

## آیا استرس اکسیداتیو عامل ایجاد مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک است؟

فریده ظفری زنگنه<sup>۱</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** سندرم تخمدان پلی کیستیک با درجه‌ی شیوع ۱۲-۴ درصد، شایع‌ترین اختلال غدد داخلی (اندوکراین)- متابولیکی زنان در سن باروری می‌باشد. اختلال باروری در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک شامل هایپرانسولینمی، هایپراندرژیسم، عدم تخمک‌گذاری مزمن و ناباروری می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه‌ی مروری، شناسایی و تأیید نقش مهم استرس اکسیداتیو در ایجاد مقاومت به انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک بود.

**روش‌ها:** برای انجام این مطالعه، تمام اطلاعات مربوط از طریق پایگاه‌های داده مانند PubMed و Google scholar جمع‌آوری شد. این اطلاعات، از بین ۱۰۰ مقاله بین سال‌های ۲۰۲۰-۱۹۸۹ استخراج شده است. امروزه، ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک با استفاده از نشانگرهای گردش خون مانند مالون دی‌آلدئید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) انجام می‌شود.

**یافته‌ها:** مقاومت به انسولین می‌تواند با شرایط ایجاد اکسیداتیو استرس در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک همراه باشد. از این رو، به دست آوردن شاخص استرس اکسیداتیو را می‌توان ارزشمند و معرف بروز اختلالات متابولیکی در این سندرم دانست.

**نتیجه‌گیری:** استرس اکسیداتیو، می‌تواند یک نقش کلیدی در روند ایجاد مقاومت به انسولین داشته باشد. از این رو، ارزیابی شاخص استرس اکسیداتیو، می‌تواند به شناسایی علل متابولیکی ناشناخته‌ی سندرم تخمدان پلی کیستیک کمک نماید.

**واژگان کلیدی:** استرس اکسیداتیو؛ هایپرانسولینمی، مقاومت به انسولین، سندرم تخمدان پلی کیستیک

**ارجاع:** ظفری زنگنه فریده. آیا استرس اکسیداتیو عامل ایجاد مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک است؟. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۱): ۴۶۲-۴۵۰.

## مقدمه

دوران میانسالی با دیابت ملیتوس، اختلالات قلبی و فشار خون همراه می‌باشد. منشأ این سندرم هنوز ناشناخته است که علت آن، می‌تواند همان پیچیدگی آسیب‌شناسی با اختلال عملکرد اندوکراین- متابولیک در دو محور مغزی هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و گنادال باشد. از علل بروز تخمدان پلی کیستیک، می‌توان به اختلال در روند مسیره‌های متابولیک، مسیره‌های تنظیمی استروئیدها، مسیره نظارتی عمل گنادوتروپینی، مسیره‌های تنظیم متابولیسم گلوکز، چربی و مسیره مهم پیام‌رسانی انسولین اشاره کرد (۴).

تغییرات ریخت‌شناسی در تخمدان پلی کیستیک (PCOM) یا (Polycystic ovary syndrome morphology)، از یافته‌های بارز بالینی در این سندرم مزمن است (۵). معیارهای تشخیصی این سندرم، توسط انجمن اروپایی تولید مثل انسانی و جنین‌شناسی

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome) یا PCOS، با اختلالات غدد درون‌ریز و متابولیک همراه می‌باشد که نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری آن با درجه‌ی شیوع ۱۲-۴ درصد نزد زنان جوان بسیار شایع است (۱). در ایران، شیوع این بیماری بین ۷/۱-۱۴/۶ گزارش شده است (۲). این سندرم، از نظر علایم بالینی هتروژنوس یا ناهمگون می‌باشد و عدم تخمک‌گذاری در این زنان، عامل اصلی ناباروری است. عدم تخمک‌گذاری، به طور تقریبی عامل ۷۵ درصد نازایی در مبتلایان به این سندرم است. تظاهرات آن در دوران کودکی با بلوغ زودرس (با توجه به زمینه‌ی ارثی این سندرم) (۳)، در نوجوانی با هیرسوتیسم و اختلال سیکل قاعدگی و در دوران بعد از بلوغ، با ناباروری و عدم تحمل به گلوکز و در نهایت، در

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج)، بیمارستان ولی عصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
نویسنده‌ی مسؤول: فریده ظفری زنگنه؛ دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج)، بیمارستان ولی عصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

بردن الکترون‌ها از یک اتم یا مولکول است که می‌تواند مخرب باشد و استرس اکسیداتیو، یک عامل بر هم زنده‌ی تعادل بین ایجاد رادیکال‌های آزاد و دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی در سلول به شمار می‌آید (۱۲).

بدن ما به طور فیزیولوژیک باید بتواند طی دو روند فیزیکی/شیمیایی در برابر استرس اکسیداتیو دفاع نماید. دفاع فیزیکی، عبارت از موانعی برای محدود نگهداشتن فعالیت رادیکال‌های آزاد در مکان‌های تولیدشان در داخل سلول است. برای مثال، می‌توان آنزیم‌هایی را نام برد که توان خنثی کردن شکل‌های واکنشی خطرناک اکسیژن فعال را دارند. آنتی‌اکسیدان‌ها، در روند دفاع شیمیایی وارد می‌شوند. ویتامین C و ویتامین E، می‌توانند با دادن الکترون به رادیکال‌های آزاد، سبب قطع واکنش‌های زنجیره‌ای اولیه‌ی مخرب شوند. مراقبت از DNA، از دیگر مکانیسم‌های دفاعی داخل سلولی بدن در مقابل آسیب اکسیداتیوی به شمار می‌آید. برای مثال، درگیر شدن با پروتئین‌ها و غشاهای سلولی، از جمله پاسخ‌های استرسی پیچیده‌ای هستند که می‌تواند موجب تسریع روند خودکشی سلولی (Cell apoptosis) گردند (۱۳).

رادیکال‌های آزاد، گونه‌های شیمیایی هستند که به خاطر داشتن یک الکترون جفت نشده، می‌توانند به راحتی با اشتراک گذاشتن آن وارد واکنش شیمیایی گردند. این وضعیت ناپایدار انرژی آن‌ها، سبب واکنش رادیکال آزاد با مولکول‌های مجاور خود مانند پروتئین، چربی، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای نوکلئیک آزاد می‌گردد. رادیکال‌های آزاد اکسیژن، بیشترین عوامل آسیب‌رسان یا مهاجمی در سیستم‌های بیولوژیکی هستند که می‌توانند به طور زنجیره‌ای آسیب‌رسان باشند. این عوامل، به طور کلی به عنوان «گونه‌های اکسیژن فعال» (Reactive oxygen species یا ROS) شناخته شده‌اند (۱۴). گونه‌های اکسیژن فعال، شامل مولکول‌های اکسیژن رادیکال آزاد و غیر آزاد است که عامل ایجاد استرس اکسیداتیو می‌باشند. محل عمده‌ی تولید رادیکال‌های آزاد، میتوکندری است؛ چرا که آن‌ها محتوای انواع آنتی‌اکسیدان به عنوان عوامل ضد حمله در دو طرف غشای خود می‌باشند (۱۵). استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال و تجمع آن‌ها طی استرس محیطی، حتی در محصولات گیاهی نیز می‌تواند موجب آسیب و کاهش کمی و کیفی محصول گردد. تولید انواع اکسیژن فعال به عنوان یک عامل تعیین کننده، می‌تواند سبب پراکسیداسیون لیپیدها، غیر فعال شدن آنزیم‌ها و آسیب‌های اکسیداتیوی به DNA سلول گردد (۱۶). با این حال، ارتباط بین انواع ژنوم میتوکندری و اختلال عملکرد آن در PCOS، از مواردی است که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

آنتی‌اکسیدان‌ها به طور کلی، مواد شیمیایی مورد استفاده برای

(European Society of Human Reproduction and Embryology) یا ESHRE) و انجمن آمریکایی باروری و ناباروری (ASRM) با اصطلاح معیار Rotterdam تعیین شده است (۶).

