دارای رتبه علمی-پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Print ISSN: 1027-7595
854x-Online ISSN: 1735

Weekly Vol. 38, No. 581, 1st Week, September 2020

سال سی و هشتم/شماره ۵۸۱/هفته اول شهریور ۱۳۹۹ **هفته نامه**

شماره استاندارد بین المللی: ۱۰۲۷-۷۵۹۵
شماره استاندارد آن لاین: ۱۷۳۵-۸۵۴x

مقاله‌های پژوهشی

فراوانی کتو اسیدوز دیابتی و هیپرگلیسمی در موارد جدید دیابت نوع ۱ در کودکان بستری در بیمارستان کودکان شهر قزوین طی سال‌های ۹۵-۱۳۸۵.....۴۳۵
علی همائی، مریم درگاهی، فاطمه صفاری

بررسی مکانیسم اثر انالاپریل، مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین (ACE)، بر تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت سلول‌های سرطانی کولورکتال.....۴۴۲
اسما مصطفی‌پور، جواد بهارآرا، مجید خزاعی، امیر آوان، سید مهدی حسنیان مهر

مقاله مروری

آیا استرس اکسیداتیو عامل ایجاد مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک است؟.....۴۵۰
فریده ظفری زنگنه

Original Articles

The Frequency of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemia in New Cases of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Hospital of Qazvin City, Iran, during the Years 2006 to 2016.....441
Ali Homaei, Maryam Dargahi, Fatemeh Saffari

Investigation of the Mechanism and Effect of Enalapril, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Colorectal Cancer Cells.....449
Asma Mostafapour, Javad Baharara, Majid Khazaei, Amir Avan, Seyed Mahdi Hasanianmehr

ReviewArticle

Does Oxidative Stress Cause Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome?.....462
Farideh Zafari-Zangeneh

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۵۸۱)، هفته اول شهریور ماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری **سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی**

سردبیر: دکتر رضا خدیوی

صاحب امتیاز:
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
Email: publications@mui.ac.ir
دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶
مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی
تلفن: ۳۶۶۹۴۷۳۷-۰۳۱ **دورنگار:** ۳۷۹۲۲۲۹۱-۰۳۱
Email: jims@med.mui.ac.ir
وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

ناشر:
انتشارات وسنا (فرزانگان راداندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com
تلفن: ۳۲۲۲۴۳۳۵-۰۳۱
دورنگار: ۳۲۲۲۴۳۸۲-۰۳۱
تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com
- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کلیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، امریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کلیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، امریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کلیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل‌زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن‌آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی وآلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز واعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادلی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لویس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، امریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیای شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

مجله دانشکده پزشکی اصفهان
هفته نامه

راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی- پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی- پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس http://jims.mui.ac.ir قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. *لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است.* لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس http://jims.mui.ac.ir، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصرا از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.

- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتما باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.

- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.

- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان‌پذیر نمی‌باشد.

- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.

- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.

- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.

- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تائیدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

نحوه ارایه مقاله

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می یابد.

- **مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.**

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب ـ مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری ـ مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتما از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سر دبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به‌صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱ـ مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به‌همراه مقاله ارسال شود: http://www.irct.ir

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

-ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیما برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion ,Findings ,Methods ,Background باشد.

- مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

– روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای رواسازی آن توضیح داده شود ،چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

– یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

– بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

– جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.جدول ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰و قلم متغیرهای هر ستونB Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلمTime New Roman سایز ۹ استفاده شود.

– تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره۱– اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود.

–تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

– در صورتی‌که دست نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتما بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

– تبصره۱– ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

– منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

– اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (;) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (:) شماره‌ی صفحات. مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (;) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.). مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. p. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor .Family medicine. 6th ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (،) نام دانشگاه (;) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی- مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (؛) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] [روز، ماه و سال دسترسی cited] (;) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html

- نمونه‌خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وب‌سایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارت های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارت‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

- هزینه انتشار:

دست‌نوشته در ابتدا از نظر هم‌راستایی با اهداف و تنظیم در چهارچوب مجله مورد ارزیابی اولیه قرار می‌گیرد. در صورت عدم انطباق بلافاصله به نویسنده مسؤول برگشت داده می‌شود.

- این مجله مطابق دستورالعمل ذیل نسبت به اخذ هزینه فرآیند بررسی و پذیرش اقدام می‌نماید.

- برآورد هزینه توسط کارشناسان دفتر مجله محاسبه و از طریق پست الکترونیک برای نویسنده مسئول ارسال می‌گردد.

- شروع فرآیند بررسی صرفاً منوط به پرداخت هزینه اولیه به میزان ۵۰ درصد کل هزینه برآورد شده و ثبت فیش پرداختی در سایت مجله خواهد بود.

نکته مهم: با توجه به این که وجوه واریز شده غیرقابل برگشت می‌باشد، لازم است صرفا پس از دریافت ایمیل هزینه بررسی از طرف دفتر مجله، نویسنده مسؤول نسبت به واریز وجه اقدام کند.

جدول نحوه محاسبه هزینه‌های دریافتی

نوع مقاله	تعداد کلمات مجاز شامل کلیه بخش‌های مقاله، رفرنس‌ها، شکل‌ها و نمودارها (هر شکل برابر ۳۰۰ کلمه محاسبه می‌شود)	هزینه دریافتی* (هزار تومان)	هزینه دریافتی به ازای هر ۵۰۰ کلمه اضافی (هزار تومان)
نامه به سردبیر	۴۰۰	–	–
گزارش مورد	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
کوتاه	۱۰۰۰	۲۵۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل	۲۵۰۰	۵۰۰	۱۰۰
پژوهشی اصیل (مطالعات کیفی)	۳۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰
مروری	۷۰۰۰	۵۰۰	۱۰۰

برای محاسبه هزینه مقاله، تعداد کل کلمات مقاله (شامل عنوان‌بندی، چکیده فارسی و انگلیسی، متن اصلی، منابع و جداول) با هم جمع می‌گردد. ضمناً به ازای هر نمودار یا تصویر، تعداد ۳۰۰ کلمه به تعداد کلمات مقاله اضافه می‌گردد.

- نویسنده مسؤول باید بعد از دریافت ایمیل پرداخت هزینه از طرف دفتر مجله مبنی بر پرداخت ۵۰ درصد کل هزینه، مبلغ مورد نظر را به شماره حساب ۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷ بانک ملت به نام دانشگاه علوم پزشکی اصفهان واریز نماید. برای پرداخت از سایر بانک ها از شماره شبا "۵۸۰۱۲۰۰۰۰۰۰۰۰۴۹۷۵۷۶۱۰۰۷" و شماره شناسه "۸۴۱۱۳۰۰۰۰۰۰۰۰۲" استفاده گردد. نام نویسنده مسؤول، شماره مقاله و نوع هزینه بایستی روی فیش واریزی نوشته شود و سپس اسکن فیش با کیفیت بالا و خوانا از طریق سایت، به دفتر مجله ارسال شود.

نکته: درج شماره تماس ضروری (تلفن همراه، تلفن ثابت و ایمیل) نویسنده مسؤول در فایل مشخصات نویسندگان الزامی است.

نکته مهم: لازم به ذکر است پرداخت وجه اولیه فقط برای شروع و انجام فرآیند بررسی می‌باشد و تعهدی برای پذیرش مقاله ایجاد نمی‌کند. ضمنا این هزینه غیر قابل بازگشت خواهد بود.

- در صورت پذیرش نهایی ۵۰ درصد هزینه باقیمانده به عنوان هزینه انتشار دریافت خواهد شد.

- درج شماره مقاله، نام نویسنده مسؤول و نوع هزینه (هزینه بررسی یا هزینه پذیرش) روی فیش الزامی است.

حق نسخه‌برداری (Copyright): تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.

- فرآیند مرور دقیق (Peer Review): تمام دست‌نوشته‌ها توسط داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده مسؤول در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده مسؤول ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.

- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.

- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارایه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

فراوانی کتو اسیدوز دیابتی و هیپرگلیسمی در موارد جدید دیابت نوع ۱ در کودکان بستری در بیمارستان کودکان شهر قزوین طی سال‌های ۹۵-۱۳۸۵.....۴۳۵

علی همائی، مریم درگاهی، فاطمه صفاری

بررسی مکانیسم اثر انالاپریل، مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین (ACE)، بر تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت سلول‌های سرطانی کولورکتال.....۴۴۲

اسما مصطفی‌پور، جواد بهارآرا، مجید خزاعی، امیر آوان، سید مهدی حسنیان مهر

مقاله مروری

آیا استرس اکسیداتیو عامل ایجاد مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک است؟.....۴۵۰

فریده ظفری زنگنه

DOI: 10.22122/jims.v38i581.12567 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۵۸۱/هفته‌ی اول شهریور ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۲۹ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۶/۷

فراوانی کتو اسیدوز دیابتی و هیپرگلیسمی در موارد جدید دیابت نوع ۱ در کودکان بستری در بیمارستان کودکان شهر قزوین طی سال‌های ۹۵-۱۳۸۵

علی همائی[۱]، مریم درگاهی[۲]، فاطمه صفاری[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۱، از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک مزمن در کودکان است. کتواسیدوز دیابتی می‌تواند اولین تظاهر دیابت نوع ۱ باشد که با بروز بیماری و مرگ و میر بالایی همراه است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی فراوانی کتو اسیدوز دیابتی به عنوان اولین تظاهر دیابت نوع ۱ بود.

روش‌ها: موارد جدید دیابت نوع ۱ که در سال‌های ۹۵-۱۳۸۵ در بیمارستان کودکان قزوین بستری شده بودند، از نظر نحوه‌ی بروز بیماری بررسی شدند. اطلاعات ثبت شده در پرونده شامل سن، جنس، مورد جدید بیماری، فصل مراجعه، محل زندگی، سابقه‌ی خانوادگی ابتلا به دیابت نوع ۱، نسبت والدین، علت و طول مدت بستری، زمان بهبودی از کتواسیدوز، قند خون و pH اولیه از طریق پرسش‌نامه جمع‌آوری و با نرم‌افزار SPSS واکاوی شد.

یافته‌ها: از ۱۴۴ مورد بررسی شده، ۶۰/۴ درصد دختر بودند. میانگین سن ابتلا ۳/۲۳ ± ۷/۳۸ سال بود. ۸۴/۳ درصد از بیماران برای اولین بار با کتو اسیدوز دیابتی و ۱۵/۷ درصد با هیپرگلیسمی مراجعه کردند. از نظر سن بروز بیماری، ۲۴/۷ درصد از بیماران زیر ۵ سال، ۲۴/۶ درصد ۷-۵ سال و ۵۰/۷ درصد ۸ سال یا بیشتر داشتند. بیشترین بروز در فصل پاییز (۳۱/۶ درصد) بود. ۱۱/۹ درصد از بیماران سابقه‌ی خانوادگی دیابت نوع ۱ داشتند. میانگین قند خون بیماران ۱۵۴/۳۸ ± ۴۹۶/۹۱ میلی‌گرم/دسی‌لیتر بود. از نظر شدت کتو اسیدوز دیابتی، به ترتیب ۲/۵، ۲۸ و ۶۹/۵ درصد از بیماران با کتواسیدوز خفیف، متوسط و شدید بستری شده بودند. میانگین روزهای بستری در موارد کتو اسیدوز ۲/۲۱ ± ۷/۵۴ روز و در موارد هیپرگلیسمی، ۰/۹۱ ± ۴/۶۶ روز و تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: بروز بیشتر کتواسیدوز دیابتی در موارد جدید دیابت، نشان دهنده‌ی عدم آگاهی و تأخیر در تشخیص است.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین؛ نوع ۱؛ کتو اسیدوز دیابتی؛ هیپرگلیسمی؛ کودکان

ارجاع: همائی علی، درگاهی مریم، صفاری فاطمه. **فراوانی کتو اسیدوز دیابتی و هیپرگلیسمی در موارد جدید دیابت نوع ۱ در کودکان بستری در بیمارستان کودکان شهر قزوین طی سال‌های ۹۵-۱۳۸۵.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۱): ۴۴۱-۴۳۵.

