PCOS، سطح MDA سرم را افزایش (۱۰ و ۲۰) و به‌طور هم‌زمان سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را کاهش می‌دهد (۱۰).

در این مطالعه، وزن و شاخص توده بدن در دو گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت اما میانگین دور کمر در زنان PCOS به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود. تفاوت در شاخص توده بدن (BMI) به‌عنوان یکی از فاکتورهای مداخله‌گر در سندرم پلی‌کیستیک تخمدان می‌باشد. از آنجایی که در این مطالعه، دو گروه از نظر BMI همسان‌سازی شدند؛ نبود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه، منجر به حذف اثر این فاکتور شد. برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که مالون‌دی‌آلدئید یک ریسک فاکتور بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده است که سطح آن در زنان PCOS غیرچاق نیز در مقایسه با افراد سالم به‌طور معنی‌داری، بیشتر گزارش شده است (۲۳-۲۱). در مطالعه حاضر، با توجه به اینکه بین بیماران و گروه کنترل از نظر دور کمر (به‌عنوان شاخص ارزیابی چاقی شکمی) تفاوت معنی‌داری وجود داشت؛ مقادیر لیپید پروفایل، استرس اکسیداتیو و کمپلمان‌های C۳ و C۴ بین زنان PCOS و گروه کنترل براساس چاقی شکمی مقایسه شد. نتایج نشان داد که زنان مبتلا به PCOS با و بدون چاقی شکمی در مقایسه با گروه کنترل، سطح MDA بالاتر و TAC سرم کمتری داشتند. در عین حال، همبستگی منفی معنی‌داری فقط بین TAC سرم و دور کمر در زنان PCOS مشاهده شد. در مطالعه Enechukwu و همکاران (۱۷)، BMI و دور کمر در زنان PCOS بیشتر از گروه کنترل بود. در تحقیق Dos Santos و همکاران (۲۰) نیز گزارش شد که سطح آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز در زنان PCOS چاق در مقایسه با زنان چاق بدون PCOS به‌طور معنی‌داری

کمتر است (۲۲). با توجه به نتایج مطالعه فعلی و مطالعات قبلی، به نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به PCOS بالا است، در عین حال این وضعیت در مبتلایان با چاقی شکمی، بارزتر می‌باشد. گزارش شده است که اغلب زنان PCOS چاق، دچار هیپرانسولینی و مقاومت به انسولین هستند (۲۱). مقاومت به انسولین، با افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد، منجر به گونه‌های اکسیژن آزاد می‌شود؛ بنابراین، انسولین ممکن است با تأثیر بر شاخص‌های ضدالتهاب علیه پاسخ‌های پیش‌التهابی هیپرگلیسمی دفاع کند (۶). در این تحقیق، سطح انسولین سرم و مقاومت به انسولین، اندازه‌گیری نشد اما بررسی فاکتورهای التهابی؛ از جمله کمپلمان‌های C۳ و C۴ نشان داد که میانگین سطوح سرمی C۳ و C۴ در گروه PCOS بیشتر از گروه شاهد بود، با این حال، این اختلاف فقط برای C3 معنادار بود. این یافته‌ها با چند مطالعه قبلی مطابقت داشت (۲۳ و ۲۴). اما در چند مطالعه گزارش شد، علی‌رغم بالاتر بودن سطح سرمی C۳ در زنان PCOS، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل مشاهده نشد (۷ و ۲۸). کمپلمان C۳ یک عامل خطر التهابی است که وقایع اولیه و مکرر CVD را پیش‌بینی می‌کند و با ریسک فاکتورهای CVD ارتباط دارد. افزایش سطح C۳ ممکن است تا حدودی با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط باشد تا با خود PCOS (۷). تجمع بافت چربی احشایی، عاملی مهم در ایجاد اختلالات متابولیک و التهاب خفیف مزمن می‌باشد (۲۵). در مطالعه حاضر، سطح C۳ سرم در زنان PCOS با چاقی شکمی، به‌مراتب بالاتر از افراد غیرچاق و گروه کنترل بود. چند مطالعه نیز نشان دادند سطح C۳ سرم می‌تواند با چاقی مرتبط باشد (۷ و ۲۴) و به‌عنوان یک مارکر التهابی قوی در مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS معرفی شده است (۲۴). طبق مطالعات انجام شده، در زنان مبتلا به PCOS سطح توتال کلسترول، LDL-C و تری‌گلیسرید سرم بالاتر و HDL-C سرم پایین‌تر از افراد سالم می‌باشد (۲۵). با این وجود در برخی مطالعات، سطح تری‌گلیسرید و HDL-C سرم، در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۷). در یک مطالعه نیز گزارش شد که زنان جوان غیرچاق مبتلا به PCOS با سطح تری‌گلیسرید بالا (به‌عنوان یکی از اختلالات سندرم متابولیک) سطوح بالایی از استرس اکسیداتیو را نشان می‌دهند (۵). بررسی یافته‌های بیوشیمیایی در خصوص سطح لیپید پروفایل در مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی تری‌گلیسرید و LDL در زنان PCOS در مقایسه با گروه کنترل، بیشتر و

