

هیپرانسولینمی در دختران ۱۸-۱۴ ساله مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

مرضیه اکبرزاده^۱، طاهره نادری^۲، دکتر محمد حسین دباغ‌منش^۳، حمیدرضا طباطبایی^۴، دکتر زهرا زارع^۵

چکیده

مقدمه: حدود یک سوم بیماران چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS یا Polycystic ovary syndrome) دچار اختلال تحمل گلوکز و ۱۰-۷/۵ درصد آنان دچار دیابت نوع دو هستند. حتی در زنان غیر چاق مبتلا به این سندرم ده درصد افراد دچار اختلال تحمل گلوکز و ۱/۵ درصد نیز دچار دیابت نوع دو می‌شوند. این مطالعه با هدف بررسی هیپرانسولینمی در دختران ۱۸-۱۴ ساله مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف PCOS انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۳۳۰۰ نفر از دانش‌آموزان دختر ۱۸-۱۴ ساله در دبیرستان‌های دخترانه‌ی شیراز انجام شد. دانش‌آموزان مبتلا به هیپرانسولینمی بالینی (آکنه، هیرسوتیسم و آلوپسی) و الیگومنوره مشخص شدند. تشخیص PCOS با توجه به ضوابط Adams و همکاران انجام گرفت. آزمایش قند خون ناشتا، قند خون دو ساعته و انسولین خون از همه‌ی دختران مورد مطالعه گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ و آزمون χ^2 تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین تست تحمل گلوکز در افراد مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف PCOS در مقایسه با افراد غیر مبتلا بالاتر بود. میانگین قند خون ناشتا در فنوتیپ دارای هیپرانسولینمی و PCOS نسبت به افراد غیر مبتلا بالاتر بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نبود. ۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) از افراد مبتلا با فنوتیپ الیگومنوره و هیپرانسولینمی بالینی، ۱۴ نفر (۳۲/۶ درصد) از افراد مبتلا به الیگومنوره و PCOS و ۱۸ نفر (۴۱/۹ درصد) افراد دارای هیپرانسولینمی بالینی و PCOS مبتلا به هیپرانسولینمی بودند که تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه مبتلا و غیر مبتلا در هر سه فنوتیپ مشاهده نشد. ۳۲۷ نفر (۱۰/۳ درصد) از افراد دارای اضافه وزن و ۸۲ نفر (۲/۶ درصد) از افراد چاق بودند. ۱۵ نفر (۰/۵ درصد) مبتلا به چاقی مرکزی بودند.

نتیجه‌گیری: موردی از دیابت ملیتوس در بین جامعه‌ی پژوهش یافت نشد. همه‌ی افراد شرکت‌کننده، قند خون ناشتای طبیعی داشتند، اما با توجه به سن جامعه‌ی پژوهش بهتر است احتمال خطر پیدایش اختلالات متابولیسم گلوکز به افراد مبتلا به PCOS گوشزد شود و لزوم اصلاح شیوه‌ی زندگی به آن‌ها یادآوری گردد.

واژگان کلیدی: هیپرانسولینمی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دیابت

مقدمه

تخمک‌گذاری مزمن و افزایش غلظت آندروژن‌های خون مشخص می‌شود (۱).

امروزه مشخص شده است که PCOS اختلالی است که به طور عمده با اولیگومنوره یا آمنوره همراه با شواهد بالینی یا آزمایشگاهی هیپرانسولینمی

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یا Polycystic ovary syndrome) یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون ریز خانم‌ها در سنین باروری به شمار می‌رود که با اختلالات قاعدگی به علت عدم

^۱ مری، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی حضرت فاطمه (س)، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۲ مری، گروه مامایی، مرکز بهداشت مرودشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۴ استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۵ استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

شکمی به طور مثبت با افزایش VLDL (Low density lipoprotein) و LDL (Very low density lipoprotein) همراه است و با مقدار HDL (High density lipoprotein) رابطه‌ی معکوس دارد. به علاوه چاقی مرکزی با هیپرانسولینمی، اختلال تحمل گلوکز، دیابت، بیماری قلبی-عروقی و افزایش میزان تولید آندروژن همراه است که منجر به کاهش میزان گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی و افزایش مقدار استرادیول و تستوسترون آزاد می‌شود. حتی در نوجوانان غیر چاق مبتلا به PCOS چاقی شکمی نسبت به جمعیت عمومی دو برابر بیشتر دیده می‌شود (۹). تجمع چربی به طور عمده در نوجوانان در قسمت مرکزی بدن وجود دارد، که این امر سبب بروز عوارض افزایش وزن در این افراد است.