مقدمه

دیابت نوع ۱، از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کودکان در سراسر جهان می‌باشد (۱) و با تخریب خودایمنی سلول‌های بتا، منجر به وابستگی همیشگی فرد به انسولین خارجی می‌شود (۲). سالانه در جهان حدود ۶۵۰۰ کودک زیر ۱۵ سال دچار دیابت نوع ۱ می‌شوند و بروز جهانی در کودکان به میزان ۳ درصد در سال افزایش یافته است (۱). کتو اسیدوز دیابتی (Diabetic ketoacidosis یا DKA) یکی از عوارض حاد و جدی دیابت نوع ۱ و تهدید کننده‌ی حیات می‌باشد و شیوع آن در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ تازه تشخیص داده شده در آمریکا، ۴۶-۳۰ درصد است (۲). DKA، ممکن است در زمان افزایش نیاز به انسولین در هنگام بیماری و یا کاهش دریافت انسولین بروز کند و با تریاد متابولیک هیپرگلیسمی، اسیدوز متابولیک و کتونمی مشخص می‌شود (۳). کمبود شدید انسولین و افزایش هورمون‌های تنظیم کننده‌ی متقابل (گلوکاگون، کاتکول‌آمین‌ها، کورتیزول و هورمون رشد) منجر به اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین، چربی، هایپرگلیسمی و دیورز اسموتیک می‌شود (۴). تا حد زیادی، می‌توان از بروز DKA

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳- دانشیار، گروه بیماری‌های کودکان و مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: فاطمه صفاری؛ دانشیار، گروه بیماری‌های کودکان و مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده‌ی پیش‌گیری از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

Email: drfa_saffari@yahoo.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

پیش‌گیری کرد. بروز بالای DKA در موارد جدید دیابت نوع ۱، به علت تأخیر در تشخیص و ناشی از عدم آشنایی ارایه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی و مردم با علایم بیماری دیابت می‌باشد (۶-۵، ۳).

DKA، شایع‌ترین علت بستری و مرگ و میر در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ است (۵). کودکان، به ویژه کودکان زیر ۵ سال، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به DKA هستند. تصویربرداری سیستم عصبی، نشان می‌دهد که درصد بالایی از بیماران مبتلا به DKA در شروع Type 1 diabetes (T1DM) دارای شواهدی از ادم مغزی هستند که شایع‌ترین علت مرگ در این بیماران می‌باشد (۷) و تعدادی از آنان نقص عصبی دایمی را تجربه می‌کنند. در کودکان مبتلا به کتواسیدوز دیابتی بدون ادم مغزی، خطر اختلال حافظه‌ی بلند مدت وجود دارد (۳).

عواملی نظیر سن پایین، اقلیت قومیت، نبود دسترسی آسان به مراقبت‌های پزشکی و عدم ابتلای بستگان درجه‌ی اول به T1DM، خطر ابتلا به DKA را افزایش می‌دهند (۱). اگر در اولین مراجعه به پزشک، دیابت تشخیص داده نشود، خطر DKA به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. عوامل دیگر مانند نداشتن بیمه‌ی درمانی، آموزش والدین، فاصله با مرکز دیابت و فرم تهاجمی دیابت نیز ممکن است خطر DKA در کودکان مبتلا به دیابت را تحت تأثیر قرار دهد (۸). هدف از انجام این مطالعه، بررسی فراوانی و شدت کتواسیدوز و همچنین، فراوانی هیپرگلیسمی در موارد جدید دیابت بود که در بیمارستان کودکان شهر قزوین بستری شده بودند.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی، با بررسی پرونده‌های بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بستری شده طی سال‌های ۹۵-۱۳۸۵ در بیمارستان کودکان قدس قزوین انجام شد. تشخیص دیابت بر پایه‌ی گلوکز سرمی ناشتا برابر یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر یا گلوکز سرمی تصادفی (Random) برابر یا بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به همراه نشانه‌های پرادراری، پرنوشی، پرخوری و کاهش وزن داده شد.

وجود هیپرگلیسمی (BS $\geq$ ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر) به همراه اسیدوز (pH $<$ ۷/۳ شریانی)، HCO_3 $<$ ۱۸ میلی‌اکی‌والان/لیتر و افزایش سطح کتون در ادرار یا سرم به عنوان DKA در نظر گرفته شد (۹). قند خون ناشتای مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و قند خون تصادفی مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به عنوان هیپرگلیسمی در نظر گرفته شد (۸).

اطلاعات دموگرافیک وآنتروپومتریک شامل نام و نام خانوادگی، تاریخ تولد، سن، جنس، تاریخ بستری، سن در هنگام بستری، نسبت والدین، سابقه‌ی خانوادگی دیابت نوع ۱، علت بستری (حمله‌ی حاد DKA و یا هیپرگلیسمی)، شدت DKA، زمان بهبودی از DKA، تعداد روزهای بستری، میزان قند در هنگام بستری، نمونه‌ی گاز شریانی (Arterial blood gas یا ABG)، فصل مراجعه و محل زندگی از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. بیماران با توجه به میزان pH و سطح بی‌کربنات خون در ABG انجام شده، از نظر شدت DKA بر اساس International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2014 guidelines 22 (ISPAD 2014 guidelines 22) مشخص شده بودند (۱۰).

به ترتیب HCO_3 $<$ ۱۸ میلی‌مول/لیتر، pH $<$ ۷/۳ به عنوان فرم خفیف، pH $<$ ۷/۲ و ۱۰ میلی‌مول/لیتر $<$ HCO_3 به عنوان فرم متوسط و ۵ میلی‌مول/لیتر $<$ HCO_3 و pH $<$ ۷/۱ به عنوان فرم شدید DKA در نظر گرفته شد. زمان لازم برای بهبودی از حمله‌ی حاد کتو اسیدوز با توجه به معیارهای خروج از DKA ثبت شده بود. pH $>$ ۷/۳، نداشتن تهوع و استفراغ، سطح سدیم سرم بین ۱۴۵-۱۳۵ میلی‌اکی‌والان/لیتر و HCO_3 $>$ ۱۵ یا PCO_2 $>$ ۱۶ به عنوان معیارهای خروج از کتواسیدوز دیابتی در نظر گرفته شد. قد بیماران با استفاده از قدسنج ایستاده با دقت ۰/۱ سانتی‌مترو وزن با ترازوی سکای ساخت آلمان با حداقل پوشش با خطای ۰/۱ کیلوگرم اندازه‌گیری شد. شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) با استفاده از فرمول (وزن به کیلوگرم تقسیم بر مربع قد بر حسب متر) محاسبه شد.

اطلاعات مورد نیاز از پرونده‌ها جمع‌آوری و توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) تحلیل و به صورت میانگین، انحراف معیار، تعداد یا درصد و آزمون‌های χ^2، Dependent t و Independent t گزارش گردید. P $<$ ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طی این سال‌ها، در مجموع ۲۹۳ مورد دیابت نوع ۱ بستری شده بودند که ۱۴۴ نفر از آن‌ها موارد جدید دیابت نوع ۱ و سایرین، از موارد شناخته شده‌ی قبلی بودند. این مطالعه بر روی بیمارانی انجام شد که تازه دیابت آن‌ها تشخیص داده شده بود و برای اولین بار، به عنوان بیمار مبتلا به دیابت بستری شده بودند. از ۱۴۴ مورد جدید دیابت، ۸۷ نفر (۶۰-۴ درصد) دختر بودند. ۶۸ نفر (۵۹/۷ درصد) ساکن مناطق شهری بودند. بر اساس فصل، بیشترین بروز به ترتیب در پاییز ۳۱/۶ درصد، در بهار ۲۷/۴ درصد، در تابستان ۲۲/۲ درصد و در زمستان ۱۸/۸ درصد بود. بیماران بر اساس گروه سنی به چهار دسته (شامل زیر ۲ سال ۵/۷ درصد، ۵-۲ سال ۱۹ درصد، ۷-۵ سال ۲۴/۶ درصد و $\geq$ ۸ سال ۵۰/۷ درصد) تقسیم شدند. تعداد بستری به علت دیابت از ۴ مورد در سال ۱۳۸۴ به ۲۱ مورد در سال ۱۳۹۳

افزایش یافت. متوسط سن بروز ۳/۲۳ ± ۷/۳۸ سال، کمترین سن بروز بیماری ۲ ماه و بیشترین سن بروز بیماری ۱۲ سال و ۴ ماه بود. متوسط BMI به دست آمده هم ۲/۶۳ ± ۱۷/۰۵ کیلوگرم/مترمربع بود.

۸۴/۳ درصد از بیماران مورد بررسی با DKA و ۱۵/۷ درصد با هیپرگلیسمی مراجعه کرده بودند. از لحاظ بررسی شدت DKA به ترتیب ۲/۵ درصد، ۲۸/۰ درصد و ۶۹/۵ درصد از بیماران با DKA خفیف، متوسط و شدید مراجعه کرده بودند. ۳۴/۵ درصد از والدین بیماران نسبت خویشاوندی داشتند. ۱۱/۹ درصد از مبتلایان، سابقه‌ی خانوادگی مثبت دیابت نوع ۱ را داشتند. متوسط زمان بهبودی از DKA برابر با ۱۵/۵۰ ± ۲۳/۴۰ ساعت بود. تفاوت میانگین روزهای بستری بین بیماران بستری شده با کتو اسیدوز و هیپرگلیسمی معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). یافته‌های دموگرافیک، تعداد روزهای بستری و تعداد مراجعه کنندگان با هایپرگلیسمی و DKA بر اساس سن در بیماران در جدول ۱ آمده است. فصل بروز بیماری، جنس، سن، وجود فرد مبتلا در خانواده با شدت DKA رابطه‌ی معنی‌داری نداشت.

یافته‌های آزمایشگاهی، pH خون، بی‌کربنات، قند خون و Partial pressure of carbon dioxide (PCO_2) در بیماران بستری شده با DKA و هایپرگلیسمی در جدول ۲ مقایسه شده است.

بحث

مطالعه‌ی حاضر در مورد شیوع DKA در موارد جدید دیابت نوع ۱ می‌باشد. در بررسی Cherubini و همکاران بر روی ۹۰۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱، ۴۰/۳ درصد از بیماران DKA داشتند که ۲۹/۱ درصد فرم خفیف و ۱۱/۲ درصد از نظر شدت، متوسط و شدید بودند. کودکان کم‌سن و سال و کودکانی که در جنوب ایتالیا زندگی می‌کردند، در مقایسه با کودکان ساکن در مرکز ایتالیا، در معرض خطر بالاتری برای DKA و DKA شدید بودند. سابقه‌ی خانوادگی دیابت نوع ۱ با احتمال کمتری برای بروز DKA و DKA شدید همراه بود (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، از ۱۴۴ بیمار، ۱۲۱ مورد (۸۴/۳ درصد) با DKA و ۲۳ نفر (۱۵/۷درصد) با هیپرگلیسمی مراجعه کرده بودند و ۵۰/۷ درصد از بیماران، سن ۸ سال یا بیشتر داشتند. میزان بستری به علت دیابت از ۴ مورد در سال ۱۳۸۴ به ۲۱ مورد در سال ۱۳۹۳ افزایش یافت. این افزایش، می‌تواند ناشی از ارجاع بیشتر بیماران به علت وجود فوق تخصص غدد کودکان و یا افزایش بروز بیماری باشد که نیاز به بررسی اپیدمیولوژیک بیشتری دارد. بررسی‌های Jefferies و همکاران بر روی منطقه‌ی شهری اوکلند نیوزلند نشان داد که فراوانی DKA از ۶۳ درصد در سال‌های ۱۹۸۹–۱۹۸۸ به ۴۲ درصد در ۱۹۹۶–۱۹۹۵ کاهش یافته است. محققین ذکر کرده‌اند که علت کاهش میزان DKA به طور دقیق مشخص نیست، اما آگاهی خانواده‌ها و کادر پزشکی، می‌تواند در این کاهش نقش داشته باشد.

همچنین، تغییرات قابل توجه در ارایه‌ی خدمات ویژه‌ی دیابت کودکان در منطقه و همچنین، پیشرفت‌های تکنولوژیکی مانند در دسترس بودن گسترده‌ی گلوکومتر برای کنترل قند خون در طول این بازه‌ی زمانی، ممکن است در کاهش بروز DKA نقش داشته باشد (۷).