برخی از محققان، شک دارند که «آیا این سندرم یک پارادوکس تکاملی است یا یک درگیری جنسی؟»، که ممکن است مربوط به وراثت، عوامل محیط زیست و حتی عامل یا عوامل داخل جنینی باشد (۷). به عنوان یک سندرم، PCOS اغلب بر اساس علائم بالینی دقیق درمان می‌شود و برنامه‌های درمانی به طور عمده شامل درمان الیگومنوره، هیرسوتیسم، آلوپسیا، آکنه و نازایی می‌باشند. یکی از مهم‌ترین برنامه‌های درمانی، کاهش خطر عوارض قلبی - عروقی می‌باشد (۸).

استرس اکسیداتیو، عامل بروز عدم ثبات یا هموستاز داخل سلولی است. هر گونه عوامل یا شرایطی که بتواند منجر به تولید رادیکال آزاد شود، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. در سلول سالم، برای برقراری هموستاز یا ثبات داخلی، باید یک تعادل نسبی بین پرواکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها وجود داشته باشد. به هم خوردن این تعادل، می‌تواند با افزایش پرواکسیدان‌ها و یا کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به استرس اکسیداتیو شود و طولانی شدن این شرایط، می‌تواند به راحتی سبب آسیب جدی در سلول گردد. علل اساسی در ارتباط با الگوهای شیوه‌ی زندگی مدرن یا اختلالات مربوط به افزایش پیری مادران، چاقی، دیابت، اضطراب، مصرف الکل، سیگار کشیدن و قرار گرفتن در معرض آلاینده‌ها از جمله مواردی هستند که سبب اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز می‌شوند. عامل مشترک در همه‌ی این شرایط، تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال است که اگر ظرفیت آنتی‌اکسیدان سلولی ناکارآمد باشد، برای خنثی کردن تشکیل Reactive oxygen species (ROS)، می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود (۹).

اکسیدان‌ها، ترکیبات شیمیایی هستند که منجر به تولید اکسیژن مولکولی (پرواکسیدان‌ها) می‌شوند که باید توسط آنتی‌اکسیدان‌ها خنثی شوند. به عبارت دیگر، این عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد تولید شده و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. سلول، می‌تواند استرس اکسیداتیو را به طور محدود تحمل کند، اما در حالات شدید، غشای سلولی، دچار آسیب می‌شود و با به هم خوردن شرایط هموستاز یا روند ثبات داخل سلول، عوارض پاتولوژیک تظاهر می‌نماید (۱۰).

امروزه، آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان عوامل پیش‌گیری کننده‌ی شیمیایی (Chemo preventive) برای مهار تولید رادیکال آزاد به کار می‌روند (۱۱). در اصل، اکسیداسیون یک فرایند شیمیایی برای از بین

جدی معنی‌دار و قابل توجه است. سیستم عامل اکسیداتیوی در فرایندهای پاتولوژیک مانند مقاومت انسولینی، هایپراندرژیسم و چاقی که البته مطلق نمی‌باشد، به طور معمول تخمدان پلی‌کیستیک را همراهی می‌نماید.

بنابراین، به منظور بررسی سطوح سیستم عامل در تخمدان پلی‌کیستیک، باید نشانگر مناسب انتخاب شود. نشانگرهایی مانند هموسیستین، مالون دی‌آلدئید (MDA)، دی‌متیل نامتقارن (ADMA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون (GSH) و پاراکسوناز-1 (PON1) را می‌توان در ارزیابی به کار برد (جدول ۱) (۳۰).

حدود ۴۲ درصد از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، عوارض چاقی دارند (۳۱). بافت چربی شکمی با بیماری‌های متابولیک بیشتر از بافت چربی زیر جلدی در ارتباط است. روش تشخیص میزان چاقی شکم هنوز مشخص نشده است، اما اندازه و ضخامت چربی احشایی که با استفاده از فن‌آوری الکترونیکی توموگرافی اشعه‌ی ایکس توسط رایانه‌های الکترونیکی تعیین می‌شود، اغلب به عنوان استاندارد طلایی در نظر گرفته می‌شود (۳۲). اگر چه شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) به عنوان یک معیار ارزیابی چاقی استفاده می‌شود، اما با این حال، حدود ۵۰ درصد از بیماران PCOS با BMI طبیعی، هنوز چاقی شکمی دارند (۳۳). انتظار می‌رود بیماران چاق سطح استرس اکسیداتیو جدی‌تری داشته باشند (۳۴) و ارتباط معنی‌داری از نشانگرهای سیستم عامل با شاخص‌های چاقی مانند BMI و چاقی دور کمر (Waist circumference یا WC) وجود دارد (۳۵).

شاخص اکسیداتیو استرس در زنان چاق به طور معنی‌داری بالاتر از زنان غیر چاق است (۳۶). از این رو، چاقی، علاوه بر چاقی شکمی، به طور مستقیم با اکسیداتیو استرس همراه است و به افزایش سطح آن در PCOS کمک می‌نماید (۳۷). اگر چه، چاقی تنها عاملی نیست که منجر به وضعیت اکسیداتیو استرس جدی‌تر در PCOS شود و سایر عوامل نیز باید در نظر گرفته شوند. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، زنان غیر چاق مبتلا به PCOS در مقایسه با بیماران فاقد PCOS، با استرس اکسیداتیو جدی‌تری همراهند (۳۰). بنابراین، چاقی به تنهایی عامل افزایش شاخص اکسیداتیو استرس در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک نمی‌باشد؛ هر چند که سیستم عامل اکسیداتیوی به عنوان یک انگیزه‌ی بالقوه در آسیب‌شناسی تخمدان پلی‌کیستیک شناخته شده است، اما هنوز نامشخص است که «آیا سطوح سیستم عامل اکسیداتیوی غیر طبیعی در بیماران مبتلا به PCOS عامل این سندرم است و یا با عوارض بالقوه‌ی آن ارتباط مستقیم دارد؟». هدف از انجام مطالعه حاضر، پرداختن به پاسخ همین سؤال بود.

ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو هستند که می‌توان آن‌ها را به اجزای شیمیایی اصلاح شده توسط اکسیژن واکنشی، آنزیم‌های رقیق‌کننده‌ی ROS یا مواد شیمیایی آنتی‌اکسیداتیو و عوامل رونویسی تنظیم‌کننده‌ی تولید ROS تقسیم‌بندی کرد. با این وجود، ارزیابی وضعیت اکسیداتیو استرس توسط نشانگرهای زیستی مشابه در بیماری‌های مختلف کار دشواری است؛ چرا که نشانگرهای مورد استفاده در یک بیماری خاص، محدود هستند و باید همیشه با دقت فیلتر شوند.

### چگونگی پروفایل یا مشخصات وضعیت استرس اکسیداتیو:

امروزه، رابطه‌ی استرس اکسیداتیو با بیماری‌های مزمن نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی (۱۷)، دیابت نوع ۲ (۱۸)، روان‌شناختی (۱۹)، سرطان (۲۰)، تخمدان پلی‌کیستیک (۲۱)، آلزایمر (۲۲)، Multiple sclerosis (MS) (۲۳) و بیماری‌های دیگر مطرح می‌باشد.

اندازه‌گیری اجزا و عوامل بسیار مختلف تولید شده در وضعیت استرس اکسیداتیو، قابل بررسی می‌باشد. این بررسی، روش شاخص استرس اکسیداتیو (Oxidative stress index یا OSI) نام دارد. این شاخص، یک راهبرد جدید برای ارزیابی هم‌زمان وضعیت استرس اکسیداتیو در روند بیماری را به نمایش می‌گذارد. از این رو، برای شناسایی متغیرهای فیزیولوژیک کلیدی بدن، از عوامل هورمونی، چربی، آنتی‌اکسیدانی و شاخص آهن به عنوان مسؤل وضعیت استرس اکسیداتیو در فرد استفاده می‌شود (۲۴). بنابراین، هر شرایطی که بتواند در حفظ ثبات یا هومئوستاز سلول اختلال ایجاد کند، می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو یا تولید انواع مولکول اکسیژن فعال شود که با روش شاخص استرس اکسیداتیو قابل بررسی و اندازه‌گیری می‌باشد.