Velasco-Martinez و همکاران در اسپانیا مطالعه‌ای جهت بررسی میزان چاقی و مقاومت به انسولین در نوجوانان انجام دادند و به این نتایج دست یافتند که ۱۹ درصد افراد دارای اضافه وزن و ۱۳ درصد مبتلا به چاقی بودند. به علاوه شیوع هیپرکلسترولمی ۲۶ درصد، افزایش LDL ۷ درصد، کاهش HDL ۳ درصد، افزایش تری‌گلیسرید ۱۰ درصد، افزایش فشار خون سیستولی ۶ درصد و سندرم متابولیک ۱/۶ درصد بود. نتایج آن‌ها نشان داد که اضافه وزن و چاقی باعث افزایش مقاومت به انسولین، تری‌گلیسرید و فشار خون و کاهش HDL شد (۱۰).

ممکن است PCOS در بسیاری از زنان منشأ پری‌پوبرتال داشته باشد؛ چرا که علایم کلینیکی آن شروعی قبل از بلوغ دارد. این ایده که پیدایش PCOS قبل از بلوغ ایجاد می‌شود به وسیله‌ی مشاهده‌ی

مشخص می‌شود. علاوه بر این، تعداد قابل توجهی از زنان چاق مبتلا به PCOS دچار هیپرانسولینمی هستند (۲). افراد نوجوان مبتلا به این سندرم علاوه بر مشکلات هیرسوتیسم، آکنه، آلوپسی، چاقی، اختلال تست تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین/هیپرانسولینمی، در معرض خطر نازایی، دیابت نوع دو، آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی-عروقی، سرطان آندومتر و سرطان تخمدان قرار دارند (۲-۳). نزدیک به ۲۵-۵۰ درصد از زنان مبتلا به PCOS چاق می‌باشند. (۴). تعداد زیادی از نوجوانان مبتلا به این سندرم دارای اضافه وزن یا چاقی هستند. در حقیقت شایع‌ترین علت اندوکرین چاقی در نوجوانان PCOS است (۵).

Nur و همکاران در مطالعه‌ای در اسپانیا ۱۰۱ نوجوان دارای اضافه وزن مبتلا به PCOS و ۴۰ نوجوان دارای اضافه وزن غیر مبتلا به PCOS را از لحاظ متابولیسم گلوکز بررسی کردند. ۴ نفر تست غیر طبیعی تحمل گلوکز و ۲ نفر مبتلا به دیابت شیرین بودند. میزان مقاومت به انسولین طبق معیار HOMA (Homeostasis model assessment index)، FGIR (Fasting glucose/insulin ratio) و QUIKI (Quantitative insulin sensitivity check index) در گروه اضافه وزن مبتلا به PCOS بیشتر بود (۶). در این مطالعه پیشنهاد شد که اولین قدم برای نوجوانان دارای اضافه وزن مبتلا به این سندرم، انجام تست تحمل گلوکز خوراکی است (۶)؛ چرا که افرادی که به اختلال تحمل گلوکز گرفتار هستند بیش از افرادی که گلوکز را به راحتی تحمل می‌کنند در معرض خطر مشکلات مربوط به قلب و گردش خون قرار دارند. در این افراد انسولین ممکن است طبیعی و یا افزایش یافته باشد (۷-۸). یکی دیگر از نکات مهم این است که چاقی

شیراز، جامعه‌ی پژوهش را تشکیل دادند. حجم نمونه با استفاده از مطالعه‌ی مشابهی که در اصفهان توسط هاشمی‌پور و همکاران انجام شده بود (۲۳)، با ضریب اطمینان ۹۵ درصد ۲۶۴۸ نفر به دست آمد و با احتمال ریزش ۲۰ درصدی، ۳۲۰۰ نفر در نظر گرفته شد.