جدول ۱. مقایسه‌ی یافته‌های دموگرافیک و تعداد روزهای بستری در بیماران با کتو اسیدوز دیابتی و هایپرگلیسمی و شدت کتواسیدوز بر اساس سن

متغیر		هایپرگلیسمی	کتو اسیدوز [تعداد (درصد)]			مقدار P
		تعداد (درصد)	تعداد کل	شدید (۶۹/۵ درصد)	متوسط (۲۸ درصد)	خفیف (۲/۵ درصد)	
سن (سال)	۲ >	۰ (۰)	۸ (۶/۸)	۷ (۸/۵)	۱ (۳/۰)	۰ (۰)	۰/۱۵۳
	۲-۵	۵ (۲۲/۷)	۲۲ (۱۸/۶)	۱۳ (۱۵/۹)	۷ (۲۱/۲)	۲ (۶۶/۷)	
	۵-۷	۹ (۴۰/۹)	۲۶ (۲۲/۰)	۱۶ (۱۹/۵)	۱۰ (۳۰/۳)	۰ (۰)	
	۸ <	۸ (۳۶/۴)	۶۲ (۵۲/۵)	۴۶ (۵۶/۱)	۱۵ (۴۵/۵)	۱ (۳۳/۳)	
سابقه‌ی دیابت		۱ (۴/۸)	۱۱ (۱۰/۰)	۸ (۱۰/۴)	۲ (۶/۷)	۱ (۳۳/۳)	۰/۶۹۰
سکونت	شهر	۱۴ (۶۳/۶)	۶۹ (۵۸/۵)	۴۵ (۵۴/۹)	۲۱ (۶۳/۶)	۳ (۱۰۰)	۰/۸۱۴
	روستا	۸ (۳۶/۴)	۴۹ (۴۱/۵)	۳۷ (۴۵/۱)	۱۲ (۳۶/۴)	۰ (۰)	
جنس	پسر	۱۰ (۴۵/۵)	۴۶ (۳۹/۰)	۳۰ (۳۶/۶)	۱۶ (۴۸/۵)	۰ (۰)	۰/۶۳۸
	دختر	۱۲ (۵۴/۵)	۷۲ (۶۱/۰)	۵۲ (۶۳/۴)	۱۷ (۵۱/۵)	۳ (۱۰۰)	
فصل	بهار	۱۱ (۵۰/۰)	۳۲ (۲۷/۴)	۱۹ (۲۴/۷)	۱۰ (۳۰/۳)	۳ (۱۰۰)	۰/۰۹۷
	تابستان	۱ (۴/۵)	۲۶ (۲۲/۲)	۲۱ (۲۲/۲)	۵ (۱۵/۲)	۰ (۰)	
	پاییز	۷ (۳۱/۸)	۳۷ (۳۱/۶)	۲۴ (۳۱/۶)	۱۳ (۳۹/۴)	۰ (۰)	
	زمستان	۳ (۱۳/۶)	۲۲ (۱۸/۸)	۱۷ (۱۸/۸)	۵ (۱۵/۲)	۰ (۰)	
روز بستری (میانگین ± انحراف معیار)		۴/۶۶ ± ۰/۹۱			۷/۵۴ ± ۲/۲۱		

جدول ۲. مقایسه‌ی یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران بستری شده با کتو اسیدوز دیابتی و هایپرگلیسمی

متغیر	میانگین در دو گروه	کتو اسیدوز	هایپرگلیسمی	مقدار P
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
قند خون (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۴۹۶/۹۱ ± ۱۵۴/۳۸	۵۰۹/۸۴ ± ۱۵۷/۲۳	۴۲۴/۲۳ ± ۱۱۵/۳۴	۰/۰۱۹
بی‌کربنات (میلی‌اکی‌والان/لیتر)	۷/۷۹ ± ۴/۶۶	۷/۲۶ ± ۴/۰۳	۱۹/۲۶ ± ۰/۹۶	< ۰/۰۰۱
pH	۷/۱۶ ± ۰/۱۴	۷/۱۵ ± ۰/۱۴	۷/۳۴ ± ۰/۴۱	< ۰/۰۰۱
PCO_2	۱۹/۳۲ ± ۸/۲۳	۱۸/۵۶ ± ۷/۵۹	۳۵/۶۸ ± ۲/۰۸	< ۰/۰۰۱

در بررسی Duca و همکاران بر روی ۱۲۹۷ مورد جدید دیابت نوع ۱، ۳۹ درصد از بیماران DKA داشتند. کودکانی که دچار DKA شدند، در مقایسه با کودکان بدون DKA، سن کمتری داشتند، اغلب غیر سفید، اسپانیایی و بیمه نشده بودند و بستگان درجه‌ی یک مبتلا به دیابت نوع ۱ کمتری داشتند (۳). در مطالعه‌ی Robinson و همکاران، ۲۵/۶ درصد از بیماران جدید مبتلا به دیابت با DKA مراجعه کرده بودند (۱۲) و میزان بستری با DKA در این سه مطالعه از مطالعه‌ی حاضر کمتر بود.

در مطالعه‌ی Seth و همکاران، از ۶۰ بیمار مورد بررسی ۱۰ درصد با تظاهر اولیه‌ی DKA مراجعه کردند که از مطالعه‌ی حاضر کمتر بود (۱۳). در مطالعه‌ی Kamal Alanani و همکاران، از ۹۹ مورد جدید دیابت (۵۲ پسر) ۷۹ درصد با DKA مراجعه کردند که به طور تقریبی مشابه مطالعه‌ی حاضر بود، اما ۵۱/۵ درصد فرم متوسط و شدید DKA شدند که از مطالعه‌ی حاضر (۹۷/۵ درصد) کمتر بود و ۲۸/۳ درصد دچار نوع خفیف شدند که از مطالعه‌ی حاضر (۲/۵ درصد) بیشتر بود (۱۴).

در مطالعه‌ی Wojcik و همکاران بر روی ۶۳۶ بیمار (۳۳۱ پسر) با محدوده‌ی سنی زیر ۱۴ سال، بروز دیابت در ۲۲/۴ درصد با DKA همراه بود که به طور قابل توجهی از مطالعه‌ی حاضر کمتر بود (۱۵). در مطالعه‌ی Naeem و همکاران بر روی ۳۷۳ بیمار (۵۵/۵ درصد دختر) با متوسط سنی ۱۱ سال، بروز دیابت در ۴۷ درصد با DKA همراه بود (۱۶). در مطالعه‌ی بخشایش کرم و همکاران در ایران بر روی ۳۰۰ بیمار طی سال‌های ۸۹-۱۳۸۶ بروز DKA به عنوان اولین تظاهر دیابت در ۳۴ درصد موارد گزارش گردید (۱۷) و شیوع DKA در بدو تشخیص در این دو مطالعه، کمتر از مطالعه‌ی حاضر بود.

در مطالعه‌ی Szypowska و همکاران، از ۱۸۷ مورد جدید دیابت، ۲۶ درصد در زمان تشخیص بیماری دچار DKA بودند که از مطالعه‌ی حاضر کمتر بود (۱۸). در مطالعه‌ی Daga و همکاران، شیوع DKA به عنوان اولین تظاهر در ۱۸/۱ درصد از بیماران دیده شد (۱۹).

میزان زیاد DKA در بیماران تازه تشخیص داده شده در مطالعه‌ی حاضر نسبت به سایر مناطق کشور، به طور دقیق مشخص نیست و نیاز به بررسی بیشتری دارد، اما عدم آشنایی بیماران با علایم بیماری و تأخیر در مراجعه، بالا بودن هزینه‌های درمان و توجه ناکافی کادر درمانی به علایم بیماری، ممکن است در تأخیر تشخیص و ارجاع بیماران نقش داشته باشد. بیشتر بیماران در این مطالعه، کتو اسیدوز شدید داشتند که نشان دهنده‌ی مراجعه‌ی دیر هنگام می‌باشد. در بررسی Elding و همکاران، شیوع DKA در کودکان کوچک‌تر از ۵ سال، ۱۳/۱ درصد گزارش شد (۲۰). de Vries و همکاران در یک بررسی نشان دادند که میزان بروز DKA از سال ۱۹۸۶ تا سال ۲۰۰۷ کاهش یافته است (۲۱). در مطالعه‌ی Jefferies وهمکاران، میزان بروز DKA شدید در شیرخواران کمتر از ۲ سال (۵۳ درصد) بیشتر از کودکان ۱۴-۲ ساله (۲۵ درصد) بود (۷).

Robinson وهمکاران، میزان بروز DKA در موارد جدید دیابت نوع ۱ را ۲۵/۶ درصد و شیوع آن را ۳۰ مورد به ازای ۱۰۰۰۰۰ کودک گزارش کردند (۱۲). میزان بروز دیابت از ۴ مورد در سال ۱۳۸۴ به ۲۱ مورد در سال ۱۳۹۳ افزایش یافته است. در مطالعه‌ی Wojcik و همکاران در لهستان، بروز دیابت از ژانویه‌ی سال ۱۹۸۷ تا دسامبر ۲۰۱۲ بررسی شد (۱۵) و افزایش بروز دیابت در طی ۲۶ سال مورد بررسی گزارش شد که یافته‌های آن همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود. متاآنالیزهای اخیر نشان داده است که هم‌زمان با افزایش بروز دیابت نوع ۱، میزان بروز DKA کاهش یافته است (۲۳-۲۲). Klingensmith و همکاران در ۷ مرکز دیابت، ۱۰۵۴ کودک زیر ۱۹ سال را بررسی و مشاهده کردند که ۱/۶ بیماران در شروع بیماری دچار کتو اسیدوز متوسط تا شدید شدند که از مطالعه‌ی حاضر (۵-۹۷ درصد) کمتر بود (۲۴).

Maahs و همکاران، در مقایسه‌ی بین‌المللی ۴۹۸۵۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۱ با سن کمتر از ۱۸ سال در آلمان، اتریش، ایالات متحده‌ی امریکا، ولز و انگلیس، نشان دادند اقلیت‌های قومی، Glycated hemoglobin یا HbA1C ≥ ۷/۵ و جنس دختر، عامل خطری برای DKA است (۲۵). همچنین، در مطالعه‌ی محسن‌زاده و محسن‌زاده، از ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت مورد بررسی ۷۰ درصد مبتلایان دختر و ۳۰ درصد پسر بودند (۲۶). در مطالعه‌ی Demirbilek و همکاران در ترکیه، از ۴۱ بیمار مورد بررسی، ۶۵/۹ درصد با DKA در بهار و زمستان مراجعه کردند و نسبت ابتلای دختران به پسران،

۱/۴ بود. در مطالعه‌ی حاضر نیز نسبت ابتلای دختران بیشتر (۶۰/۴ درصد) و همسو با این مطالعات بود (۲۷). Kamal Alanani و همکاران، ۹۹ مورد جدید دیابت را در سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۱ مورد بررسی قرار دارند و ۱۷ نفر (۱۷/۱۷ درصد) سابقه‌ی خانوادگی دیابت داشتند که از مطالعه‌ی ما (۱۳/۹ درصد) بیشتر بود و ۴ نفر (۴/۰۴ درصد) سابقه‌ی خانوادگی در بستگان درجه‌ی یک داشتند که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر (۵/۲۱ درصد) هم‌خوانی نزدیک داشت (۱۴).

در مطالعه‌ی رضوی، ۲۴ درصد از بیماران جدید با DKA مراجعه کردند. بیشترین بروز در فصل تابستان بود. بیشتر بیماران در محدوده‌ی سنی ۱۴-۱۰ سال بودند و ۵۴/۵ درصد بیماران به فرم شدید DKA مبتلا بودند، اما در مطالعه‌ی حاضر، بیشترین بروز در فصل پاییز (۳۱/۶ درصد) بود و با یافته‌های این دو مطالعه هم‌خوانی نداشت. ۳۴/۵ درصد از والدین بیماران با یکدیگر نسبت خانوادگی داشتند. ۵۹/۷ درصد از بیماران، ساکن مناطق شهری بودند. ۱۱/۹ درصد از مبتلایان، سابقه‌ی خانوادگی مثبت دیابت نوع ۱ داشتند (۲۸).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد آگاهی پایین مردم و کاهش توجه عوامل بهداشتی نسبت به علایم دیابت در زیاد بودن میزان بستری با DKA در این منطقه از کشور نقش داشته باشد. مطالعات بیشتری جهت مشخص نمودن تأثیر عوامل مختلف در این افزایش مورد نیاز است. میزان بالای بستری با کتو اسیدوز در موارد جدید دیابت، نشان دهنده‌ی مراجعه‌ی دیر هنگام می‌باشد و نیاز جدی به اطلاع‌رسانی به منظور آشنا نمودن مردم با علایم دیابت را نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی به شماره‌ی ۱۰۸۶ ثبت شده در دانشگاه علوم پزشکی قزوین می‌باشد.