این مطالعه، میانگین فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بین دو گروه به‌ویژه در زنان PCOS با چاقی شکمی در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری داشت. همبستگی منفی معنی‌داری نیز بین فشار خون و ظرفیت تام اکسیدانی (TAC) مشاهده شد. با توجه به اینکه پرفشاری خون به‌عنوان یک عامل خطر بالقوه برای بیماری‌های قلبی-عروقی در PCOS شناخته شده است؛ حتماً باید فشار خون بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک، در هر مراجعه به پزشک، اندازه‌گیری شود (۲۶).

در مطالعه حاضر، اندازه‌گیری نکردن سطح انسولین و مقاومت به انسولین و ارزیابی سطح CRP به‌عنوان یکی از شاخص‌های التهابی خفیف مزمن مرتبط با اختلال در عملکرد اندوتلیوم و فعال کردن کمپلمان‌ها در فرایند آتروژنز (۲۹)، سنجش ترکیب بدن از نظر درصد چربی و حجم کم نمونه، از محدودیت‌های تحقیق می‌باشند.

یافته‌های ما نشان داد که دیس لیپیدی، مارکرهای استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در زنان PCOS با چاقی شکمی، بیشتر بود. از آنجایی که این عوامل به‌عنوان فاکتورهای مؤثر در افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی مطرح هستند؛ باید برای این شرایط غربالگری شوند و مدیریت وزن، به‌ویژه در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک به‌عنوان یکی از اجزای اصلی استراتژی درمانی پیشنهاد می‌شود. با این وجود، نیاز به مطالعات بیشتری در خصوص ارتباط بین PCOS و سایر فاکتورها و مکانیسم‌های دخیل می‌باشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به دلیل تصویب و حمایت مالی طرح (شماره ۹۲۶۵، مورخ ۱۳۹۸/۱/۲۵)، خانم‌ها مهرانگیز نورا و نسرين رضایی که در انجام آزمایش‌ها در این تحقیق همکاری کردند و همچنین کلیه شرکت‌کنندگان در این پروژه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی اعلام نکرده‌اند.

HDL-C به‌طور معنی‌داری کمتر بود. اما تفاوت معنی‌داری در سطح توتال کلسترول در دو گروه مورد مطالعه، مشاهده نشد. دیس لیپیدی در PCOS مشابه مواردی است که در سندرم متابولیک مشاهده می‌شود (۲۶). این اختلال بیشتر در زنان مبتلا به PCOS چاق نسبت به لاغر دیده می‌شود که احتمالاً به‌طور ثانویه به دلیل وجود مقاومت به انسولین در افراد چاق، به‌ویژه چاقی شکمی می‌باشد (۲۵). گزارش شده است که چاقی شکمی، با افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی و کاهش HDL-C مرتبط می‌باشد (۲۹) و (۳۰). در مطالعه حاضر، سطح تری‌گلیسرید و LDL-C سرم (به‌عنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) در زنان مبتلا به PCOS با چاقی شکمی در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر است اما سطح کلسترول تام و HDL-C تفاوت معنی‌داری نداشت. افزایش سطح MDA سرم در زنان PCOS و همبستگی مثبت معنی‌دار بین MDA با LDL-C و همبستگی منفی معنی‌دار بین MDA با HDL-C سرم می‌تواند انعکاسی از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی باشد که احتمالاً ناشی از حمله رادیکال‌های آزاد است که اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه را مستعد آسیب‌های پراکسیداتیو می‌کند (۱۷). بر این اساس، پیشنهاد شده است که ارزیابی سطح لیپید و لیپید پروفایل و شاخص‌های آنتروپومتریک به‌عنوان قسمتی از ارزیابی خطر CVD در زنان PCOS صورت گیرد. در صورت داشتن چاقی، لزوم کاهش وزن و اصلاح شیوه زندگی توصیه گردد (۲۹).