### تخمدان پلی‌کیستیک و استرس اکسیداتیو: تخمدان پلی‌کیستیک،

به عنوان یک بیماری سیستمیک ناهمگن مزمن، اغلب با مقاومت به انسولین (Insulin resistance یا IR)، افزایش سطح آندروژن یا هایپراندرژیسم، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو همراه می‌باشد (۴). تحقیقات نشان داده است که سطح سیستم عامل اکسیداتیو استرس، به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به PCO در مقایسه با افراد طبیعی بالا می‌باشد. این ارزیابی از وضعیت اکسیداتیو استرس، با به کارگیری نشانگرهای گردش نظیر مالون دی‌آلدئید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) انجام شده است (۲۵). باید توجه داشت که سطح سیستم عامل اکسیداتیوی به طور قابل توجهی با عواملی همچون چاقی (۲۶)، مقاومت به انسولین (۲۷)، افزایش آندروژن‌ها (۲۸) و التهاب مزمن (۲۹) در ارتباط است. مطالعات اخیر، نشان می‌دهد که اختلاف سطوح عوامل اکسیداتیو و آنتی‌اکسیداتیو در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان سالم در سطوح سرمی و سلول‌های تخمدانی به طور

جدول ۱. نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۳۰)

نشانگرهای زیستی ارزیابی شده	مکان و منبع نشانگرهای زیستی	سطوح عوامل اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCO در مقایسه با گروه طبیعی	گروه PCO غیر وابسته به چاقی
نشانگرهایی که سطوح اکسیداتیو را نشان می دهند.			
مالون دی آلدئید (MDA)	سرم، اریتروسیت	بالتر	بالتر
محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGEs)	سرم	بالتر	
گزارتین اکسیداز (XO)	سرم	بالتر	پایین تر
۸- هیدروکسی داکسی گوآنوزین (8-OHdG)	سرم	پایین تر	
پراکسیداسیون لیپیدی (LPO)	مایع فولیکولی، سرم		
کربونیل پروتئین 1	سرم	بالتر	
گونه های اکسیژن واکنش پذیر (ROS)	مایع فولیکولی، سلول	بالتر	
وضعیت اکسیدان های تام (TOS)	گرانولوزا، سلول منونوکلنار	بالتر	بالتر
وضعیت اکسیدان های تام (TOS)	سرم	بالتر	
شاخص استرس اکسیداتیو (OSI)	سرم	بالتر	بالتر
هوموسیستئین (Hcy)	سرم	بالتر	بالتر
دی متیل آرژینین نامتقارن یا اسیمتریک (ADMA)	سرم	بالتر	بالتر
پرولیداز (PLD)	سرم	بالتر	بالتر
نیتروتیروزین (Ntyr)	سرم	بالتر	بالتر
اسید اوریک	سرم	بالتر	
نئوپترین (NEO)	سرم		
نشانگرهایی که سطوح اکسیداتیو را نشان می دهند.			
سوپراکسید دسموتاز (SOD)	سرم، اریتروسیت، مایع فولیکولی	بالتر	بالتر
گلو تاتیون (GSH)	سرم	پایین تر	پایین تر
پاراکسوناز 1 (PON1)	سرم	پایین تر	پایین تر
هومو اکسیژناز-1 (HO-1)	سرم	پایین تر	پایین تر
وضعیت آنتی اکسیدان تام (TAS)	سرم	پایین تر	پایین تر
ظرفیت آنتی اکسیدان تام (TAC)	سرم، مایع فولیکولی	پایین تر	
Vitamin E	سرم	پایین تر	
Vitamin C	سرم	پایین تر	پایین تر
تیول	سرم		پایین تر
ال-کارنیتین	سرم	پایین تر	

### بررسی ارتباط عوارض تخمدان پلی کیستیک با استرس اکسیداتیو

**مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو:** یکی از ویژگی های مهم در بیماری دیابت نوع ۲ که مشابه تخمدان پلی کیستیک می باشد، وجود مقاومت به انسولین است که ارتباط آن با چاقی، فشار خون بالا و بیماری های قلبی، گریز ناپذیر است (۳۸). انسولین در مغز، اعمال متابولیکی، نوروتروپیکی، نورومدولاتوری و نورواندوکرینی را به عهده دارد و برقراری هموستاز انرژی یکی از اعمال مهم متابولیکی و نورومدولاتوری انسولین به شمار می آید (۳۹).

انسولین، یک نورومدولاتور قوی در روند هموستاز انرژی است. با تزریق آنتی بادی آن درون هسته ای اپتیرمیدیا در هیپوتالاموس مغز

موش صحرایی، می توان پلی فاژیا یا پرخوری و چاقی را در حیوان مشاهده کرد (۴۱-۴۰). هموستاز انرژی در مغز توسط انسولین جهت تأمین انرژی درون مغزی می باشد که درون خود نورون ها نهفته است. این مسیر تولید انرژی، همراه با فعال شدن گیرنده های بتای سیستم عصبی سمپاتیک ( $\beta$ -adrenoreceptors) و جدا شدن یا اکستروژن گلوکز از ذخایر گلیکوژن سلول های گلیال مغزی است که درون آستروسیت ها رخ می دهد.

در نتیجه، با تبدیل شدن گلیکوژن آستروسیتی به گلوکز، قند پیش گفته از طریق حامل گلوکز 1 (Glucose transporter) یا GLUT1 توسط انسولین تحریک می شود و به مایع خارج سلولی

مقاومت انسولینی همچنين، می‌تواند با کبد چرب، آترواسکلروزیس، آکانتوزیس نیگرا (Acanthosis nigricans)، پلاک‌های پوستی و اختلالات باروری در زنان همراه باشد. مطالعات نشان می‌دهد که در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، وجود اختلال در سطح انسولین مغز، وجود اختلال در انتقال پیام یا سیگنال به دلایل ژنتیکی (۴۷) و یا وجود عوامل اپی‌ژنتیک و پلی‌مرفیسم (۴۸) نیز می‌تواند در ایجاد اختلالات مربوط به تولید مثل نقش مؤثر داشته باشد. همان‌طور که اختلال در تعادل انرژی نیز می‌تواند به اختلال باروری در این زنان منجر شود (۴۹).

فعالیت استروئیدوژنیک غیر طبیعی که در گندهای بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده می‌شود، ناشی از سطوح آندروژن بالای تخمدان آن‌ها می‌باشد که موجب توقف بلوغ فولیکولی و کمک در فرایند منفی عدم تخمک‌گذاری در این بیماران می‌گردد. مطالعات در محیط کشت نشان می‌دهد که میزان فعالیت استروئیدسازی سلول‌های تکا در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد حتی پس از این که سلول‌ها چندین بار کشت داده شوند، بیشتر است؛ چرا که افزایش ترشح آندروژن سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های دخیل در سنتز تستوسترون، مانند  $\beta 3$  هیدروکسی دهیدروژناز، Cytochrome P450 17 $\alpha$ -hydroxylase (CYP17) و CYP11A می‌شود (۵۰). در مبتلایان PCOS که چاق هستند، مقاومت انسولینی می‌تواند باعث اختلال در سنتز آندروژن‌ها شود و یا از طریق آدیپوسیتوکین‌ها به طور مستقیم یا غیر مستقیم محور مغز-تخمدان یعنی هیپوتالاموس و تخمدان‌ها، ترشحات آن‌ها و متابولیسم محیطی استروئیدها را تحت تأثیر قرار دهد (۵۱). از این رو، مقاومت انسولینی سیستمیک می‌تواند منجر به هایپرگلیسمی مزمن، هایپرانسولینمی و هایپرلیپیدمی (اختلالات متابولیکی) و التهاب‌های طولانی مدت در سراسر بدن شود. مقاومت انسولینی مغزی، سبب کاهش حساسیت مغز به انسولین می‌شود. به همین دلیل، تغییرات در رشد عصبی، اختلال در نوروپلاستی و اختلالات در انتقال و تحریک عصبی ظاهر می‌شود. باید به بسیاری از عوامل که به انتقال انسولین به مغز کمک می‌کنند مانند Glucotoxicity, Lipotoxicity، التهاب و خود استرس اکسیداتیو توجه داشت (۵۲). استرس، می‌تواند ناشی از اختلال در میتوکندری باشد (۵۳).