References

1. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. BMJ 2011; 343: d4092.
2. Cengiz E, Xing D, Wong JC, Wolfsdorf JI, Haymond MW, Rewers A, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. Pediatr Diabetes 2013; 14(6): 447-54.
3. Duca LM, Wang B, Rewers M, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes predicts poor long-term glycemic control. Diabetes Care 2017; 40(9): 1249-55.
4. Balmier A, Dib F, Serret-Larmande A, De Montmollin E, Pouyet V, Sztrymf B, et al. Initial management of diabetic ketoacidosis and prognosis according to diabetes type: A French multicentre observational retrospective study. Ann Intensive Care 2019; 9(1): 91.
5. Negera GZ, Weldegebriel B, Fekadu G. Acute complications of diabetes and its predictors among adult diabetic patients at Jimma Medical Center, Southwest Ethiopia. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 1237-42.
6. Baldelli L, Flitter B, Pyle L, Maahs DM, Klingensmith G, Slover R, et al. A survey of youth with new onset type 1 diabetes: Opportunities to reduce diabetic ketoacidosis. Pediatr Diabetes 2017; 18(7): 547-52.
7. Jefferies C, Cutfield SW, Derraik JG, Bhagvandas J, Albert BB, Hofman PL, et al. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). Sci Rep 2015; 5: 10358.
8. Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, Szypowski W, Pasierb A, Piechowiak K. High frequency of diabetic ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes. J Diabetes Res 2016; 2016: 9582793.
9. Kliegman R, Behrman RE, Geme JWS, Stanton B, Tasker RC, Schor NF, et al. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
10. Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, Donaghue KC. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2014; 15(Suppl 20): 4-17.
11. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, Zucchini S, Scaramuzza A, Bonfanti R, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: A nationwide longitudinal study, 2004-2013. Sci Rep 2016; 6: 38844.
12. Robinson ME, Li P, Rahme E, Simard M, Larocque I, Nakhla MM. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: A population-based retrospective cohort study. CMAJ Open 2019; 7(2): E300-E305.
13. Seth P, Kaur H, Kaur M. Clinical profile of diabetic ketoacidosis: A prospective study in a Tertiary Care Hospital. J Clin Diagn Res 2015; 9(6): OC01-OC04.
14. Kamal Alanani NM, Alsulaimani AA. Epidemiological pattern of newly diagnosed children with type 1 diabetes mellitus, Taif, Saudi Arabia. ScientificWorldJournal 2013; 2013: 421569.
15. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, et al. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. Eur J Pediatr 2015; 174(10): 1319-24.
16. Naeem MA, Al-Alem HA, Al-Dubayee MS, Al-Juraibah FN, Omair A, Al-Ruwaili AS, et al. Characteristics of pediatric diabetic ketoacidosis patients in Saudi Arabia. Saudi Med J 2015; 36(1): 20-5.
17. Bakhshayesh Karam M, Dabbaghmanesh AR, Dabbaghmanesh MH, Ranjbar Omrani GH.

Precipitating factors, biological characteristics and clinical manifestations in patients admitted with diabetic ketoacidosis in Shiraz Nemazee Hospital. Iran J Endocrinol Metab 2012; 14(6): 531-7. [In Persian].

18. Szypowska A, Skorka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes 2011; 12(4 Pt 1): 302-6.

19. Daga RA, Naik SA, Maqbool M, Laway BA, Shakir M, Rafiq W. Demographic and clinical characteristics of diabetes mellitus among youth Kashmir, India. Int J Pediatr 2015; 3(4.1): 739-47.

20. Elding LH, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. Diabetes Care 2011; 34(11): 2347-52.

21. de Vries L, Oren L, Lebenthal Y, Shalitin S, Lazar L, Phillip M. Decrease in frequency of ketoacidosis at diabetes onset over the past two decades - perspectives of a paediatric tertiary care centre. Diabet Med 2012; 29(8): e170-e175.

22. Rogers MAM, Kim C, Banerjee T, Lee JM. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: A longitudinal study. BMC Med 2017; 15(1): 199.

23. Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: A systematic review. Diabetologia 2012; 55(11): 2878-94.

24. Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: Still an all too common threat in youth. J Pediatr 2013; 162(2): 330-4.

25. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. Diabetes Care 2015; 38(10): 1876-82.

26. Mohsenzadeh N, Mohsenzadeh A. Evaluation of the patients with diabetes mellitus in pediatric hospital of Khoramabad. Iran J Pediatr 2014; 24(2 Suppl): 8.

27. Demirbilek H, Ozbek MN, Baran RT. Incidence of type 1 diabetes mellitus in Turkish children from the southeastern region of the country: A regional report. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5(2): 98-103.

28. Razavi Z. Frequency of ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetic children. Oman Med J 2010; 25(2): 114-7.

DOI: *10.22122/jims.v38i581.12567* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 581, 1st Week, September 2020**

Received: 30.12.2019 Accepted: 19.07.2020 Published: 05.09.2020

The Frequency of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemia in New Cases of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Hospital of Qazvin City, Iran, during the Years 2006 to 2016

Ali Homaei[1], Maryam Dargahi[2], Fatemeh Saffari[3]

Original Article

Abstract

Background: Type 1 diabetes mellitus (T1D) is the most common chronic endocrine-metabolic disorder of childhood and adolescence. Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most important acute complications of T1D, and associated with significant morbidity and mortality. The aim of this study was to survey the frequency of DKA in new cases of T1D.

Methods: Data from 144 new cases of T1D admitted to the children hospital of Qazvin City, Iran, between 2006 and 2016 were reviewed. The studied variables included age, sex, new case of disease, season, place of living, family history of T1D, cause of admission, duration of hospitalization, recovery of DKA, blood glucose level, and arterial pH at admission. The data were collected using a questionnaire, and analyzed using SPSS software.

Findings: Out of 144 patients, 60.4% were girls. 84.3% of new patients admitted with DKA, and 15.7% with hyperglycemia. 24.7%, 24.6%, and 50.7% of patients were less than 5 years, 5 to 7 years, and ≥ 8 years, respectively. The highest incidence was in the autumn (31.6%). 11.9% of patients had a positive family history of T1D. The mean glucose level was 496.91 ± 154.38 mg/dl. Mean age at diagnosis was 7.38 ± 3.23 years. 2.5%, 28.0%, and 69.5% of patients had mild, moderate, and severe DKA, respectively. Mean days of hospitalization was 2.21 ± 7.54 days in ketoacidosis and 0.91 ± 4.66 in hyperglycemia, and the difference was significant ($P < 0.001$).

Conclusion: A greater incidence of DKA in the onset of the disease was due to insufficient awareness of families about diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1; Diabetic ketoacidosis; Hypoglycemia; Child

Citation: Homaei A, Dargahi M, Saffari F. **The Frequency of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemia in New Cases of Type 1 Diabetes Mellitus in Children Hospital of Qazvin City, Iran, during the Years 2006 to 2016.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(581): 435-41.

1- Student of Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- General Practitioner, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
3- Associate Professor, Department of Pediatric Endocrinology AND Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
Corresponding Author: Fatemeh Saffari, Associate Professor, Department of Pediatric Endocrinology AND Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran; Email: drfa_saffari@yahoo.com

DOI: 10.22122/jims.v38i581.12827 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۵۸۱/هفته‌ی اول شهریور ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۱۰ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۶/۷

بررسی مکانیسم اثر انالاپریل، مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین (ACE)، بر تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت سلول‌های سرطانی کولورکتال

اسما مصطفی‌پور[۱]، جواد بهارآرا[۲]، مجید خزاعی[۳]، امیر آوان[۴]، سید مهدی حسنیان مهر[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: سرطان کولورکتال، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران است. داروهای مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین، علاوه بر درمان فشار خون، در درمان سرطان مؤثر می‌باشند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر انالاپریل بر تکثیر، مهاجرت و بیان ژن‌های Angiotensin-converting enzyme (ACE)، Angiotensin II type I receptor (AT1R)، Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) و Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) بود که در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه، اثر انالاپریل بر میزان بقای سلول‌های سرطان کولورکتال رده‌های CT26، HT29 و SW480 با استفاده از آزمون MTT، میزان مهاجرت سلول‌ها نیز به روش Migration assay مطالعه و بررسی چرخه‌ی سلولی با استفاده از فلوسایتومتری انجام شد. بیان ژن‌های Matrix metalloproteinase 3 (MMP3)، MMP9، Epithelial cadherin (E-cadherin)، ACE، AT1R، VEGF-A و TGF-β1 با استفاده از تکنیک Real time polymerase chain reaction (PCR) و نیز گونه‌های فعال اکسیژن در این سه رده‌ی سلولی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: انالاپریل دارای اثر ضد تکثیری و کاهنده‌ی مهاجرت سلولی در هر سه رده‌ی سلولی سرطان کولورکتال در مقایسه با گروه شاهد بود. بیان ژن‌های E-cadherin، MMP3 و MMP9 پس از تیمار با انالاپریل به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد کاهش داشت ($P < ۰/۰۰۱$). بررسی بیان ژن‌های ACE، AT1R، VEGF-A و TGF-β1، نشان دهنده‌ی کاهش معنی‌داری در سه رده‌ی سلولی بود و سطح گونه‌های فعال اکسیژن به طور معنی‌داری در سه رده‌ی سلولی در مقایسه با گروه شاهد افزایش نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مختلف ضد سرطانی انالاپریل، می‌توان امیدوار بود این دارو، حداقل در کنار داروهای استاندارد شیمی درمانی، بتواند در درمان سرطان کولورکتال مفید واقع شود.

واژگان کلیدی: آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین؛ انالاپریل؛ سرطان کولورکتال

ارجاع: مصطفی‌پور اسما، بهارآرا جواد، خزاعی مجید، آوان امیر، حسنیان مهر مهدی. **بررسی مکانیسم اثر انالاپریل، مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین (ACE)، بر تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت سلول‌های سرطانی کولورکتال.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۱): ۴۴۹-۴۴۲.

مقدمه

سرطان کولورکتال، یکی از دلایل عمده و سومین عامل مرگ و میر در جهان است (۱) و سرعت بالای متاستاز آن، علت ۷۰ درصد از مرگ و میر این بیماران است (۲). درمان‌های شیمی درمانی با استفاده از انواع داروها مانند ۵- فلوئوروریوراسیل (5-FU) و جراحی بر روی بیماران انجام می شود و به تازگی، از داروهای ترکیبی یا منوکلونال آنتی‌بادی استفاده می‌شود (۳).

سیستم رنین- آنژیوتانسین (RAS)، یک سیستم هورمونی است

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد، گروه زیست‌شناسی و مرکز پژوهشی جانور شناسی کاربردی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مجید خزاعی؛ استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: khazaeim@mums.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

که در آن، سیگنالینگ پپتید فعال آنژیوتانسین ۲ (Ang II) تکثیر سلول را افزایش می‌دهد و رگ‌زایی را تحریک می‌کند (۵-۴). انالاپریل، به عنوان مهار کننده‌ی آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین (Angiotensin-converting enzyme inhibitor یا ACEI)، از تبدیل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ جلوگیری می کند و علاوه بر درمان فشار خون و نارسایی قلبی، در درمان سرطان نیز مؤثر می باشد. شواهد زیادی نشان می دهد به کار بردن مهار کننده‌های ACE از جمله انالاپریل، دارای اثرات ضد توموری و ضد التهابی است (۶). انالاپریل، می تواند با هدف قرار دادن چندین مسیر سیگنالینگ سلولی نظیر TGF-β به عنوان عامل مهم تنظیمی سرکوب کننده ی تومور در سلول های اپی تلیال، تکثیر سلول را متوقف و مرگ سلولی را القا کند (۷). همچنین، در تمایز سلول، تشکیل ماتریکس خارج سلولی و پاسخ ایمنی دخالت دارد (۸).

تحقیقات نشان دادند که مهار کننده‌های ACE گیرنده‌های TGF-β را تنظیم می‌کنند. گزارش شده است که آنژیوتانسین ۲، رشد بسیاری از بافت‌ها نظیر کلیه را تحریک می کند و با سایر عوامل رشد سلول به صورت هماهنگ عمل می‌کند (۹). فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin-angiotensin system یا RAS) در نمو اولیه به طور برجسته‌ای افزایش می یابد که این نتایج، نشان می‌دهد آنژیوتانسین برای رشد طبیعی بافت ها مانند بافت کلیه مورد نیاز است و نیز به کار بردن مهار کننده‌ی ACE، بیان عوامل رشد ضروری نظیر TGF-β و VEGF را کاهش می دهد. همچنین، گزارش شده است TGF-β در تشکیل مویرگ های گلومرولی در طول نمو کلیه، نقش حیاتی دارد و به کار بردن مهار کننده های ACE، موجب مهار رگ‌زایی و مهار رشد می‌شود (۱۰).