شرایط ورود به مطالعه شامل داشتن سن ۱۸-۱۴ سال، رضایت به شرکت در پژوهش و تکمیل رضایت‌نامه‌ی کتبی، عدم ابتلا به اختلالات غدد آدرنال، تیروئید و هیپروپرولاکتینمی بود. شرایط خروج از مطالعه شامل عدم تمایل دانش‌آموز به ادامه‌ی شرکت در پژوهش و مبتلا شدن دانش‌آموز به بیماری‌هایی که او را از ادامه‌ی شرکت در پژوهش باز دارد (مشکلات تیروئید، هیپروپرولاکتینمی، مشکلات آدرنال) بود.

پژوهشگر پس از ورود به مدارس و ارائه‌ی توضیحاتی در مورد PCOS، علایم و عوارض کوتاه مدت و دراز مدت آن از دانش‌آموزان جهت شرکت در پژوهش رضایت‌نامه‌ی کتبی دریافت کرد. پس از تکمیل پرسشنامه که شامل اطلاعات دموگرافیک بود، دانش‌آموزان از نظر ابتلا به هیپراندرورژنیسم بالینی (آکنه، هیرسوتیسم، آلوپسی) و الیگومنوره بررسی شدند. سپس جهت تشخیص نهایی PCOS سونوگرافی شکمی انجام شد.

تخمدان‌ها در دو مقطع عرضی و طولی اسکن شدند و حجم آن‌ها با استفاده از فرمول محاسبه‌ی حجم بیضی محاسبه گردید. ضوابط مورد استفاده در این مطالعه برای تشخیص PCOS ضوابط Adams و همکاران بود (۲۴). مهم‌ترین این ضوابط وجود ده فولیکول کوچک محیطی است. متخصص سونوگرافی از نتایج معاینات کلینیکی بیماران و یا نتایج تست‌های بیوشیمیایی آن‌ها بی‌اطلاع بود. در صورتی که بیمار ۱۰

مورفولوژی تخمدان‌های پلی‌کیستیک و حتی تظاهرات کلینیکی افزایش آندروژن در دختران قبل از بلوغ حمایت می‌شود (۱۱).

بیماران مبتلا به PCOS در معرض خطر ابتلا به گروهی از اختلالات متابولیک هستند که عمده‌ترین آن‌ها عبارت از سندرم مقاومت در برابر انسولین، اختلال تحمل گلوکز و دیابت، فشار خون، اختلالات چربی‌های خون و بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد (۱۵-۱۲). ۳۰-۴۰ درصد زنان مبتلا به PCOS قبل از چهل سالگی دچار اختلال تحمل گلوکز یا دیابت می‌شوند (۱۷-۱۶).

خطر پیشرفت از تست تحمل گلوکز طبیعی به سمت دیابت نوع دو در نوجوانان پر خطر مبتلا به PCOS می‌تواند پنج سال زودتر شروع شود (۱۸).

انسولین هورمون کلیدی تنظیم‌کننده‌ی هموستاز گلوکز می‌باشد. مقاومت به انسولین توسط عوامل محیطی و ژنتیکی ایجاد می‌شود و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی دیابت ایفا می‌کند (۲۰-۱۹). شواهدی دال بر این حقیقت وجود دارد که زمانی که تحمل گلوکز یا سطح گلوکز ناشتا دچار نقص می‌شود، تخریب سلول‌های بتا به تازگی رخ داده است (۲۲-۲۱).

این مطالعه با هدف تعیین شیوع هیپرانسولینمی در دختران ۱۴ تا ۱۸ ساله‌ی دبیرستان‌های شهر شیراز بر حسب ابتلا به PCOS در سال‌های ۸۹-۱۳۸۷ انجام گردید.

روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی مقطعی در سال‌های ۸۹-۱۳۸۷ انجام شد. کل دانش‌آموزان دختر دبیرستانی ۱۸-۱۴ ساله در نواحی چهارگانه‌ی آموزش و پرورش

عدد یا بیشتر کیست ۸-۲ میلی‌متری در یک نمایش محیطی و یا کیست‌های متعدد کوچک ۴-۲ میلی‌متری در یک نمایش منتشر داشت به عنوان PCOS در نظر گرفته می‌شد (۲۵).

افرادی که علائم کلینیکی یا بیوشیمیایی هیپراندرورژنیسم و یا اختلال قاعدگی همراه با تخمدان پلی‌کیستیک داشتند و علت دیگری برای افزایش اندروژن در آنها نبود، به عنوان PCOS در نظر گرفته شدند (۲۶).

نمونه‌گیری پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتا بودن در طول شب، با گرفتن ده سی‌سی خون از همه‌ی شرکت‌کنندگان در طرح انجام شد. نمونه‌ها ظرف مدت ۴۵ دقیقه بعد طبق پروتکل استاندارد سانتریفیوژ شدند. برای انجام تست تحمل گلوکز خوراکی، ۸۲/۵ گلوکز منویدرات محلول در آب (معادل ۷۵ گرم گلوکز بدون آب، کیمیا مواد ایران) به صورت خوراکی برای افراد تجویز شد. از افراد خواسته شد که به مدت دو ساعت از خوردن و آشامیدن خودداری کنند. پس از آن نمونه‌ی دوم خون گرفته شد. پس از گردآوری همه‌ی نمونه‌ها قند خون ناشتا با چگالی بالا با روش کالریمتری آنزیماتیک با استفاده از کیت بیوسیستم ساخت اسپانیا توسط دستگاه اتوآنالیزر بیوسیستم A25 اندازه‌گیری شدند. قند خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و مساوی و کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به عنوان اختلال تحمل گلوکز در نظر گرفته شد (۲۷).

انسولین به روش IRMA با کیت BIOSOURCE اندازه‌گیری گردید. میزان طبیعی انسولین ۲-۲۵ IU/ml بود. آزمایشات قند خون ناشتا و قند خون دو ساعت بعد بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت سنجیده شد.

داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۵ (version 15, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های آماری χ^2 و Fisher مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

۴/۵ درصد از افراد مورد مطالعه مبتلا به سندرم PCOS بودند. فراوانی افراد با فنوتیپ الیگومنوره و تخمدان پلی‌کیستیک ۲۹/۵ درصد (۴۳ نفر)، فنوتیپ هیپراندرورژنیسم بالینی و تخمدان پلی‌کیستیک ۳۰/۸ درصد (۴۵ نفر)، فنوتیپ هیپراندرورژنیسم بالینی و الیگومنوره ۱۹/۹ درصد (۲۹ نفر) و فنوتیپ هیپراندرورژنیسم بالینی و تخمدان پلی‌کیستیک و الیگومنوره ۱۴/۴ درصد (۲۱ نفر) بود.

۱۰ نفر (۳۳/۳ درصد) از افراد مبتلا به فنوتیپ الیگومنوره و هیپراندرورژنیسم بالینی دچار هیپرانسولینمی بودند. ۴۹ نفر (۴۳ درصد) از افراد غیر مبتلا به الیگومنوره و هیپراندرورژنیسم بالینی هیپرانسولینمی داشتند.

مقدار انسولین سرم در فنوتیپ‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که در این جدول دیده می‌شود میانگین سطح سرمی انسولین در افراد دارای هر فنوتیپ با افراد غیر مبتلا به آن فنوتیپ تفاوت معنی‌داری نداشت.

جدول ۲ فراوانی ابتلا به هیپرانسولینمی را در افراد دارای فنوتیپ‌های مختلف نشان داده است.