**سندرم متابولیک و استرس اکسیداتیو:** علاوه بر اختلالات باروری، اختلالات متابولیکی نیز همراه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد. سندرم متابولیک نیز مشابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با اختلال مقاومت به انسولین همراه می‌شود و مقاومت به انسولین، می‌تواند به طور مرکزی و محیطی آغازگر اختلالات دیگر در این دو سندرم باشد (۵۴).

انتقال می‌یابد. این گلیکوژن، در واقع یک منبع انرژی اضافی برای سلول‌های عصبی به شمار می‌آید که وابسته به سیستم عصبی سمپاتیک است. از این نتایج، می‌توان حساسیت بافت مغزی به هر دو ماده‌ی گلوکز و انسولین و نقش نورآدرنالین در فرایند انجام این روند هوموستاز را مطرح نمود؛ چرا که تأثیر انسولین بر فرایندهای عصبی در مغز به همراه نقش نورومدولاتوری منوآمین‌ها (نورآدرنالین) از مهم‌ترین عوامل کنترل هوموستاز انرژی در بدن به شمار می‌آید (۴۲). نورآدرنالین مغزی، از هسته‌ی لکوس سرلئوس در مغز میانی منشأ می‌گیرد که این هسته، محل تجمع بیشترین نورون‌های نورآدرنژیک می‌باشد و به عنوان هسته‌ی اصلی نورآدرنژیک مغز در مجاورت بطن چهارم در پل مغزی یا پونتین قرار دارد. فعالیت LC به طور چشم‌گیری با تولید و انتشار هماهنگ رهائش نورآدرنالین در سراسر سیستم عصبی مرکزی همراه است. به دنبال تخریب شیمیایی هسته‌ی لکوس در موش‌های مدل‌سازی شده‌ی PCO، تغییرات ریخت‌شناسی (Polycystic ovary morphology یا PCOM) در فولیکول‌ها رخ می‌دهد. فولیکول‌های انترال با اندازه‌ی کوچک و وجود یک روند هایپر تکوزیس (بزرگ شدن سلول‌های تکا در فولیکول)، بیانگر نقش نورآدرنالین مرکزی در فرایندهای ریخت‌شناسی تخمدانی هستند (۴۳). نقش مهم دیگر نورآدرنالین در محور مغزی-تخمدانی، کنترل ترشح ضرباندار Luteinizing hormone (LH) است. نقش نورآدرنالین در فرایند LH surge و همچنین، افزایش سطح متابولیت‌های آن در ادرار زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک بیانگر پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک است که در مطالعات حیوانی و انسانی ثابت شده است (۴۴). با افزایش بازدهی فعالیت سمپاتیک تخمدانی، هوموستاز کاته‌کولامینی تغییر می‌کند و منجر به کاهش انتخابی فعالیت گیرنده‌های بتا دو آدرنژیک (Selective down-regulation) در سطح سلول‌های بینابینی تکا در تخمدان می‌گردد و این پاسخ، به معنی به حداقل رساندن فعالیت گیرنده‌های بتا دو یا سرکوب آن در تخمدان می‌باشد (۴۵). بدین ترتیب، نورآدرنالین در فرایند هوموستاز انرژی نیز نقش مهمی دارد.

**هایپرآندروژنیسم و استرس اکسیداتیو:** هایپرآندروژنیسم از ویژگی‌های برجسته‌ی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است. میزان تستوسترون در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک به طور معمول بالاتر از محدوده‌ی طبیعی آن نسبت به زنان طبیعی است. فرضیه‌ی Codner و Escobar-Morreale، بر اساس شیوع دیابت نوع ۱ در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که در آن، تخمدان و آدرنال هر دو در معرض انسولین بالا قرار دارند. سطح آندروژن بالا و تخمدان پلی‌کیستیک نیز از شکایات مکرر زنان مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد (۴۶).

آشکار مقاومت به انسولین را می‌توان در سیستم عصبی سمپاتیک دید؛ چرا که انسولین بر تراکم گیرنده‌های عصبی اثرگذار است، نوراپی نفرین را مهار می‌کند و جذب سرتونین را در سیناپس‌های سیستم اعصاب مرکزی تحریک می‌کند (۶۹).

استرس اکسیداتیو در مغز برای تنظیم فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک، یک عامل مهم به شمار می‌آید و علت عمده‌ی فشار خون می‌تواند ناشی از فعالیت بیش از حد سیستم عصبی سمپاتیک در مغز باشد (۷۰). دخالت مستقیم سیستم عصبی سمپاتیک در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک آشکار است؛ چرا که یافته‌های آناتومیک-پاتولوژیک در این سندرم، نشان از افزایش فیبرهای کاته‌کولامینرژیک در تخمدان این بیماران دارد. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که با اختلالات متابولیسمی همراه است و خود سندرم متابولیک نیز با زمینه‌ی پرکاری سیستم سمپاتیک بیانگر رخداد موارد خطرناک یا خطر بالای بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت می‌باشد. متابولیت‌های نورآدرنالینی نیز در این بیماران دچار اختلال است (۷۱).

پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک در هر دو سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و متابولیک با درگیری دو گیرنده‌ی آدرنوسپتوری آلفا دو (۷۲) و بتا دو همراه می‌باشد (۷۳).

### بحث

نقش استرس اکسیداتیو در بیماران چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک محرز است؛ چرا که استرس اکسیداتیو، یکی از مهم‌ترین عوامل در خطرناکی یا خطر بیماری‌های کاردیو-متابولیک در زنان چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. نتایج این بررسی مروری نشان می‌دهد که با توجه به تأثیر عمیق فعال شدن سیستم آدرنرژیک بر متابولیسم و افزایش نورآدرنالین در گردش و فعال شدن گیرنده‌های مختلف آدرنرژیک مستقر در اعضای مختلف بدن نظیر تخمدان، می‌تواند پاسخ‌های متابولیسمی مهم را شامل شود که عبارت از افزایش لیپولیز و افزایش سطح اسیدهای چرب در پلاسما، افزایش گلوکونوژنز توسط کبد برای فراهم کردن سوستریت مغزی، مهار رهایش انسولین توسط پانکراس برای حفظ گلوکز و تغییر متابولیسم سوخت عضلات در جهت اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشند. این واکنش‌های فیزیولوژیک، به طور معمول در شرایط استرس، برای عملکرد اعضای مختلف مانند عضله‌ی قلبی وقتی که مزمن می‌شوند، مضر است، اما برای فرایندهای حیاتی تخمدان نظیر استروئیدوژنز و رشد فولیکول چگونه خواهد بود؟ یک ویژگی فعال شدن سیستم آدرنرژیک، ایجاد تغییرات متابولیک است که می‌تواند شامل مقاومت به انسولین، تغییر متابولیسم گلوکز، لیپید و اختلال در عملکرد میتوکندریایی باشد (۷۴).