اثرات بیولوژیکی TGF-β، از طریق اتصال به گیرنده های خاص سلول اعمال می‌شود که مهم‌ترین آن‌ها، گیرنده‌های نوع ۱، ۲ و ۳ هستند. این گیرنده‌ها در بیشتر سلول‌ها شناسایی شده‌اند و برای اتصال TGF-β به گیرنده‌ی نوع ۱، گیرنده‌ی نوع ۲ مورد نیاز است؛ در حالی که برای انتقال پیام، گیرنده‌ی نوع ۱، مورد نیاز است. گیرنده‌ی نوع ۳ نیز به نوبه‌ی خود موجب افزایش فعالیت TGF-β می شود و گزارش شده است که مهار آنژیوتانسین گیرنده‌های TGF-β را تنظیم می‌کند و هر گونه اختلال در گیرنده‌ها و مهار کننده‌های این مسیرها به اختلال در رشد سلول منجر خواهد شد و مشخص شده است که آنژیوتانسین ۲، موجب متاستاز کبد با تولید TGF-β در سرطان کولورکتال می‌شود (۱۲-۱۱).

با توجه به این که تا کنون هیچ مطالعه ای بر روی اثر انالاپریل بر سرطان کولورکتال انجام نشده بود، هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات ضد توموری انالاپریل و بررسی مسیرهای سلولی و مولکولی درگیر در سرطان کولورکتال بود.

روش‌ها

کشت سلول: در این تحقیق، رده‌های سلولی SW-480، CT26 و HT-29 مورد مطالعه قرار گرفتند. رده های سلولی از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. برای کشت رده ی سلولی SW-480 و CT26 از محیط Roswell Park Memorial Institute (RPMI) و برای کشت رده‌ی HT-29 از محیط Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) استفاده شد. محیط‌های مورد استفاده جهت کشت سلول‌ها حاوی Fetal bovine serum (FBS) ۱۰ درصد و آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین/استرپتومایسین ۱ درصد بود. نگهداری سلول‌های سرطان کولورکتال در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۹۰ درصد و محیط حاوی ۵ درصد CO_2 انجام شد.

بررسی سمیت سلولی (روش MTT): مقدار ۱۰ هزار سلول در هر یک از چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه ریخته شد و پس از گذشت ۲۴ ساعت از کشت سلول‌ها، تیمار آن‌ها با انالاپریل با دزهای ۰/۰۱، ۰/۰۵، ۰/۱۰، ۰/۵۰، ۱۰، ۱۰۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم/میلی‌لیتر به مدت ۲۴ ساعت انجام شد. به هر یک از چاهک‌ها، مقدار ۲۰ میکرولیتر محلول 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) اضافه شد و به مدت ۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. در طی زمان نگهداری، MTT توسط سیستم سوکسینات دهیدروژناز که یکی از آنزیم‌های چرخه‌ی تنفسی میتوکندری‌ها می‌باشد، احیا می‌شود و کریستال‌های بنفش رنگ فورمازان را تولید می‌نماید. این کریستال‌ها، در آب غیر محلول می باشند و قبل از رنگ سنجی، باید توسط حلال Dimethyl sulfoxide (DMSO) به حالت محلول در آیند. بنابراین، پس از ۴ ساعت نگهداری در انکوباتور، مقدار ۱۵۰ میکرولیتر DMSO به هر چاهک اضافه گردید. در نهایت، جذب نوری محلول حاصل در طول موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه ELISA reader خوانده شد (۳).

بررسی مهاجرت سلولی: به منظور بررسی رفتار مهاجرت سلولی سلول‌های SW480 و HT29 سرطان کولون، تیمار با استفاده از انالاپریل، روش Scratch assay به کار برده شد. تعداد ۲۰۰،۰۰۰ سلول SW480 و HT29 در هر چاهک پلیت ۱۲ خانه کشت داده شد و در روز بعد، توسط نوک سرسمپلر کف چاهک خراش داده شد و سپس، توسط بافر Phosphate buffered saline (PBS) شستشو انجام شد. تیمار با انالاپریل با دز Half maximal inhibitory concentration (IC50) به دست آمده از هر یک از رده های سلولی انجام شد. تا زمانی که فاصله‌ی ایجاد شده در بین سلول‌های گروه شاهد پر شود، تصویربرداری از چاهک‌های گروه‌های شاهد و تیمار شده با دارو طی زمان‌های مختلف انجام شد (۳).

بررسی چرخه ی سلولی توسط روش فلوسایتومتری: تعداد یک میلیون سلول در هر چاهک از پلیت شش خانه کشت داده شد و تحت تیمار با انالاپریل با دز IC50 به دست آمده از هر یک از رده‌های سلولی قرار گرفت. بعد از اتمام تیمار با دارو، سلول‌ها تریپسینه شدند و توسط بافر PBS شستشو انجام شد. در مرحله‌ی بعد، سلول‌ها توسط اتانول به مدت ۲ ساعت در دمای ۴ درجه‌ی سانتی گراد تثبیت شدند. سانتریفیوژ به مدت ۵ دقیقه با دور ۲۰۰g و شستشو با PBS انجام شد. انکوباسیون با آنزیم Ribonucleases (RNase) به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه ی سانتی گراد و انکوباسیون با محلول Propidium iodide (PI) به مدت ۳۰ دقیقه و در نهایت، میزان فلورسانس نمونه ها توسط دستگاه فلوسایتومتری و واکاوی نتایج توسط نرم‌افزار FlowJo انجام شد (۳).

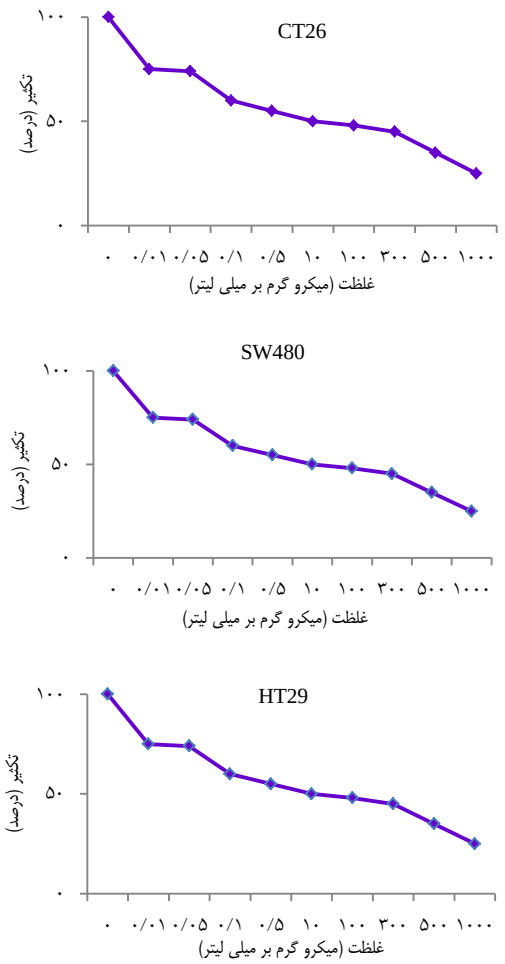
بررسی تغییرات سطح Messenger RNA (mRNA): برای بررسی بیان ژن های درگیر در سطح mRNA، ابتدا استخراج RNA انجام شد و غلظت آن با نانودراپ بررسی شد. سپس، سنتز complementary DNA (cDNA) صورت گرفت. طراحی پرایمر انجام شد و انجام واکنش Real time PCR و بررسی بیان ژن‌های ACE، AT1R، VEGF-A و TGF-β1 نتایج با استفاده از دستگاه Roche بررسی شد.

بررسی گونه‌های فعال اکسیژن سلولی (Reactive oxygen species یا ROS): به منظور بررسی نقش تحریکی انالاپریل در القای استرس اکسیداتیو سلولی از روش رنگ‌آمیزی با diacetate dichlorodihydrofluorescein (DCFDA) و تصویربرداری با میکروسکوپ فلورسنت استفاده شد. در این روش، ابتدا تعداد ۲۰،۰۰۰ سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه کشت داده شد و تیمار با انالاپریل به مدت ۲۴ ساعت انجام شد. بعد از اتمام زمان تیمار، شستشو با PBS انجام و رنگ آمیزی توسط DCFDA با غلظت ۲۵ میکرومولار و حجم ۵۰ میکرولیتر به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و در شرایط تاریکی انجام شد. در نهایت، شستشو با بافر PBS انجام و میزان جذب فلورسانس آن اندازه‌گیری شد. همچنین، نمونه‌ها توسط میکروسکوپ فلورسانس بررسی شد (۳).

واکاوی آماری با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism version 6 نسخه‌ی ۶ انجام شد. از آزمون One-way ANOVA، t و Tukey's multiple comparison test جهت انجام روش‌های مقایسه‌ای ا ستفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش گردید.

یافته‌ها

بررسی سمیت سلولی انالاپریل: در این مطالعه، به منظور بررسی اثرات سمیت سلولی مهار کننده‌ی انالاپریل بر سلول‌های سرطان کولورکتال از روش MTT استفاده شد. رده‌های سلولی سرطان کولورکتال شامل سلول‌های SW480، CT26 و HT-29 به مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار با غلظت های مختلف انالاپریل قرار گرفتند و درصد زنده ماندن سلول ها مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، نتایج حاکی از عملکرد مهاری وابسته به دز انالاپریل بر رشد سلول‌های سرطانی کولورکتال بود و مقادیر IC50 معادل ۲۳۰، ۲۰۸ و ۱۲۷ میکروگرم/میلی‌لیتر به ترتیب برای رده‌های سلولی CT26، SW480 و HT-29 به دست آمد.

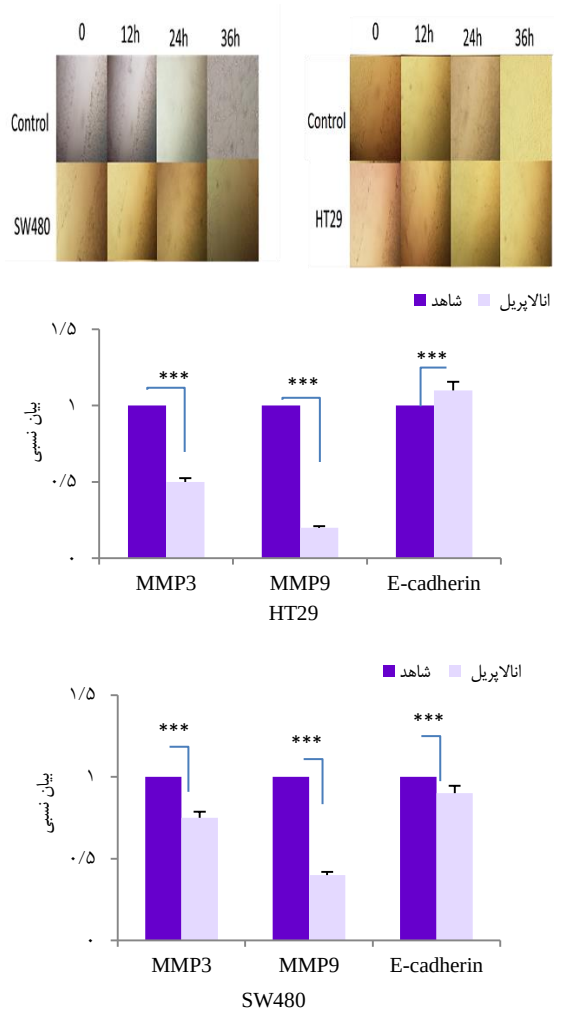


شکل ۱. بررسی اثرات ضد تکثیری انالاپریل با استفاده از روش MTT در سه رده‌ی سلولی CT26، SW480 و HT29

میزان IC50 در سه رده به ترتیب ۲۳۰، ۲۰۸ و ۱۲۷ به دست آمد.