میانگین تست تحمل گلوکز در افراد مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با افراد غیر مبتلا بالاتر بود. موردی از دیابت ملیتوس در افراد مورد مطالعه یافت نشد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سطح سرمی انسولین در فنوتیپ‌های مختلف سندرم تخمدان پلی کیستیک

مقدار P	سطح انسولین سرمی انحراف معیار \pm میانگین	فنوتیپ
۰/۹۱	۲۵/۴۶ \pm ۱۵/۱۱	هیپراندروزنیسم و تخمدان پلی کیستیک
	۲۵/۷۴ \pm ۱۴/۲۲۹	بدون هیپراندروزنیسم و تخمدان پلی کیستیک
۰/۸۱	۲۲/۴۸ \pm ۱۵/۷۶	هیپراندروزنیسم و الیگومنوره
	۲۶/۴۷ \pm ۱۴/۰۵	بدون هیپراندروزنیسم و الیگومنوره
۰/۶۰	۲۵/۴۷ \pm ۱۶/۷۱	الیگومنوره و تخمدان پلی کیستیک
	۲۵/۷۴ \pm ۱۳/۴۴	بدون الیگومنوره و تخمدان پلی کیستیک
۰/۶۰	۲۴/۱۴ \pm ۱۷/۰۰	هیپراندروزنیسم و الیگومنوره و تخمدان پلی کیستیک
	۲۵/۹۲ \pm ۱۴/۰۰	بدون هیپراندروزنیسم و الیگومنوره و تخمدان پلی کیستیک

جدول ۲. فراوانی هیپرانسولینمی در افراد با فنوتیپ‌های مختلف در جامعه‌ی مورد مطالعه

بدون هیپرانسولینمی (درصد) تعداد	مبتلا به هیپرانسولینمی (درصد) تعداد	فنوتیپ
		هیپراندروزنیسم و الیگومنوره
۲۰ (۶۶/۷)	۱۰ (۳۳/۳)	مبتلا
۶۵ (۵۷/۰)	۴۹ (۴۳/۰)	غیر مبتلا
		الیگومنوره و تخمدان پلی کیستیک
۲۹ (۶۷/۴)	۱۴ (۳۲/۶)	مبتلا
۵۶ (۵۵/۴)	۴۵ (۴۴/۶)	غیر مبتلا
		هیپراندروزنیسم و تخمدان پلی کیستیک
۲۵ (۵۸/۱)	۱۸ (۴۱/۹)	مبتلا
۶۰ (۵۹/۴)	۴۱ (۴۰/۶)	غیر مبتلا

مشخص کرده و انجام غربالگری تست تحمل گلوکز و دیابت در آنان را توصیه کرده است. یکی از این گروه‌های جمعیتی، زنان مبتلا به سندرم PCOS می‌باشند (۲۲).

نتایج مطالعات مختلف با روش‌های متفاوت نشان می‌دهد که حدود ۳۵ تا ۴۰ درصد مبتلایان به سندرم PCOS دچار اختلال در تحمل گلوکز هستند (۲۸). بیماری PCOS در حال حاضر به عنوان یک اختلال مهم متابولیک و تولید مثل محسوب می‌شود که با نقص اساسی در عملکرد ترشح انسولین همراه است و به صورت چشمگیری خطر بروز اختلال در تحمل گلوکز

همه‌ی افراد شرکت‌کننده در طرح، قند خون ناشتای طبیعی داشتند، اما میانگین قند خون ناشتا در فنوتیپ دارای هیپراندروزنیسم و تخمدان پلی کیستیک نسبت به افراد غیر مبتلا ($7/61 \pm 74/80$) بالاتر بود.

۲۵/۹ درصد از افراد کم وزن، ۶۰/۹ درصد دارای وزن طبیعی، ۱۰/۳ درصد (۳۲۷ نفر) دارای اضافه وزن و ۲/۶ درصد (۸۲ نفر) چاق بودند. بروز چاقی مرکزی در ۰/۵ درصد افراد (۱۵ نفر) دیده شد.

بحث

انجمن دیابت آمریکا گروه‌های جمعیتی خاصی را

در گروه هیپراندروژنیسم و تخمدان پلی‌کیستیک و الیگومنوره گزارش شد (۳۶).

در مطالعه‌ی Pehlivanov و Orbetzova زنان مبتلا به PCOS دارای هیپراندروژنیسم و تخمدان پلی‌کیستیک و الیگومنوره و زنان مبتلا به این سندرم طبق تعریف انسیتوی ملی سلامت (دارای هیپراندروژنیسم و الیگومنوره)، دارای شاخص توده‌ی بدنی بالاتر و مقاومت به انسولین بیشتر نسبت به دو فنوتیپ دیگر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند (۳۷).