**مقاومت انسولینی:** مقاومت انسولینی، اغلب می‌تواند با تولید بیش از حد انسولین، ظرفیت سلول‌های بتا را کاهش دهد و بدن را مستعد بیماری دیابت نوع ۲ نماید. از طرفی، مقاومت انسولینی می‌تواند سبب تخریب چندین عضو یا اندام حساس به انسولین از جمله کبد و کلیه گردد. رفلکس هایپرانسولینمی رهایش تری‌گلیسیریدها را از کبد به درون خون بالا می‌برد و به دنبال آن، سبب کاهش سطح High-density lipoprotein (HDL) کلسترول و افزایش سطح Low-density lipoprotein (LDL) کلسترول خون می‌گردد. دیس‌لیپیدی، از دیگر عوامل سندرم متابولیک و عوامل خطرناک قلبی-عروقی است و به خصوص در مورد تری‌گلیسیرید که به راحتی می‌تواند سبب افزایش بستر برای تهاجم رادیکال‌های آزاد گردد؛ چرا که با سیستم آنتی‌اکسیدانی معیوب خنثی نمی‌شود و در نتیجه موجب اختلال می‌گردد. بدین ترتیب، این عدم توازن بین اکسیدان و آنتی‌اکسیدان‌ها، می‌تواند در شرایط استرس اکسیداتیو به پراکسیداسیون لیپیدی بینجامد و عامل مؤثر در پیشرفت آترواسکلروزیس و خطر بیماری‌های قلبی (بیماری عروق کرونر، سکتی مغزی و بیماری عروق محیطی) شود (۵۵).

رفلکس هایپرانسولینمی، می‌تواند در پاتوفیزیولوژی فشار خون اصلی از طریق افزایش جذب آب کلیوی و یا با افزایش فعالیت سمپاتیک همراه شود (۵۶). مطالعات نشان داده است که بیماری‌های قلبی-عروقی (۵۷)، دیابت (۵۸)، ایست تنفسی در خواب (۵۹)، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۶۰) و سندرم متابولیک (۶۱)، همه با پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک همراه می‌باشند. مطالعه‌ی مروری متآنالیز نیز در تخمدان پلی‌کیستیک موارد پیش‌گفته مبنی بر مقاومت به انسولین مربوط به PCOS و سندرم متابولیک را در این بیماران تأیید می‌نماید و در نتیجه، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت در این سندرم حتی در زنان غیر چاق (۶۲) افزایش می‌یابد (۶۳).

**سیستم عصبی سمپاتیک، تخمدان پلی‌کیستیک و استرس اکسیداتیو:** بسیاری از عوامل مرتبط و یا بیماری‌های پرخطر با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و با افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک همراهی می‌نمایند (۶۴). دخالت سیستم عصبی سمپاتیک در آسیب‌شناسی این سندرم، محرز است؛ چرا که یافته‌های آناتومیک در حیوان (۶۵) و انسان (۶۶)، افزایش فیبرهای عصبی کاته‌کولامینرژیک در تخمدان را تأیید می‌نمایند. عامل رشد عصب (NGF یا Nerve growth factor) یک نشانگر قوی برای فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک است و تحقیقات نشان می‌دهد که تولید NGF تخمدان زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، بیش از افراد طبیعی است (۶۷)؛ حال آن‌که در سرم خون این بیماران، عامل رشد عصب، کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (۶۸). این‌جا نیز نقش

(۸۲). وجود اختلاف در یافته‌های حاصل از اثر اکسیداتیو استرس در مسیر پیام‌رسانی انسولین، بیانگر پیچیدگی این مسیر و وجود احتمالی عوامل تأثیرگذار دیگر می‌باشد. با توجه به این که استرس اکسیداتیو و التهاب با آسیب‌شناسی PCOS ارتباط دارد (۸۳)، افزایش اکسیژن آزاد (ROS) که توسط لکوسیت‌های خون محیطی تولید می‌شود (۸۴)، افزایش فعالیت اثر تداخلی لکوسیت-اندوتلیوم (۸۵)، افزایش رونویسی عامل پیش التهابی هسته‌ای  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) یا [Proinflammatory transcription factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ )] (۸۶) و افزایش سطح سیتوکین‌های ضد التهابی (۸۷) و پروتئین‌های واکنشگر C (C-reactive proteins) (۸۸) را می‌توان نام برد. افزایش سطح سیتوکین‌ها، بیانگر آن است که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند یک بیماری التهابی مزمن درجه‌ی پایین (Low grade chronic inflammatory) باشد (۸۹).

به نظر می‌رسد مسیر پیام‌رسانی انسولین به عنوان یک روند متابولیکی در تخمدان پلی‌کیستیک با زمینه‌ی پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک در هر دو گروه زنان چاق و غیر چاق، می‌تواند بهترین مسیر انتخابی برای حمله‌ی اکسیداتیو باشد. مطالعه‌ی Banuls و همکاران نشان داد که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با مقاومت به انسولین همراه است که می‌تواند منجر به سندرم متابولیک (MetS) نیز بشود. از این رو، استرس اکسیداتیو و تعاملات لکوسیتی-اندوتلیوم وابسته به PCOS می‌باشد و نتایج آن‌ها، پشتیبانی کننده‌ی فرضیه‌ی همراهی بین تغییرات متابولیکی، افزایش تولید ROS، استرس رتیلولوم اندوپلاسمیک و تداخلات لکوسیت-اندوتلیوم در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که این همه، می‌تواند به عوارض قلبی-عروقی منجر شود (۹۰).

مطالعات پیش گفته نشان می‌دهد که عوارض متابولیکی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، گریزناپذیر می‌باشند و مقاومت انسولینی می‌تواند عامل تولید رادیکال آزاد اکسیژن و ایجاد استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک گردد. مقاومت انسولینی و هایپرانسولینمیا در زنان چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک که به علت مشکلات متابولیکی و ایجاد استرس اکسیداتیو می‌باشد، خطر ابتلا به عوارض التهاب مزمن درجه‌ی پایین و مشکلات قلبی-عروقی را افزایش می‌دهد (۹۱)، اما در زنان غیر چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز بدون وابستگی به مقاومت انسولین، استرس اکسیداتیو وجود دارد (۹۲). از مجموع بررسی‌های انجام شده، موارد زیر استنباط می‌گردد.

۱- مقاومت انسولین (Insuline resistance یا IR) به عنوان

یک تئوری واحد در سندرم متابولیک پذیرفته شده است.

۲- برخی محققان بر این باورند که IR برای PCOS نقش کلیدی

دارد. انسولین می‌تواند نقش مهمی را در افزایش دامنه (آمپلی‌تود) و

به نظر می‌رسد مسیر پیام‌رسانی انسولین به عنوان یک روند متابولیکی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سطح فعالیت سیستم سمپاتیک ارتباط مستقیم داشته باشد. گزارش Desai و همکاران بر روی بیماران غیر چاق نشان می‌دهد که محصولات پراکسیداسیون لیپیدی (Malondialdehyde یا MDA) و در مجموع، ظرفیت آنتی اکسیدانی Fluorescence recovery after photobleaching (FRAP) به عنوان شاخص وضعیت ضد اکسیدان همراه با قند خون ناشتا، میزان انسولین و سطح اسید اوریک در هر دو گروه مورد و شاهد با تغییرات معنی‌داری همراه است. همچنین، مقاومت به انسولین با استفاده از ارزیابی مدل هموستاز  $HOMA-IR = [FPG (mg/dl) \times insulin (mIU/L)] / 405$  در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. MDA سرم و سطح اسید اوریک، به عنوان شاخص اکسیدانی و سطوح FRAP به عنوان شاخص آنتی‌اکسیدانی در گروه مطالعه نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد. در نتیجه، استرس اکسیداتیو، در افراد غیر چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک نیز مشابه افراد چاق وجود دارد (۷۵). یک مکانیسم احتمالی در ارتباط بین مقاومت انسولینی و اکسیداتیو استرس، همان افزایش مولکول‌های واکنشی (Reactive) است که می‌تواند به فعالیت آبشاری سرین کیناز (۷۶) و یا به مهار پروتئین تیروزین فسفاتازها (PTPases) بینجامد (۷۷). انجام این وقایع مولکولی، برای ایجاد استرس اکسیداتیوی کافی نیست و در واقع، همان‌طور که گفته شد، عدم تعادل آن با آنتی‌اکسیدان‌ها، علت اصلی برقراری استرس اکسیداتیو می‌باشد. در هر حال، تولید مزمن و بالای مولکول‌های واکنشی و یا کاهش ظرفیت دفع آن‌ها، می‌تواند موجب اختلال در نظم پیام‌های داخل سلولی شود و در نهایت، منجر به شرایط پاتولوژیک از جمله مقاومت انسولینی گردد (۷۸).