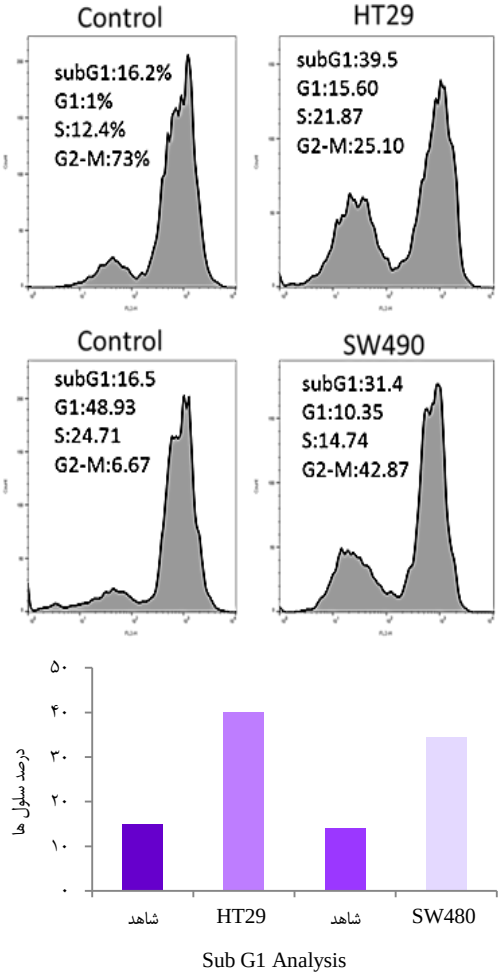
بررسی مهاجرت سلولی: به منظور بررسی نقش مهاری انالاپریل بر مهاجرت سلولی، سلول‌های رده‌ی SW480 و HT-29 تحت تیمار با انالاپریل با دز IC50 قرار گرفتند و در زمان‌های ۱۲، ۲۴ و

۳۶ ساعت پس از تیمار، میزان مهاجرت سلول‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، انالاپریل مهاجرت سلول های سرطان کولورکتال را کاهش داد. به منظور تأیید عملکرد مهاری انالاپریل بر روند مهاجرت و متاستاز سلولی بیان ژن های دخیل در مهاجرت نظیر E-cadherin، MMP3 و MMP9 در سلول های تیمار شده‌ی سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، انالاپریل باعث کاهش بیان ژن‌های متالوماتریکس پروتئیناز ۳ و ۹ و افزایش بیان پروتئین E-cadherin در سلول‌های سرطان کولورکتال شد ($P < ۰/۰۰۱$).



شکل ۲. بررسی اثر مهاجرت سلول‌ها در دو رده‌ی سرطان کولورکتال با استفاده از تکنیک Scratch assay و بررسی میزان بیان ژن‌های E-cadherin، Matrix metalloproteinase 3 (MMP3) و MMP9 در این دو رده‌ی سلولی با استفاده از تکنیک Real time polymerase chain reaction (Real time PCR)

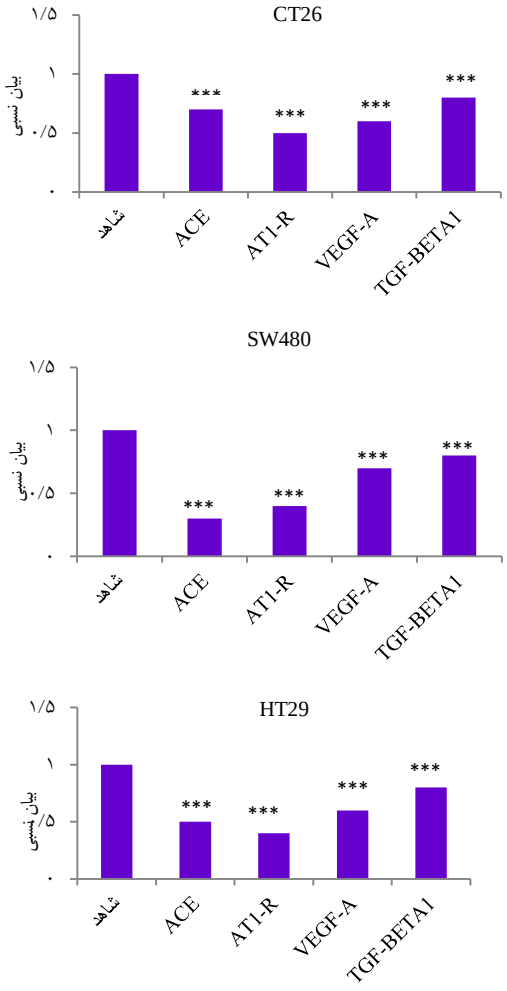
بررسی چرخه‌ی سلولی: در این مطالعه، عملکرد تنظیمی انالاپریل بر چرخه‌ی سلولی رده‌های سلولی SW-480 و HT-29 توسط روش فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، رده‌های سلولی سرطان کولورکتال به مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار انالاپریل با غلظت برابر IC50 قرار گرفتند و نتایج در شکل ۳ نشان داد که انالاپریل، باعث القای توقف در پیشرفت چرخه ی سلولی و القای مهار تکثیر سلولی در مرحله‌ی subG1 در این دو رده‌ی سلولی می‌شود.



شکل ۳. بررسی چرخه‌ی سلولی با استفاده از فلوسایتومتری در دو رده‌ی سلولی SW480 و HT29 سرطان کولورکتال

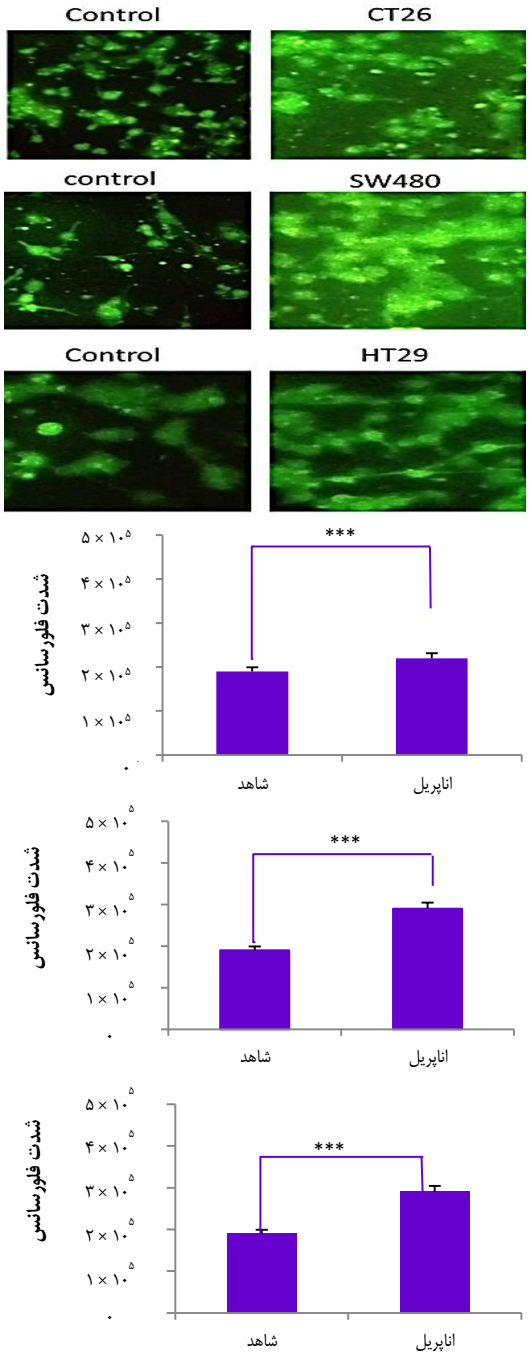
بررسی نقش انالاپریل بر بیان ژن‌های ACE، AT1R، VEGF-A و TGF-β *در سرطان کولورکتال:* بررسی بیان ژن‌ها در سلول های سرطان کولورکتال در شکل ۴ نشان داده شده است. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده است. در بیان ژن‌های ACE، AT1R، VEGF و TGF-β، تفاوت معنی‌داری

بین گروه‌های شاهد و انالاپریل مورد مطالعه مشاهده شد ($P < ۰/۰۰۱$ برای همه‌ی موارد).



شکل ۴. بررسی میزان بیان ژن‌های Angiotensin-converting enzyme (ACE)، Angiotensin II type I receptor (AT1R)، Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) و Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) در سه رده‌ی سلولی سرطان کولورکتال

بررسی سطح گونه‌های فعال اکسیژن سلولی: در این مطالعه، به منظور بررسی اثر انالاپریل بر تغییرات سطح گونه‌های فعال اکسیژن سلولی در سلول‌های سرطان کولورکتال، رده‌های سلولی SW480، CT26 و HT-29 مورد ارزیابی قرار گرفت. همان طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، تیمار با انالاپریل باعث افزایش معنی دار در سطوح گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های رده‌ی SW480، CT26 و HT-29 شده است.



شکل ۵. اثر انالاپریل برگونه‌های فعال اکسیژن سلولی در سه رده‌ی سلولی سرطان کولورکتال (میزان شدت فلورسانس به ترتیب از بالا به پایین CT26، SW480 و HT-29)

بحث

در این تحقیق، اثرات ضد تکثیری انالاپریل در سه رده‌ی سلولی SW480، CT26 و HT-29 بررسی شد. نتایج مطالعه‌ی حاضر، در بررسی مهاجرت سلولی، فلوسایتومتری و همچنین، بیان ژن‌های درگیر نشان داد انالاپریل دارای پتانسیل ضد سرطانی در این رده های

سلولی می‌باشد. تأثیر مهار کننده‌های ACE در سلول‌های سرطانی و تومورها در بسیاری از مطالعات گزارش شده است؛ چرا که این تأثیر، با سیستم آنژیوتانسین در ارتباط است که به علت کاهش سطوح آنژیوتانسین ۲ و افزایش سطوح برادی‌کنین است (۱۳).

بررسی‌های مطالعه‌ی حاضر، اثرات ضد تکثیری انالاپریل را در سه رده‌ی سلولی نشان داد و نتایج بررسی‌های چرخه‌ی سلولی مهاجرت سلول‌ها در دو رده‌ی HT29 و SW480، بیان ژن‌ها و همچنین، بررسی تغییرات سطح اکسیژن فعال در هر سه رده، همگی حاکی از اثرات ضد توموری این مهار کننده ی مسیر ACE بود. Chen و همکاران، تأثیر مهار کننده‌های ACE نظیر انالاپریل را بر کاهش تکثیر سلولی در نروبلاستوما نشان دادند (۱۴). همچنین، گزارش شد که در رده‌ی سلولی HUVEC، کاهش آنژیوژنز توسط مهار کننده‌های ACE صورت گرفته است (۱۵). از آن جایی که عامل رشد اندوتلیال عروقی، یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر آنژیوژنز می‌باشد (۱۶)، بررسی‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد بیان عامل رشد اندوتلیال عروقی با استفاده از انالاپریل در مقایسه با گروه شاهد کاهش می یابد. Fendrich و همکاران، تأثیر انالاپریل را در تأخیر پیشرفت سرطان پانکراس و اثرات درمانی آن گزارش دادند و نشان دادند که انالاپریل، به طور معنی‌داری اثرات ضد تکثیری دارد و باعث کاهش بیان ژن VEGF می‌شود (۱۷) که این کاهش بیان، با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همسو بود.

مطالعه‌ی دیگری، نقش ACE را در سرطان‌زایی نشان داد (۱۸). Neo و همکاران، نشان دادند در سرطان کولورکتال بیان AT1-R افزایش می یابد و این افزایش بیان با استفاده از مهار کننده‌ی ACE، کاپتوپریل، کاهش می‌یابد و منجر به کاهش حجم تومور می‌شود (۱۹). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد انالاپریل، علاوه بر این که بیان ژن VEGF را کاهش می‌دهد، بیان گیرنده‌ی آنژیوتانسین ۱ را نیز کاهش می‌دهد. تحقیقات نشان داده است اغلب اثرات مهاری AT1-R از طریق VEGF میانجی‌گری می‌شود و از بین رفتن بیان AT1-R توسط انالاپریل گزارش شده است (۲۰) که در مطالعه‌ی حاضر نیز این اثر به خوبی مشهود بود و کاهش بیان این دو عامل مشاهده شد. همچنین، قسمت‌هایی از اثرات ضد توموری ممکن است به وسیله ی تومورهای مرتبط با ماکروفاژها کنترل شود (۲۱). گزارش شده است تنظیم پایین دست AT1-R با استفاده از انالاپریل با کاهش سطوح آنژیوتانسین ۲ همراه بوده است (۲۲).