در این مطالعه، همبستگی مثبت معنی‌دار بین C₃ با کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL-C و MDA سرم و همبستگی منفی معنی‌دار بین C₃ با TAC، پیشنهاد می‌کند که احتمالاً پروتئین کمپلمان C₃ می‌تواند با شاخص‌های اکسیداتیو و ریسک فاکتورهای CVD مرتبط باشد که البته نیاز به تحقیق بیشتر با حجم نمونه زیادتری دارد.

گزارش شده است که فشار خون در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با جمعیت عمومی، افزایش می‌یابد (۲۵) و (۲۷). چاقی، یک ریسک فاکتور قابل توجه فشار خون بالا است که در بیماران PCOS شایع می‌باشد و این متغیر در بسیاری از مطالعات، مورد توجه قرار نگرفته است (۲۷). در

References

[1]. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular

genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2015;36:487-525.

[2]. Heshmati N, Shahgheibi SH, Nikkhoo B, Amini S, Abdi M. Association of Pro-oxidant-Antioxidant Balance with Clinical and Laboratory Parameters and Its Relation to Different Drug Regimens in Polycystic Ovary Syndrome

- Women with Normal BMI. *Indian J Clin Biochem.* 2017; 32(3):315-22.
- [3]. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev* 2016;37:467-520.
- [4]. McEwen B, Hartmann G. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome (PCOS): Part 1. The impact of insulin resistance. *J Aust Tradit-Med So.* 2018; 24:214.
- [5]. Kuscuk NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88 (5):612-7.
- [6]. Lee JY, Baw CK, Gupta S, Aziz N, Agarwal A. Role of oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Womens Health Rev* 2010; 6: 96-107.
- [7]. Snyder ML, Shields KJ, Korytkowski MT, Sutton-Tyrrell K, Talbott EO. Complement protein C3 and coronary artery calcium in middle-aged women with polycystic ovary syndrome and controls. *Gynecol Endocrinol.* 2014; 30(7): 511-15.
- [8]. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1362-8.
- [9]. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):336-40.
- [10]. Karabulut AB, Cakmak M, Kiran RT, Sahin I. Oxidative stress status, metabolic profile and cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Med Sci (Turkey)* 2012;1:27-34.
- [11]. Sulaiman MAH, Al-Farsi YM, Al-Khaduri MM, Saleh J, Waly MI. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in Omani women. *Int J Womens Health* 2018;10 :763-71.
- [12]. Rahbarian R, Sadoughi SD. Effect of Catechin on Serum Levels of Inflammatory Cytokines, Antioxidant Enzymes Activity and DNA Oxidative Damage of Ovarian Tissue in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model. *Pars J Med Sci* 2017;15(1):23-35
- [13]. Tošić-Pajić J, Šeklić D, Radenković J, et al. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reprod Biol.* 2017;17(2):120-5.
- [14]. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:49.
- [15]. Shatha Abdul Wadood, Nada Abdal Kareem Kadhum, Maysoon Khalid Hussien . Immunoglobulins IgG, IgA, IgM, complement C3 and C4 levels in sera of patients with polycystic ovary syndrome and the risk of cardiovascular diseases. *J Biotechnol.* 2015; 14(2) :329-38.
- [16]. Zafari Zangeneh F, Abdollahi AR, Naghizadeh MM, Bagheri M. A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNFα . *Iran J Obstet Gynaecol Infertility* 2015 ;17(135). 9 5393.
- [17]. Enechukwu CI, Onuegbu AJ, Olisekodiaka MJ, Eleje GU, Ikechebelu JI, Ugboaja JO, Amah UK, Okwara JE, Igwegbe AO. Oxidative stress markers and lipid profiles of patients with polycystic ovary syndrome in a Nigerian tertiary hospital. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62 (5):335-43.
- [18]. Yilmaz N, Inal HA, Gorkem U, SarginOruc A, Yilmaz S, TurkkaniA. Follicular fluid total antioxidant capacity levels in PCOS . *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36 (5):654-7.
- [19]. Karajibani M, Hashemi M, Montazerifar F, Dikshit M . Antioxidant Status before and after Dietary Intervention in Cardiovascular Disease (CVD) Patients. *Mal J Nutr* 2010;16(3):1-12.
- [20]. Dos Santos ACS, Azevedo GD, Lemos TMAM. The influence of oxidative stress in inflammatory process and insulin resistance in obese women with polycystic ovary syndrome. *Transl Biomed.* 2016; 7:4.
- [21]. Karadeniz M, Erdogan M, Tamsel S, Zengi A, Alper GE, Caglayan O, et al. Oxidative stress markers in young patients with polycystic ovary syndrome, the relationship between insulin resistances. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116 (4):231-5.
- [22]. Yilmaz M, Bukan N, Ayyaz G, Karakoc A, Toruner F, Cakir N, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20 (12):3333-40.
- [23]. Wu Y, Zhang J, Wen Y, Wang H, Zhang M, Cianflone K. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 91:213-9.
- [24]. Yang S, Li Q, Song Y, Tian B, Cheng Q, Qing H, et al. Serum complement C3 has a stronger association with insulin resistance than high-sensitivity C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011; 95:1749-53.
- [25]. Yaghmaei M, Mokhtari M , Roudbari M , Harati M , Rashidi H, Dabiri S, et al. Comparison of the CRP and ESR Levels between Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Control Group. *J Guilan Uni Med Sci* 2008, 17(65): 108-116.
- [26]. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian Hypertension: Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(2): 433-x.
- [27]. Moti, M, Amini L, Mirhoseini Ardakani SS, Kamalzadeh S, Masoomikarimi M, jafarisani M, Oxidative stress and anti-oxidant defense system in Iranian women with polycystic ovary syndrome . *Iran J Reprod Med.* 2015; 13(6): 373-8.