به عبارت دیگر، مطالعات و گزارش‌های دهه‌ی قبل به ویژه در دیابت نوع ۱ و ۲، دلالت بر نقش افزایش‌دهنده‌ی ROS در بالا رفتن اکسیداتیو استرس جهت ایجاد مقاومت انسولینی دارد (۷۹). در مسیر پیام‌رسانی انسولین، تعدادی از این کینازها، گیرنده‌ی انسولینی و پروتئین‌های سوبسترای این گیرنده‌ها، همه به طور هم‌زمان فعال می‌شوند. مطالعات مربوط به بررسی اثر مستقیم استرس اکسیداتیو در مسیر پیام‌رسانی انسولین نشان می‌دهد که برای ایجاد زمینه‌ی مقاومت به انسولین، فسفوریلاسیون سرین و محتوای پروتئین Insulin receptor substrate 1 (IRS1) افزایش نمی‌یابد (۸۰) و حال آن که گزارش D'Alessandris و همکاران، بیانگر افزایش فسفوریلاسیون به ترتیب در سرین ۳۰۷ و ۶۱۲ در مسیر پیام‌رسانی انسولین (IRS1) می‌باشد (۸۱). Copps و همکاران، فسفوریلاسیون سرین ۳۰۲ در مسیر این پیام‌رسانی غیر ضروری را پیشنهاد کردند

داد که بیان پروتئین‌های مربوط به پیام‌رسانی انسولین در روند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دچار کاهش می‌شود و داروی Dimethylbiguanide (DMBG) (داروی ضد دیابت و کاهنده‌ی قند خون) می‌تواند این کاهش را جبران نماید. از این رو، در درمان سندرم پیش‌گفته نیز کاربرد دارد (۹۷).

این شبکه‌ی پیام‌رسانی وابسته به پروتئین کیناز ۳ (Phosphatidylinositol 3-kinase یا PI3K) عمل می‌نماید. پروتئین PI3K می‌تواند به ۳ گروه (I, II و III) تقسیم شود. کلاس I آن، بیشتر به علت نقش اساسی فیزیولوژیک و پاتولوژیک مورد مطالعه قرار گرفته است. PI3K می‌تواند فعالیت کیناز را نشان دهد و منتقل‌کننده‌ی یک گروه فسفات به فسفاتیدیل اینوزیتول (PI) برای تشکیل PI-3-فسفات و PI-3-4-دی فسفات یا PI-3-4-5-تری فسفات است که اثرات مهمی بر تکثیر سلول، چسبندگی و مهاجرت دارد. فعال‌سازی PI3K به طور عمده در قسمت داخلی غشای پلازما رخ می‌دهد و انسولین، از جمله عواملی است که می‌تواند مسیر پیام‌رسانی PI3K را فعال کند. وقتی گیرنده‌ی انسولینی فعال شد، با افزایش PI3K، وقایع داخل سلولی نیز چون آنبشاری جریان می‌یابد. باید توجه داشت که آنزیم‌های فسفریله‌کننده، کینازها، عوامل رونویسی و سایر عوامل در عملکرد هموستاز سلول با تحریک روند متابولیسم گلوکز و جلوگیری از فعال شدن مسیر آنبشاری در جهت خودکشی سلولی (آپوپتوتیک) می‌توانند نقش تنظیم‌کننده در روند بقای سلول داشته باشند و با توجه به این که تخمدان پلی‌کیستیک با اختلال گلیکومتابولیسم (Glycometabolism disorder) همراه است، تغییر در مسیر پیام‌رسانی PI3K-Akt می‌تواند به راحتی به شرایط استرس اکسیداتیو منجر شود.

۸- در تخمدان پلی‌کیستیک، مقاومت به انسولین و سطوح آندروژن بالا، می‌تواند سبب نقض مسیر PI3K شوند. از این رو، تجویز بی‌گوآنید (DMBG) در PCOS با مکانیسم کاهش هاپیرانسولینمیا و هپیرآندروژنیک می‌تواند سبب بازسازی روند تخمک‌گذاری شود و با افزایش جذب گلوکز، منجر به کاهش سنتز/ترشح انسولین گردد. پس از فعال‌سازی مسیر PI3K، پیام‌رسانی ممکن است به یک آرایه‌ی متنوع از سوبستریته‌ها از جمله Mammalian target of rapamycin (mTOR) گسترش یابد که عبارت از یک پروتئین کیناز سرین-ترئونین از محور PI3K-AKT (PI3K) است و این مسیر، می‌تواند با رشد کینازهای ریبوزومی، رشد سلول، تکثیر و در نهایت، حیات سلول را تنظیم نماید. مطالعات اخیر، همراهی مسیر پیام‌رسانی mTOR را در نئوپلاسم تخمدانی، تخمدان پلی‌کیستیک و نارسایی زودرس تخمدان Premature ovarian failure (POF) را اذعان می‌دارد (۹۸).

فرکانس ترشح هورمون گنادوتروپینی (GnRH) و پالس ترشح هورمون لوتئینی در PCOS را به عهده داشته باشد (۹۳). مقاومت به انسولین در تخمدان محدود به اثرات متابولیک انسولین (یعنی جذب گلوکز و متابولیسم) است؛ در حالی که عمل استروئیدوژنیز انسولین دست نخورده است؛ چرا که عملکرد انسولین و LH بر گیرنده‌های کلاسترول LDL در سلول‌های گرانولوزا (Granulosa cells یا GCs) می‌تواند در سنتز تستوسترون کمک کند (۹۴).

۳- نشانگرهای IR زنان مبتلا به PCOS، مانند Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)، نسبت به زنان طبیعی افزایش می‌یابد و به طور معمول با نشانگرهای استرس اکسیداتیو همراهی می‌نماید (۹۵).

۴- IR موجب تقویت استرس اکسیداتیو می‌شود؛ چرا که هاپیرگلیسمی و سطوح بالاتر اسید چرب آزاد، باعث تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) می‌شود و هنگامی که بیش از حد گلوکز یا اسید چرب آزاد در سلول جذب شود، تعداد زیادی از متابولیت‌های کاهش دهنده مانند اسید پیروویک (Pyruvic acid) و استیل کوآنزیم A، جهت روند اکسیداسیون به میتوکندری منتقل می‌شود و منجر به افزایش فعالیت زنجیره‌ی انتقال الکترون و انتقال تک تک الکترونی می‌گردد و در نهایت، تولید ROS افزایش می‌یابد. علاوه بر این، در صورتی که با کاهش آنزیم‌هایی مانند اکسیداتیو دیسموتاز، پراکسیداز و کاتالاز همراه باشد، عمل آنتی‌اکسیدانی (scavenger) موفق نمی‌باشد و ROS بیش از حد در سلول تولید می‌شود و باقی می‌ماند (۲۷).

۵- مقاومت انسولین با هاپلوتایپ‌های (ژن‌های هم‌ردیف یا آل‌ها) بتا آدرنرژیک (β2-adrenoceptor haplotypes یا ADRB2) در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک همراهی می‌نماید (۹۶).