در مطالعه‌ی دیگری، گزارش شد که مهار کننده‌های مسیر ACE/TGF-β، تکثیر فیبروبلاست و بیان کلاژن را کاهش می دهند و این کار را از طریق فسفوریلاسیون Smad2,3 و TAK1 انجام می‌دهند (۲۳). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد بیان ژن TGF-β با استفاده از انالاپریل کاهش می یابد. از آن جایی که بین فرایند التهاب و آنژیوژنز ارتباط وجود دارد (۲۴)؛ Sun و همکاران نشان دادند مهار کننده های ACE، مسیرهای TGF-β و VEGF و سایر سیتوکاین ها که آسیب بافت را کاهش می‌دهند، رگ‌زایی و رشد تومور را در سرطان ریه کاهش می‌دهند و طول عمر این بیماران را بهبود می‌بخشند (۲۵).

در مطالعه‌ی دیگری، نشان داده شده است که مهار کننده‌های مسیر ACE/TGF-β و همچنین، مهار کننده‌ی گیرنده‌ی آنژیوتانسین ۲، با بهبود سرطان مثانه مرتبط بوده است (۲۶). Vinson و همکاران، اثرات مهار کننده ی ACE و AT1-R را که در آن کاهش سطوح آنژیوتانسین ۲ مشهود بود، در بهبود پیشرفت تومور نشان دادند (۲۷). بررسی انجام شده در این تحقیق نیز نشان داد انالاپریل در کاهش بیان AT1-R نقش دارد و همچنین، کاهش بیان معنی‌دار ACE نیز تأییدی بر این نتایج بود.

تحقیقات دیگری اثر مهار کننده‌ی ACE را در درمان سرطان پوست نشان دادند. در این تحقیق، اثر مهار کننده‌های ACE، ARB و بتا بلاکرها بررسی شد و با توجه به نتایج ناهمگونی که به دست آمد، چنین نتیجه‌گیری شد که ارتباط مؤثری بین مصرف این مهار کننده‌ها و خطر بروز سرطان پوست وجود ندارد (۲۸). در مطالعه‌ی Menter و همکاران، تأثیر مهار کننده‌های سیستم آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به سرطان ریه که شیمی درمانی می‌شدند، بررسی و نشان داده شد که افزایش این مهار کننده‌ها، با بهبود بقای بیماران همراه می‌باشد (۲۹). طبق مطالعه‌ی Smith و همکاران، به کار بردن مهار کننده‌های ACE از جمله انالاپریل، می‌تواند کاهش قابل توجهی در رشد سلول‌های سرطان سینه داشته باشد. آن‌ها نشان دادند که این مهار کننده ها، فعالیت خود را با کاهش سطوح ROS و آپوپتوز انجام می‌دهند (۳۰). مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد که کاهش سطوح ROS همراه با افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن بود.

نتیجه‌گیری

مطالعه ی حاضر نشان داد که انالاپریل، می تواند بر مهار رشد سلول‌های سرطان کولورکتال و مهاجرت مؤثر باشد. بنابراین، با توجه به ایمن بودن این دارو و اثرات مفید آن در جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی در سه رده‌ی سلولی کولورکتال، پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری در خصوص استفاده از داروهای مهار کننده ی مسیر رنین- آنژیوتانسین در درمان سرطان کولورکتال در کنار سایر درمان‌های استاندارد مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی رشته‌ی زیست‌شناسی علوم جانوری تکوینی با شماره‌ی ۱۹۴۸۱ می‌باشد و از مرکز تحقیقات بیولوژی کاربردی و تکوین جانوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مؤسسه‌ی ملی توسعه‌ی تحقیقات علوم پزشکی ایران (گرنت شماره ی ۹۷۷۴۶۷) و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Parikh A, Ahmad SA, Jung YD, et al. New approaches to the treatment of hepatic malignancies angiogenesis and antiangiogenic therapy of colon cancer liver metastasis. Ann Surg Oncol 2003; 10(7): 722-33.
2. Neo JH, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V, Christophi C. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(4): 577-84.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin 2016; 66(4): 271-89.
4. Wegman-Ostrosky T, Soto-Reyes E, Vidal-Millan S, Sanchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2015; 16(2): 227-33.
5. Nakamura K, Yaguchi T, Ohmura G, Kobayashi A, Kawamura N, Iwata T, et al. Involvement of local renin-angiotensin system in immunosuppression of tumor microenvironment. Cancer Sci 2018; 109(1): 54-64.
6. Lindberg H, Nielsen D, Jensen BV, Eriksen J, Skovsgaard T. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment? Acta Oncol 2004; 43(2): 142-52.
7. Massague J. G1 cell-cycle control and cancer. Nature 2004; 432(7015): 298-306.
8. Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights. Cell 1990; 63(2): 245-7.
9. Gomez RA, Tufro-McReddie A, Everett AD, Pentz ES. Ontogeny of renin and AT1 receptor in the rat. Pediatr Nephrol 1993; 7(5): 635-8.
10. Kang NS, Yim HE, Bae IS, Choi JH, Choi BM, Yoo KH, et al. ACE inhibition modulates transforming growth factor-beta receptors in the young rat. Pediatr Nephrol 2003; 18(9): 865-71.
11. Massague J. The transforming growth factor-beta family. Annu Rev Cell Biol 1990; 6: 597-641.
12. Shimizu Y, Amano H, Ito Y, Betto T, Yamane S, Inoue T, et al. The role of angiotensin II in liver metastasis formation fromcolorectal cancer. Kitasato Med J 2017; 47: 43-51.
13. Volpert OV, Ward WF, Lingen MW, Chesler L, Solt DB, Johnson MD, et al. Captopril inhibits angiogenesis and slows the growth of experimental tumors in rats. J Clin Invest 1996; 98(3): 671-9.
14. Chen L, Re RN, Prakash O, Mondal D. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces neuroblastoma cell growth rate. Proc Soc Exp Biol Med 1991; 196(3): 280-3.
15. Yoshiji H, Kuriyama S, Kawata M, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor perindopril suppresses tumor growth and angiogenesis: possible role of the vascular endothelial growth factor. Clin Cancer Res 2001; 7(4): 1073-8.
16. Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in health and disease: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF). J Isfahan Med Sch 2011; 29(132): 312-26. [In Persian].
17. Fendrich V, Chen NM, Neef M, Waldmann J, Buchholz M, Feldmann G, et al. The angiotensin-I-converting enzyme inhibitor enalapril and aspirin delay progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and cancer formation in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. Gut 2010; 59(5): 630-7.
18. Erstad DJ, Cusack JC. Targeting the NF-kappaB pathway in cancer therapy. Surg Oncol Clin N Am 2013; 22(4): 705-46.
19. Neo JH, Ager EI, Angus PW, Zhu J, Herath CB, Christophi C. Changes in the renin angiotensin system during the development of colorectal cancer liver metastases. BMC Cancer 2010; 10: 134.
20. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004; 25(4): 581-611.
21. Rhodes DR, Ateeq B, Cao Q, Tomlins SA, Mehra R, Laxman B, et al. AGTR1 overexpression defines a subset of breast cancer and confers sensitivity to losartan, an AGTR1 antagonist. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106(25): 10284-9.
22. Harrison-Bernard LM, El-Dahr SS, O'Leary DF, Navar LG. Regulation of angiotensin II type 1 receptor mRNA and protein in angiotensin II-induced hypertension. Hypertension 1999; 33(1 Pt 2): 340-6.
23. Fang QQ, Wang XF, Zhao WY, Ding SL, Shi BH, Xia Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor reduces scar formation by inhibiting both canonical and noncanonical TGF-beta1 pathways. Sci Rep 2018; 8(1): 3332.
24. Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. ARYA Atheroscler 2013; 9(4): 247-53.
25. Sun F, Sun H, Zheng X, Yang G, Gong N, Zhou H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors decrease the incidence of radiation-induced pneumonitis among lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. J Cancer 2018; 9(12): 2123-31.
26. Clark R, Wong K, Fan S, Chin J, Izawa J, Power N. Does the Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers Improve Survival in Bladder Cancer? EMJ Urol 2018; 6(1): 90-7.
27. Vinson GP, Barker S, Puddefoot JR. The renin-angiotensin system in the breast and breast cancer. Endocr Relat Cancer 2012; 19(1): R1-19.
28. Gandini S, Palli D, Spadola G, Bendinelli B, Cocorocchio E, Stanganelli I, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: A review of the literature and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2018; 122: 1-9.
29. Menter AR, Carroll NM, Sakoda LC, Delate T, Hornbrook MC, Jain RK, et al. Effect of angiotensin system inhibitors on survival in patients receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2017; 18(2): 189-97.
30. Smith TA, Phyu SM, Akabuogu EU. Effects of administered cardioprotective drugs on treatment response of breast cancer cells. Anticancer Res 2016; 36(1): 87-93.

DOI: *10.22122/jims.v38i581.12827* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 581, 1st Week, September 2020**

Received: 07.03.2020 Accepted: 30.06.2020 Published: 05.09.2020

Investigation of the Mechanism and Effect of Enalapril, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Colorectal Cancer Cells

Asma Mostafapour[1], Javad Baharara[2], Majid Khazaei[3], Amir Avan[4], Seyed Mahdi Hasanianmehr[5]

Original Article

Abstract

Background: Colorectal cancer is one of the most common cancers in Iran, and despite high cure rate, it still has high mortality. Some studies have shown that angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are effective in treating cancer in addition to treating hypertension. The aim of this study was to investigate the effect of enalapril on the proliferation, migration, and expression of ACE, angiotensin II type I receptor (AT1R), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), and transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) genes in colorectal cancer cells.

Methods: In this study, the effect of enalapril on the survival rate of CT26, HT29, and SW480 colorectal cancer cells was determined using MTT assay, cell migration was assayed using migration assay technique, and cell cycle assay was performed using flow cytometry. Expression of matrix metalloproteinase 3 (MMP3), MMP9, and epithelial cadherin (E-cadherin), ACE, AT1R, VEGF-A, and TGF-β1 genes were also evaluated using real-time polymerase chain reaction (PCR) technique and reactive oxygen species in these three cell lines.

Findings: Enalapril had anti-proliferative and anti-migrate effect on all three colorectal cancer cell lines compared to the control group. Expression of E-cadherin, MMP3, and MMP9 genes significantly decreased after treatment with enalapril ($P < 0.001$). Expression of ACE, AT1R, VEGF-A, and TGF-β1 genes showed a significant decrease in the three cell lines, and the level of reactive oxygen species significantly increased in the three cell lines compared to the control group.

Conclusion: Given the various anticancer effects of enalapril, it seems that at least alongside standard chemotherapy drugs, enalapril may be useful in the treatment of colorectal cancer.

Keywords: ACE inhibitors; Enalapril; Colorectal cancer

Citation: Mostafapour A, Baharara J, Khazaei M, Avan A, Hasanianmehr SM. **Investigation of the Mechanism and Effect of Enalapril, Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitor, on Proliferation, Apoptosis, and Migration in Colorectal Cancer Cells.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(581): 442-9.

1- PhD Student, Department of Biology, School of Sciences, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
2- Professor, Department of Biology AND Research Center for Animal Development Applied Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
4- Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5- Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Majid Khazaei, Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: khazaeim@mums.ac.ir

DOI: 10.22122/jims.v38i581.13079 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و هشتم/شماره‌ی ۵۸۱/هفته‌ی اول شهریور ۱۳۹۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۲/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۲۵ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۶/۷

آیا استرس اکسیداتیو عامل ایجاد مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک است؟

فریده ظفری زنگنه[۱]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با درجه‌ی شیوع ۱۲-۴ درصد، شایع‌ترین اختلال غدد داخلی (اندوکرین)- متابولیکی زنان در سن باروری می‌باشد. اختلال باروری در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک شامل هایپرانسولینمی، هایپرآندروژنیسم، 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 پلی‌کیستیک 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 پلی‌کیستیک با استفاده از نشانگرهای گردش خون مانند مالون دی‌آلدئید (MDA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) انجام می‌شود.

یافته‌ها: مقاومت به انسولین می‌تواند با شرایط ایجاد اکسیداتیو استرس در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک همراه باشد. از این رو، به دست آوردن شاخص استرس اکسیداتیو را می‌توان ارزشمند و معرف بروز اختلات 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 پلی‌کیستیک کمک نماید.