بالاترین میانگین انسولین در پژوهش حاضر در فنوتیپ‌های هیپراندروژنیسم و تخمدان پلی‌کیستیک و نیز الیگومنوره و تخمدان پلی‌کیستیک بود. بالاترین میانگین مقاومت به انسولین در مطالعه‌های Zhang و همکاران در گروه هیپراندروژنیسم و تخمدان پلی‌کیستیک و الیگومنوره (۳۶) و در مطالعه‌ی Pehlivanov و Orbetzova در گروه هیپراندروژنیسم و الیگومنوره بود (۳۷).

مطالعه‌ی Diamanti-Kandarakis و Panidis نشان داد که مقاومت به انسولین در افراد دارای هیپراندروژنیسم و الیگومنوره در مقایسه با دیگر فنوتیپ‌های PCOS میزان بالاتری دارد (۳۸).

افزایش مقاومت به انسولین با سطح بالاتر انسولین خون برای نگه‌داشتن گلوکز خون در سطح طبیعی همراه است (۳۹). این احتمال وجود دارد که توزیع چربی در بدن نقش مهمی در زنان مبتلا به PCOS بازی کند و مقاومت به انسولین در آن‌ها رابطه‌ی محکمی با چاقی بالاتنه داشته باشد. Dunaif و همکاران وجود مقاومت به انسولین شدید را در نوجوانان مبتلا به سندرم PCOS بدون در نظر گرفتن ترکیب بدن و چاقی شکمی گزارش نمودند. نتایج

یا دیابت نوع دو را بالا می‌برد (۲۹). در مطالعه‌ی حاضر میانگین تست تحمل گلوکز در افراد مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با افراد غیر مبتلا بالاتر بود. موردی از دیابت ملیتوس در بین گروه یافت نشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اندازه‌گیری قند خون ناشتا، روش غربالگری حساسی برای تشخیص دیابت در بیماران مبتلا به PCOS نیست (۳۰). از طرف دیگر، لازمه‌ی بروز دیابت در جمعیت‌های پرخطر، مواجهه‌ی طولانی مدت با قند خون ناشتا و تست تحمل غیر طبیعی گلوکز می‌باشد. با توجه به سن جامعه‌ی پژوهش این مطالعه (۱۸-۱۴ سال) به نظر می‌رسد زمان تأثیرپذیری هیپرانسولینمی بر تغییرات قند خون کوتاه بوده است.

نقش مقاومت و پایداری انسولین در ایجاد PCOS از اهمیت خاصی برخوردار است. مقاومت به انسولین به عنوان واکنش بیولوژیکی تضعیف شده در انسولین درون‌زا و انسولین برون‌زا تعریف می‌شود (۳۱).

اغلب نوجوانان در مورد پیامدهای طولانی مدت هیپراندروژنیسم که با ترشح انسولین همراه است، بی‌اطلاع هستند و یا برای آن اهمیتی قایل نیستند، اما در حال حاضر این مسأله بسیار مورد توجه قرار گرفته است؛ به طوری که ممکن است سلامت عمومی آن‌ها را پس از سن ۴۰ سالگی به خطر بیندازد (۳۲).

مقاومت به انسولین می‌تواند یک نقص داخلی در زنان مبتلا به PCOS باشد (۳۳-۳۴). در مطالعه‌ی حاضر بالاترین میانگین انسولین در گروه الیگومنوره و تخمدان پلی‌کیستیک بود. بالاترین میانگین انسولین در مطالعه‌ی Chae و همکاران در افراد دارای هیپراندروژنیسم و الیگومنوره مشاهده گردید (۳۵). در مطالعه‌ی Zhang و همکاران بالاترین میانگین انسولین