۶- شدت مقاومت به انسولین با شدت فنوتیپ بالینی و متابولیسم بدن بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک ارتباط دارد. زنان هاپیرآندروژنیم با نمای تخمدان پلی‌کیستیک، مقاومت به انسولین دارند و حال آن که در زنان با اوولاسیون، این مقاومت وجود ندارد. باید توجه داشت که تأثیر متقابل درجه‌ی مقاومت به انسولین و هاپیرانسولینم در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک لاغر و چاق متفاوت است و همه‌ی زنان مبتلا که هاپیرانسولینمی نبودند، مقاومت به انسولین نیز نداشتند.

۷- شبکه‌ی پیام‌رسانی انسولین (Insulin-signaling network) در سطح گیرنده‌ی انسولینی، یک مکان مناسب برای حمله‌ی اکسیدانی است؛ چرا که اتصال انسولین به گیرنده‌ی خود سبب رخداد یک آنبشار از فرایندهای سلولی-مولکولی می‌گردد که وجود اختلال در مرحله‌ی انتقال پیام انسولینی به راحتی می‌تواند در تهاجم رادیکال‌های آزاد آن قرار گیرد. مطالعه‌ی Wang و همکاران، نشان



جای یک بیماری تخمدانی به یک بیماری مزمن سیستمیک تبدیل کرده است. سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو نیز به طور قابل توجهی با چاقی، مقاومت به انسولین، هیپراندرونیسم و التهاب مزمن ارتباط دارد. از این رو، نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که مقاومت انسولینی مهم‌ترین و اصلی‌ترین عامل اجرایی جهت تولید رادیکال آزاد اکسیژن و ایجاد استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که بیمار را در یک چرخه‌ی معیوب بین مقاومت انسولین، استرس اکسیداتیو و عوارض متابولیکی قرار می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

با تشکر فراوان از معاونت محترم پژوهشی که با حمایت مالی همیشگی از طرح‌های پژوهشی در زمینه‌ی تخمدان پلی‌کیستیک، بستری برای تهیه‌ی این مقاله‌ی مروری فراهم کردند.

۹- پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک تخمدانی و نقش گیرنده‌های بتادو آدرنژیک، می‌تواند نقطه‌ی عطفی برای مشکلات متابولیکی در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک باشد؛ چرا که مطالعه بر روی موش‌های فاقد گیرنده‌های بتادو، نشان می‌دهد که کمبود  $\beta$ -adrenoceptors، سبب روند گلوکوزنیز می‌شود که با مقاومت انسولین همراه است. به عبارت دیگر، وجود این گیرنده‌ها برای برقراری هموستاز گلوکز به ویژه جذب گلوکز به وسیله‌ی انسولین و زمان LH surge ضروری می‌باشد (۹۹).

### نتیجه‌گیری

وضعیت اکسیداسیون غیر طبیعی بیشتر در بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری قلبی-عروقی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، سرطان و بیماری‌های نورولوژیک یا عصبی شایع است. وجود نشانگرهای اکسیداتیو استرس در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک آن را به

### References


- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD007506.
- Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 39.
- Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 787-96.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347-63.
- Chereau A. Mémoires pour Servir à l'Étude des Maladies des Ovaires. Paris, France: Fortin, Masson; 1844. [In French].
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19(1): 41-7.
- Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(4): 272-7.
- Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. *Pediatr Ann* 2015; 44(9): e223-e230.
- Silva E, Almeida H, Castro JP. (In)Fertility and Oxidative Stress: New Insights into Novel Redox Mechanisms Controlling Fundamental Reproductive Processes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020; 2020: 4674896.
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77(5): 873-82.
- Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(8): 1375-403.
- Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 79-110.
- Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9(7): 647-52.
- Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1994; 65(1): 27-33.
- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(3-4): 222-30.
- Demidchik V. Mechanisms of oxidative stress in plants: From classical chemistry to cell biology. *Environmental and Experimental Botany* 2015; 109: 212-28.
- Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vascul Pharmacol* 2015; 71: 40-56.
- Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *J Biomark* 2013; 2013: 378790.
- Salim S. Oxidative stress and psychological disorders. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12(2): 140-7.

20. Sosa V, Moline T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev* 2013; 12(1): 376-90.
21. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(3): 268-88.
22. Zhao Y, Zhao B. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 2013: 316523.
23. Ohl K, Tenbrock K, Kipp M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action. *Exp Neurol* 2016; 277: 58-67.
24. Abuelo A, Hernandez J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 2013; 7(8): 1374-8.
25. Geetha A, Lakshmi Priya MD, Jeyachristy SA, Surendran R. Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis. *Indian J Med Res* 2007; 126(3): 204-10.
26. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R, Zolfaghari Z, et al. Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 184: 112-6.
27. Savic-Radojevic A, Bozic A, I, Coric V, Bjekic-Macut J, Radic T, Zarkovic M, et al. Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2015; 14(1): 101-8.
28. Gonzalez F, Nair KS, Daniels JK, Basal E, Schimke JM. Hyperandrogenism sensitizes mononuclear cells to promote glucose-induced inflammation in lean reproductive-age women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 302(3): E297-E306.
29. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121(11): 2381-6.
30. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 8589318.
31. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2): 544-51.
32. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001; 131(5): 1589S-95S.
33. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16(6): 1255-60.
34. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(7): 883-96.
35. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 108(3): 754-9.
36. Khan NI, Naz L, Yasmeen G. Obesity: an independent risk factor for systemic oxidative stress. *Pak J Pharm Sci* 2006; 19(1): 62-5.
37. Kumanyika SK. The obesity epidemic: looking in the mirror. *Am J Epidemiol* 2007; 166(3): 243-5.
38. Victor VM, Rovira-Llopis S, Banuls C, Diaz-Morales N, Martinez de MA, Rios-Navarro C, et al. Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151960.
39. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, Lee H, Kim YB. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab* 2016; 5(8): 589-601.
40. Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, Conarello SL, Salituro GM, Guan XM, et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002; 8(2): 179-83.
41. Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 2017; 10(6): 679-89.
42. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int J Mol Sci* 2015; 16(11): 25959-81.
43. Zafari ZF, Abdollahi A, Aminee F, Naghizadeh MM. Locus coeruleus lesions and PCOS: role of the central and peripheral sympathetic nervous system in the ovarian function of rat. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(2): 113-20.
44. Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(6): 791-801.
45. Barria A, Leyton V, Ojeda SR, Lara HE. Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. *Endocrinology* 1993; 133(6): 2696-703.
46. Codner E, Escobar-Morreale HÜF. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(4): 1209-16.
47. Chen Y, Fang SY. Potential genetic polymorphisms predicting polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect* 2018; 7(5): R187-R195.
48. Jafarian T, Naghizadeh MM, Salmani A, Nejad Fathe Moghadam S, Zangeneh FZ. Are beta2-Adrenergic Receptor Gene Single-Nucleotide Polymorphisms Associated with Polycystic Ovary Syndrome? A Pharmacogenetic Study. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2015; 5: 343.
49. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289(5487): 2122-5.
50. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D,

- Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(5): 335-43.
51. Bu Z, Dai W, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y. Overweight and obesity adversely affect outcomes of assisted reproductive technologies in polycystic ovary syndrome patients. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(10): 991-5.
  52. Maciejczyk M, Zebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci* 2019; 20(4): 874.
  53. Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 496.
  54. Reaven GM. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2399-403.
  55. Macut D, Bjekic-Macut J, Savic-Radojevic A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res* 2013; 40: 51-63.
  56. Kaya C, Erkan AF, Cengiz SD, Dunder I, Demirel OE, Bilgihan A. Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92(4): 1372-7.
  57. Bairey Merz CN, Elboudwarej O, Mehta P. The autonomic nervous system and cardiovascular health and disease: A complex balancing act. *JACC Heart Fail* 2015; 3(5): 383-5.
  58. Chen C, Smothers J, Lange A, Nestler JE, Strauss Iii JF, Wickham Iii EP. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2010; 35(4): 271-80.
  59. Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(5): 717-30.
  60. Zangeneh F. Polycystic Ovary Syndrome and Sympathoexcitation: Management of Stress and Lifestyle. *Journal of Biology and Today's World* 2017; 6: 146-54.
  61. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; 25(5): 909-20.
  62. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri KM, Joham AE, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev* 2019; 20(2): 339-52.
  63. Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert opinion on therapeutic targets* 2015; 19: 1-14.
  64. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, et al. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2019; 111(1): 168-77.
  65. Stener-Victorin E, Ploj K, Larsson BM, Holmang A. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 44.
  66. Heider U, Pedal I, Spanel-Borowski K. Increase in nerve fibers and loss of mast cells in polycystic and postmenopausal ovaries. *Fertil Steril* 2001; 75(6): 1141-7.
  67. Dissen GA, Garcia-Rudaz C, Paredes A, Mayer C, Mayerhofer A, Ojeda SR. Excessive ovarian production of nerve growth factor facilitates development of cystic ovarian morphology in mice and is a feature of polycystic ovarian syndrome in humans. *Endocrinology* 2009; 150(6): 2906-14.
  68. Zangeneh F, Bagheri M, Naghizadeh MM. Hyponeurotrophinemia in Serum of Women with Polycystic Ovary Syndrome as a Low Grade Chronic Inflammation. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; 05: 459-69.
  69. Blazquez E, Velazquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 161.
  70. Kishi T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* 2013; 36(10): 845-51.
  71. Lara HE, Dorfman M, Venegas M, Luza SM, Luna SL, Mayerhofer A, et al. Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: Studies on norepinephrine release. *Microsc Res Tech* 2002; 59(6): 495-502.
  72. Zangeneh FZ, Mohammadi A, Ejtemaimehr S, Naghizadeh MM, Fatemeh A. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(4): 885-92.
  73. Tellechea ML, Muzzio DO, Iglesias Molli AE, Belli SH, Graffigna MN, Levalle OA, et al. Association between beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes and insulin resistance in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78(4): 600-6.
  74. Ciccarelli M, Santulli G, Pascale V, Trimarco B, Iaccarino G. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. *Front Physiol* 2013; 4: 265.
  75. Desai V, Prasad NR, Manohar SM, Sachan A, Narasimha SR, Bitla AR. Oxidative stress in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(7): CC01-CC03.
  76. Kyriakis JM, Avruch J. Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation. *J Biol Chem* 1996; 271(40): 24313-6.
  77. van Montfort RL, Congreve M, Tisi D, Carr R, Jhoti H. Oxidation state of the active-site cysteine in

- protein tyrosine phosphatase 1B. *Nature* 2003; 423(6941): 773-7.
78. Bloch-Damti A, Bashan N. Proposed mechanisms for the induction of insulin resistance by oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7(11-12): 1553-67.
79. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23(5): 599-622.
80. Potashnik R, Bloch-Damti A, Bashan N, Rudich A. IRS1 degradation and increased serine phosphorylation cannot predict the degree of metabolic insulin resistance induced by oxidative stress. *Diabetologia* 2003; 46(5): 639-48.
81. D'Alessandris C, Lauro R, Presta I, Sesti G. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser307 and Ser 612 in L6 myocytes, thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport. *Diabetologia* 2007; 50(4): 840-9.
82. Copps KD, Hancer NJ, Qiu W, White MF. Serine 302 Phosphorylation of Mouse Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) Is Dispensable for Normal Insulin Signaling and Feedback Regulation by Hepatic S6 Kinase. *J Biol Chem* 2016; 291(16): 8602-17.
83. Zhao Y, Zhang C, Huang Y, Yu Y, Li R, Li M, et al. Up-regulated expression of WNT5a increases inflammation and oxidative stress via PI3K/AKT/NF-kappaB signaling in the granulosa cells of PCOS patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): 201-11.
84. 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.
85. Victor VM, Rocha M, Banuls C, Alvarez A, de PC, Sanchez-Serrano M, et al. Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 3115-22.
86. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. In vitro evidence that hyperglycemia stimulates tumor necrosis factor-alpha release in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol* 2006; 188(3): 521-9.
87. Zafari ZF, Naghizadeh MM, Masoumi M. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017; 15(6): 375-82.
88. Makedos A, Goulis DG, Arvanitidou M, Mintziori G, Papanikolaou A, Makedou A, et al. Increased serum C-reactive protein levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hippokratia* 2011; 15(4): 323-6.
89. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Di BS, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 2-5.
90. Banuls C, Rovira-Llopis S, Martinez de MA, Veses S, Jover A, Gomez M, et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. *Metabolism* 2017; 71: 153-62.
91. Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem* 2020; 126(2): 183-6.
92. Kurdoglu Z, Ozkol H, Tuluçe Y, Koyuncu I. Oxidative status and its relation with insulin resistance in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(3): 317-21.
93. Sekar N, Garmey JC, Veldhuis JD. Mechanisms underlying the steroidogenic synergy of insulin and luteinizing hormone in porcine granulosa cells: joint amplification of pivotal sterol-regulatory genes encoding the low-density lipoprotein (LDL) receptor, steroidogenic acute regulatory (stAR) protein and cytochrome P450 side-chain cleavage (P450scc) enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159(1-2): 25-35.
94. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2005; 20(2): 373-81.
95. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
96. Mangmool S, Denkaew T, Parichatikanond W, Kurose H. Beta-adrenergic Receptor and Insulin Resistance in the Heart. *Biomol Ther (Seoul)* 2017; 25(1): 44-56.
97. Wang F, Wang S, Zhang Z, Lin Q, Liu Y, Xiao Y, et al. Defective insulin signaling and the protective effects of dimethyldiguanide during follicular development in the ovaries of polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep* 2017; 16(6): 8164-70.
98. Liu J, Wu DC, Qu LH, Liao HQ, Li MX. The role of mTOR in ovarian Neoplasms, polycystic ovary syndrome, and ovarian aging. *Clin Anat* 2018; 31(6): 891-8.
99. Asensio C, Jimenez M, Kuhne F, Rohner-Jeanrenaud F, Muzzin P. The lack of beta-adrenoceptors results in enhanced insulin sensitivity in mice exhibiting increased adiposity and glucose intolerance. *Diabetes* 2005; 54(12): 3490-5.

## Does Oxidative Stress Cause Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome?

Farideh Zafari-Zangeneh<sup>1</sup> 

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Polycystic ovary syndrome (PCOS), with a prevalence of 4-12 percent, is the most common endocrine-metabolic disorder in reproductive age of women. Reproductive disorders in women with PCO include hyperinsulinemia, hyperandrogenism, chronic anovulation, and infertility. The purpose of this paper was to review and confirm the important role of oxidative stress in creating insulin resistance in this syndrome.

**Methods:** All relevant information was collected through databases such as PubMed and Google Scholar, which was extracted from a total of 100 articles between 1989-2020. Today, the assessment of oxidative stress in women with PCO is performed using circulatory markers such as malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GPX).

**Findings:** Insulin resistance can be associated with the conditions of oxidative stress in women with PCO. Therefore, obtaining oxidative stress index can be considered valuable, and represent the occurrence of metabolic disorders in this syndrome.

**Conclusion:** Oxidative stress can play a key role in insulin resistance. Therefore, the oxidative stress index can help to understand unknown metabolic causes of this syndrome.

**Keywords:** Oxidative stress; Hyperinsulinemia; Insulin resistance; Polycystic ovary syndrome

**Citation:** Zafari-Zangeneh F. Does Oxidative Stress Cause Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome? J Isfahan Med Sch 2020; 38(581): 450-62.

1- Associate Professor, Vali Asr Reproductive Health Research Center, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Farideh Zafari-Zangeneh, Associate Professor, Vali Asr Reproductive Health Research Center, Imam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: zangeneh14@gmail.com