واژگان کلیدی: استرس اکسیداتیو؛ هایپرانسولینمی، مقاومت به انسولین، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

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

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (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 ۱۴/۶-۷/۱ گزارش شده است (۲). این سندرم، از نظر علایم بالینی هیروزنوس 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 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 اندوکرین- متابولیک در دو محور مغزی هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و گنادال باشد. از علل بروز تخمدان پلی‌کیستیک، می‌توان به اختلال در روند مسیرهای متابولیک، مسیرهای تنظیمی استروئیدها، مسیر نظارتی عمل گنادوتروپینی، مسیرهای تنظیم متابولیسم گلوکز، چربی و مسیر مهم پیام‌رسانی انسولین اشاره کرد (۴).

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

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی‌عصر (عج)، بیمارستان ولی‌عصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

Email: zangeneh14@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

European Society of Human Reproduction and Embryology) یا ESHRE) و انجمن آمریکایی باروری و ناباروری (ASRM یا American Society for Reproductive Medicine) 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 علایم بالینی دقیق درمان می‌شود و برنامه‌های درمانی به طور عمده شامل درمان الیگومنوره، هیرسوتیسم، آلوپسیا، آکنه و نازایی می‌باشد. یکی از مهم‌ترین برنامه‌های درمانی، کاهش خطر عوارض قلبی- عروقی می‌باشد (۸).

استرس اکسیداتیو، عامل بروز عدم ثبات یا هومئوستاز 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 بردن الکترون‌ها از یک اتم یا مولکول است که می‌تواند مخرب باشد و استرس اکسیداتیو، یک عامل بر هم زننده‌ی 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 تهاجمی 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

ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو هستند که می‌توان آن‌ها را به اجزای شیمیایی اصلاح شده توسط اکسیژن واکنشی، آنزیم‌های رقیق کننده‌ی ROS یا مواد شیمیایی آنتی‌اکسیداتیو و عوامل رونویسی تنظیم کننده‌ی 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 ارایه‌ی 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 مسؤول 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 هایپرآندروژنیسم، 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 گردشی 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 جدی معنی‌دار و قابل توجه است. سیستم عامل اکسیداتیوی در فرایندهای پاتولوژیک مانند مقاومت انسولینی، هایپرآندروژنیسم 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 هموسیستئین، مالون دی‌آلدئید (MDA)، دی‌متیل نامتقارن (ADMA)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون (GSH) و پاراکسوناز-۱ (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 شاخص‌هایی 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.

جدول ۱. نشانگرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (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 می‌دهند.			
مالون دی‌آلدئید (MDA)	سرم، اریتروسیت	بالاتر	بالاتر
محصولات نهایی گلیکوزیله پیشرفته (AGEs)	سرم	بالاتر	
گزانتین اکسیداز (XO)	سرم	بالاتر	پایین تر
۸- هیدروکسی داکسی گوآنوزین (۸-OHdG)	سرم	پایین تر	
پراکسیداسیون لیپیدی (LPO)	مایع فولیکولی، سرم		
کربونیل پروتئین 1	سرم	بالاتر	
گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر(ROS)	مایع فولیکولی، سلول	بالاتر	
وضعیت اکسیدان‌های تام (TOS)	گرانولوزا، سلول منونوکلئار	بالاتر	بالاتر
وضعیت اکسیدان‌های تام (TOS)	سرم	بالاتر	
شاخص استرس اکسیداتیو (OSI)	سرم	بالاتر	بالاتر
هوموسیستئین (Hcy)	سرم	بالاتر	بالاتر
دی‌متیل آرژنین نامتقارن یا اسیمتریک (ADMA)	سرم	بالاتر	بالاتر
پرولیداز (PLD)	سرم	بالاتر	بالاتر
نیتروتیروزین (Ntyr)	سرم		بالاتر
اسید اوریک	سرم	بالاتر	
نئوپترین (NEO)	سرم		
نشانگرهایی که سطوح اکسیداتیو را نشان می‌دهند.			
سوپراکسید دسموتاز (SOD)	سرم، اریتروسیت، مایع فولیکولی	بالاتر	بالاتر
گلوتاتیون (GSH)	سرم	پایین‌تر	پایین‌تر
پاراکسوناز 1 (PON1)	سرم	پایین‌تر	پایین‌تر
هوموا‌کسیژناز-۱ (HO-1)	سرم		پایین‌تر
وضعیت آنتی‌اکسیدان تام (TAS)	سرم	پایین‌تر	پایین‌تر
ظرفیت آنتی اکسیدان تام (TAC)	سرم، مایع فولیکولی	پایین‌تر	
Vitamin E	سرم	پایین‌تر	
Vitamin C	سرم	پایین‌تر	پایین‌تر
تیول	سرم		پایین‌تر
ال-کارنیتین	سرم	پایین‌تر	

بررسی ارتباط عوارض تخمدان پلی‌کیستیک با استرس اکسیداتیو

مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو: یکی از ویژگی‌های مهم در بیماری دیابت نوع ۲ که مشابه تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد، وجود مقاومت به انسولین است که ارتباط آن با چاقی، فشار خون بالا و بیماری‌های 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 می‌آید (۳۹).

انسولین، یک نورومدولاتور قوی در روند هموستاز انرژی است. با تزریق آنتی‌بادی آن درون هسته‌ی اینترمدیا در هیپوتالاموس مغز موش صحرایی، می‌توان پلی‌فاژیا یا پرخوری و چاقی را در حیوان مشاهده کرد (۴۱-۴۰). هموستاز انرژی در مغز توسط انسولین جهت تأمین انرژی درون مغزی می‌باشد که درون خود نورون‌ها نهفته است. این مسیر تولید انرژی، همراه با فعال شدن گیرنده‌های بتای سیستم عصبی سمپاتیک (β-adrenoreceptors) و جدا شدن یا اکستروژن گلوکز از ذخایر گلیکوژن سلول‌های گلیال مغزی است که درون آستروسیت‌ها رخ می‌دهد.

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

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 نوورومدولاتوری 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 نورآدرنرژیک می‌باشد و به عنوان هسته‌ی اصلی نورآدرنرژیک مغز در مجاورت بطن چهارم در پل مغزی یا پونتین قرار دارد. فعالیت LC به طور چشم‌گیری با تولید و انتشار هماهنگ رهایش 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 هایپرتکوزیس (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، هموستاز کاتکولامینی تغییر می‌کند و منجر به کاهش انتخابی فعالیت گیرنده‌های بتا دو آدرنرژیک (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 هموستاز 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).

مقاومت انسولینی همچنین، 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 گنادهای 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 β۳ هیدروکسی دهیدروژناز، Cytochrome P450 17α-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 هایپرگلایسمی 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 Lipotoxicity، Glucotoxicity، 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).

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. دیس‌لیپیدمی، از دیگر عوامل سندرم متابولیک و عوامل خطرزای 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، سکته‌ی مغزی و بیماری عروق محیطی) شود (۵۵).

رفلکس هیپرانسولینمی، 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 متاآنالیز 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 پر خطر 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 کاته کولامینرژیک در تخمدان را تأیید می‌نماید. 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 آن که در سرم خون این بیماران، عامل رشد عصب، کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (۶۸). این جا نیز نقش آشکار مقاومت به انسولین را می‌توان در سیستم عصبی سمپاتیک دید؛ چرا که انسولین بر تراکم گیرنده‌های عصبی اثرگذار است، نوراپی‌نفرین 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 متابولیکی همراه است و خود سندرم متابولیک نیز با زمینه‌ی پرکاری سیستم سمپاتیک بیانگر رخداد موارد خطرزا 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 خطرزایی 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 متابولیکی مهم را شامل شود که عبارت از افزایش لیپولیز و افزایش سطح اسیدهای چرب در پلاسما، افزایش گلوکونوژنزیس توسط کبد برای فراهم کردن سوبسترید 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 استروئیدوژنزیس 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).

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) × 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 افزاینده‌ی 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 فسفریلاسیون به ترتیب در سرین ۳۰۷ و ۶۱۲ در مسیر پیام‌رسانی انسولین (IRS1) می‌باشد (۸۱). Copps و همکاران، فسفریلاسیون سرین ۳۰۲ در مسیر این پیام‌رسانی غیر ضروری را پیشنهاد کردند (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 (NF-κβ) یا [(Proinflammatory transcription factor nuclear κβ (NF-κβ)] (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 اکسیدانی 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 رتیکولوم اندوپلاسمیک و تداخلات لکوسیت- اندوتلیوم در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که این همه، می‌تواند به عوارض قلبی- عروقی منجر شود (۹۰).

مطالعات پیش‌گفته 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

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 استروئیدوژنزیس انسولین دست نخورده است؛ چرا که عملکرد انسولین و LH بر گیرنده‌های کلسترول 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 هایپرگلیسمی 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 پیرویک (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 آلل‌ها) بتا آدرنرژیکی (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 هایپرآندروژنیسم 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 هایپرانسولینمی در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک لاغر و چاق متفاوت است و همه‌ی زنان مبتلا که هایپرانسولینمی 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 آبشار 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 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 منتقل کننده‌ی 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 پلاسما 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 آبشاری جریان می‌یابد. باید توجه داشت که آنزیم‌های فسفریله کننده، کینازها، عوامل رونویسی و سایر عوامل در عملکرد هموستاز سلول با تحریک روند متابولیسم گلوکز و جلوگیری از فعال شدن مسیر آبشاری در جهت خودکشی سلولی (آپوپتوتیک) می‌توانند نقش تنظیم کننده 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، می‌توانند سبب نقض مسیر PI3K شوند. از این رو، تجویز بی‌گوآنید (DMBG) در PCOS با مکانیسم کاهش هایپرانسولینمیا و هیپرآندروژنیک 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 سوبستریت‌ها از جمله Mammalian target of rapamycin (mTOR) گسترش یابد که عبارت از یک پروتئین کیناز سرین- ترئونین از محور PI3K)-AKT) 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).

۹- پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک تخمدانی و نقش گیرنده‌های بتادو آدرنرژیکی، 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 β-adrenoceptors، سبب روند گلوکوژنزیس 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 بیماری های مزمن مانند دیابت، بیماری قلبی- عروقی، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، سرطان و بیماری های نورولوژیک یا عصبی شایع است. وجود نشانگرهای اکسیداتیو استرس در سندرم تخمدان پلی کیستیک آن را به 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، هیپرآندروژنیسم و التهاب مزمن ارتباط دارد. از این رو، نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که مقاومت انسولینی مهم ترین و اصلی ترین عامل اجرایی جهت تولید رادیکال آزاد اکسیژن و ایجاد استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک می باشد 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.

References

1. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011; (2): CD007506.
2. 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.
3. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92(3): 787-96.
4. 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.
5. Chereau A. Mémoires pour Servir à l'Étude des Maladies des Ovaires. Paris, France: Fortin, Masson; 1844. [In French].
6. 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.
7. Jin P, Xie Y. Treatment strategies for women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2018; 34(4): 272-7.
8. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. Pediatr Ann 2015; 44(9): e223-e230.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Cadenas E. Biochemistry of oxygen toxicity. Annu Rev Biochem 1989; 58: 79-110.
13. 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.
14. Riley PA. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. Int J Radiat Biol 1994; 65(1): 27-33.
15. Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. Free Radic Biol Med 2000; 29(3-4): 222-30.
16. Demidchik V. Mechanisms of oxidative stress in plants: From classical chemistry to cell biology. Environmental and Experimental Botany 2015; 109: 212-28.
17. 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.
18. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. J Biomark 2013; 2013: 378790.
19. 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, Ejtemaeimehr 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, Tuluce 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.

DOI: *10.22122/jims.v38i581.13079* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 38, No. 581, 1st Week, September 2020**

Received: 16.05.2020 Accepted: 15.07.2020 Published: 05.09.2020

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

Farideh Zafari-Zangeneh[1]

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

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatain@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmaeilzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmju@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud_soheilian@yahoo.com

JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 581, 1st Week September 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman**: Saied Morteza Heidari MD** Emerita Editor-in-Chief**: Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief**: Reza Khadivi MD**

Owner:
Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:
P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: http://jims.mui.ac.ir
Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

■ Scopus
■ Chemical Abstracts
■ Islamic World Science Citation Center (ISC)
■Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
■ WHO/EMRO/Index Medicus
■ Google Scholar
■ Index Copernicus
■ Directory of Open Access Journal (DOAJ)
■ Index Academicus
■ Scientific Information Database (www.sid.ir)
■ www.iranmedex.com

The online version is available in; IUMS website (www.journals.mui.ac.ir/jims), Iran Publications database (www.magiran.com), Scientific Information Database website (www.sid.ir) and in Health Researchers website (www.iranmedex.com).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.