PCOS اختلال تحمل گلوکز ۳۰ درصد و دیابت تشخیص داده نشده ۳/۷ درصد بود (۱۷)، باید غربالگری دوره‌ای در مورد آن‌ها انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد میانگین تحمل گلوکز در افراد مبتلا به فنوتیپ‌های مختلف سندرم PCOS در مقایسه با افراد غیر مبتلا بالاتر بود. موردی از دیابت ملیتوس دیده نشد. همه‌ی افراد شرکت‌کننده در مطالعه، قند خون ناشتای طبیعی داشتند، اما با توجه به سن جامعه‌ی پژوهش (۱۸-۱۴ سال) باید خطر پیدایش اختلالات متابولیسم گلوکز به مبتلایان به PCOS گوشزد شود و لزوم اصلاح شیوه‌ی زندگی به آن‌ها یادآوری شود. برای این افراد باید غربالگری دوره‌ای هر ۵ سال یک بار بدون در نظر گرفتن شاخص توده‌ی بدنی جهت تشخیص عدم تحمل گلوکز و دیابت صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله ماحصل اجرای پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۵۸ می‌باشد. تأمین بودجه‌ی پایان‌نامه توسط معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شد که بدین‌وسیله از این معاونت تشکر می‌گردد.

References

1. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(2): 247-63.
2. Berek JS. Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 876-80.
3. Warren-Ulanch J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20(2): 311-30.
4. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(3): 677-705, x.
5. McCartney CR, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Yoo R, Chang RJ, et al. The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal

مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که میزان چاقی (توده‌ی چربی)، محل چربی قسمت بالا به جای پایین بدن و توده‌ی عضلانی، آثار غیر وابسته‌ی مهمی بر حساسیت به انسولین دارند. تغییر در هر کدام از این شاخص‌ها می‌تواند باعث مقاومت به انسولین در PCOS گردد (۴۰). در حقیقت مقاومت به انسولین باعث تأثیر در مسیرهای پیام‌رسان سلولی می‌شود و از این طریق اثرات سوء خود را نشان می‌دهد (۴۱).

میزان انسولین ناشتا در نوجوانان چاق هیپراندرژنیسم در مقایسه با گروه شاهد دو برابر بیشتر است. حداقل ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم PCOS چاق هستند و چاقی نقش عمده‌ای در پیدایش مقاومت به انسولین دارد، ولی چنین مقاومتی تنها مختص زنان مبتلا به سندرم PCOS چاق نیست (۴۲).

شیوع مقاومت به انسولین در افراد مبتلا به PCOS بین ۲۰ تا ۴۰ درصد گزارش شده است که بیشترین میزان آن در افراد چاق با PCOS دیده می‌شود و وجود یک اختلال در عملکرد انسولین در افراد مبتلا به این سندرم بدون ارتباط با چاقی ثابت شده است (۴۳-۴۴).

اما در مطالعه‌ی حاضر با توجه به سن جامعه‌ی پژوهش (۱۸-۱۴ سال) و نگرانی جوانان و نوجوانان از افزایش وزن و تغییر ظاهرشان، شیوع چاقی بالا نبود و با افزایش انسولین ارتباط نداشت، اما با توجه به این که در مطالعه‌ی در ۲۷ نوجوان چاق و لاغر مبتلا به

- hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1714-22.
6. Nur MM, Newman IM, Siqueira LM. Glucose metabolism in overweight Hispanic adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *Pediatrics* 2009; 124(3): e496-e502.
 7. Schinner S, Futh R, Kempf K, Martin S, Willenberg HS, Schott M, et al. A progressive increase in cardiovascular risk assessed by coronary angiography in non-diabetic patients at sub-diabetic glucose levels. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 56.
 8. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. *J Cardiol* 2011; 57(3): 257-62.
 9. Ibanez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(4): 1592-7.
 10. Velasco-Martinez RM, Jimenez-Cruz A, Higuera DF, Dominguez dP, Bacardi-Gascon M. Obesity and insulin resistance among adolescents from Chiapas. *Nutr Hosp* 2009; 24(2): 187-92. [In Spanish].
 11. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 787-96.
 12. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK, Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4): 1224-9.
 13. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(7): 821-6.
 14. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126(1): 32-5.
 15. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(8): 599-604.
 16. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 66-71.
 17. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1017-23.
 18. Saad R, Gungor N, Arslanian S. Progression from normal glucose tolerance to type 2 diabetes in a young girl: longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion assessed by the clamp technique and surrogate estimates. *Pediatr Diabetes* 2005; 6(2): 95-9.
 19. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 460-4.
 20. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402-10.
 21. Hettihawa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weerathna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods - HOMA, QUICKI and McAuley - with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study. *Online J Health Allied Scs* 2006; 5(1): 1-8.
 22. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 144-7.
 23. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res* 2004; 62(6): 278-82.
 24. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6543): 355-9.
 25. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1): 68-71.
 26. Hershlay A, Peterson M. Endocrin disorder. In: Berek JS, editor. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 871-917.
 27. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Williams Obstetrics*. 22nd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005. p. 1169-88.
 28. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective,

- controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-9.
29. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, et al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(5): 439-42.
 30. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7): 1183-97.
 31. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. 5-6 November 1997. *Diabetes Care* 1998; 21(2): 310-4.
 32. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence--a therapeutic conundrum. *Hum Reprod* 2004; 19(5): 1039-42.
 33. Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne C, Massobrio M, Lithell H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(10): 2098-102.
 34. Bhattacharya SM, Ghosh M. Insulin resistance and adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(3): 158-61.
 35. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008; 23(8): 1924-31.
 36. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG* 2009; 116(12): 1633-9.
 37. Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(10): 604-9.
 38. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(5): 735-42.
 39. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
 40. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
 41. Saini V. Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2010; 1(3): 68-75.
 42. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9): 1165-74.
 43. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(3): 289-96.
 44. Jeffrey CR, Coffler MS. Polycystic ovary syndrome: early detection in the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(1): 178-87.

Evaluation of Hyperinsulinemia in Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes in 14-18 Year-old High School Girls in Shiraz, Iran

Marzieh Akbarzadeh MSc¹, Tahereh Naderi MSc², Mohammad Hossein Dabbaghmanesh MD³,
Hamidreza Tabatabaee MSc⁴, Zahra Zareh MD⁵

Abstract

Background: About one-third of obese patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) have impaired glucose tolerance and 7.5-10 percent has type II diabetes. Type II diabetes and impaired glucose tolerance are seen in 10% and 1.5% of non-obese women with PCOS as well. In addition to the abnormal glucose metabolism, adolescents with PCOS have been shown to have hyperandrogenism and obesity. The aim of this study was to assess hyperinsulinemia in different phenotypes of PCOS in the 14-18 year-old high school girls in Shiraz, Iran.

Methods: The present cross-sectional study was conducted on 3200 girls aged 14-18 years in Shiraz high schools in 2009-2010. Information was collected using a questionnaire that included demographic data, clinical manifestations of hyperandrogenism (acne, hirsutism, and alopecia), and oligomenorrhea. We used the ultrasound diagnostic criteria described by Adams et al. for the diagnosis of PCOS. Fasting and 2-hour post prandial blood glucose levels were measured according to the WHO criteria.

Findings: The mean post-prandial glucose was higher in patients with different phenotypes of PCOS compared with the non-PCOS individuals. Mean fasting plasma glucose in hyperandrogenic patients with PCOS phenotypes was non-significantly higher than non-PCOS individuals ($P > 0.05$). 10 patients (3/33%) with clinical phenotype of oligomenorrhea and hyperandrogenism, 14 patients (32.6%) with oligomenorrhea and PCOS, and 18 patients (41.9%) with clinical Hyperandrogenism and PCOS had hyperinsulinemia. Fisher's test in all three PCOS phenotypes and non-PCOS participants had not produced significant values ($P > 0.05$). 10.3% of subjects (327 cases) were overweight and 6.2% (82 people) were obese.

Conclusion: No case of diabetes mellitus was found in our study population and all participants had normal fasting glucose. However, regarding the study population age (14-18 years) and the risk of development of glucose metabolism disorders, lifestyle modification should be encouraged in this group of patients.

Keywords: Hyperinsulinism, Polycystic ovary syndrome, Phenotype, Diabetes

¹ Instructor, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

² Instructor, Department of Midwifery, Marvdasht Health Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³ Associate Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Epidemiology, School of Health, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵ Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Marzieh Akbarzadeh MSc, Email: akbarzadehmarzieh@yahoo.com