Study of Oxidative stress, inflammatory factors and Some Cardiovascular risk in Polycystic Ovary Syndrome (Case control study) factors

Farzaneh Montazerifar^{1*}, Marzieh Ghasemi^{*2}, Rasul Taghvaeifar³, Mahdiah Keykhahnejad⁴, Mansour Karajibani⁵, Ebrahim Alijani⁶

1. Associate professor, Dept. of Nutrition, Pregnancy Health Research Center, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
2. Associate professor, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Pregnancy Health Research Center, Emam Ali Hospital, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
3. MSc, Dept. of Nutrition, Student Research Committee, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
4. Medical student, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
5. Associate professor, Dept. of Nutrition, Health Promotion Research Center, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
6. Assistant professor, Dept. of Immunology, Clinical Immunology Research Center, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common hormonal disorders in women of infertility. Women with PCOS are at high risk for early cardiovascular disease. The aim of this study was to evaluate the oxidative stress, inflammatory factors and other cardiovascular risk factors in patients with PCOS.

Materials and methods: In this case-control study, 50 women with PCOS and 50 healthy women referred to Zahedan Infertility Clinic who were matched for age and BMI were selected by convenient sampling method. Anthropometric parameters, biochemical tests, C3 and C4 complements, TAC and MDA levels were measured in all subjects. Data were analyzed using independent t-test and analysis of variance at the significant level $P < 0.05$.

Results: Results showed that mean waist circumference ($P = 0.048$), systolic blood pressure ($P < 0.01$) and diastolic ($P = 0.048$), serum LDL-C levels ($P = 0.05$) and MDA ($P < 0.0001$) were significantly higher in women with PCOS and serum HDL-C levels ($P = 0.03$) and TAC ($P = 0.05$) were significantly lower than control group. Mean serum levels of C3 and C4 were higher in the PCOS group than in the control group, but this difference was only significant for C3 ($P = 0.03$).

Conclusion: The findings showed that levels of dyslipidemia, oxidative stress and inflammatory factors were higher in PCOS women with abdominal obesity. Thus, screening of these factors and weight management, especially in obese women with polycystic ovary syndrome, is recommended in treatment strategy.

Received: 2020/01/12

Accepted: 2020/03/13

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Oxidative stress, complement protein C3 and C4, Dyslipidaemia, Obesity.