

Evaluations of different indicators of obesity and pro-inflammatory conditions in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome

Fatemeh Shirvanizadeh¹, Akram Eidi², Maryam Hafezi³, Poopak Eftekhari-Yazdi⁴

¹ Ph.D. Student, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³ Assistant Professor, Department of Endocrinology and Female Infertility, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Embryology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder and is considered a pro-inflammatory disease. Obesity is also a common pro-inflammatory phenotype in PCOS patients, which may play a role in the initiation or exacerbation of inflammation in PCOS patients. In this study, the role of various obesity indicators in increasing inflammation in the follicular fluid of PCOS patients has been investigated.

Materials and methods: 40 patients under 35 years were divided into two groups: PCOS and non-PCOS. Different obesity indices (body mass, neck circumference, arm circumference, and waist to hip circumference) were measured in each patient. Follicular fluid samples were collected from each patient. The concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in follicular fluid samples of patients was quantitatively evaluated using the ELISA method. The number of cumulus-oocyte complexes (COC) was recovered and their quality was scored.

Results: In the PCOS group, various obesity indices were significantly increased compared to the non-PCOS group ($P \leq 0.001$). The concentration of TNF- α in the PCOS group was significantly higher than the other group ($P < 0.001$). There were no significant differences in the number of retrieved COC per patient and the quality of oocytes between the groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Considering the important role of inflammation in the development of PCOS disease, management of obesity in PCOS patients may help to reduce inflammation and can potentially help to design personalized therapeutic approaches.

Keywords: *Polycystic ovary syndrome, Obesity, Inflammation, Tumor necrosis factor- α .*

Cited as: Shirvanizadeh F, Eidi A, Hafezi M, Eftekhari-Yazdi P. The relationship between different indicators of obesity and pro-inflammatory conditions in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(2): 155-162.

Correspondence to: Akram Eidi & Poopak Eftekhari-Yazdi

Tel: +989123380064 & +989127967546

E-mail: eidi@srbiau.ac.ir & eftekhari@royaninstitute.org

ORCID ID: 0000-0002-6673-5347 & 0000-0003-0730-2530

Received: 31 Jul 2023; **Accepted:** 24 Oct 2023

بررسی شاخص‌های مختلف چاقی و شرایط پیش التهابی موجود در مایع فولیکولی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

فاطمه شیروانی زاده^۱، اکرم عیدی^۲، مریم حافظی^۳، پوپک افتخاری یزدی^۴

^۱ دانشجوی دکتری گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ایران
^۲ استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ایران
^۳ استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه اندوکرینولوژی و ناباروری زنان، تهران، ایران
^۴ دانشیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) نوعی اختلال غدد درون ریز است که به عنوان بیماری پیش التهابی در نظر گرفته می شود. چاقی نیز یک فنوتیپ پیش التهابی شایع در بیماران PCOS است که ممکن است در شروع یا تشدید التهاب در بیماران PCOS نقش داشته باشد. در این مطالعه، نقش شاخص‌های مختلف چاقی در افزایش التهاب در مایع فولیکولی بیماران PCOS بررسی شده است.

روش بررسی: ۴۰ بیمار زیر ۳۵ سال به دو گروه PCOS و non-PCOS تقسیم شدند. شاخص‌های مختلف چاقی (توده بدنی، دور گردن، دور بازو و دور کمر به لگن) در هر بیمار اندازه گیری شد. نمونه‌های مایع فولیکولی از هر بیمار جمع آوری شد. غلظت فاکتور نکروز دهنده- α (TNF- α) در نمونه‌های مایع فولیکولی بیماران، به طور کمی با استفاده از روش الایزا ارزیابی شد. تعداد کمپلکس‌های کومولوس-اووسیت (COC) باز یابی شده و کیفیت آن‌ها امتیازدهی شد.

یافته‌ها: در گروه PCOS میزان شاخص‌های مختلف چاقی به طور معنی داری نسبت به گروه non-PCOS افزایش داشت ($P \leq 0.001$). غلظت TNF- α در گروه PCOS به طور معنی داری بیشتر از گروه دیگر بود ($P < 0.001$). تفاوت معنی داری در تعداد COC باز یابی شده به ازای هر بیمار و کیفیت تخمک بین گروه‌ها وجود نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: با توجه به نقش مهم التهاب در ایجاد بیماری PCOS، مدیریت چاقی در بیماران PCOS ممکن است به کاهش التهاب کمک کند و به طور بالقوه می تواند به طراحی رویکردهای پزشکی منحصر به فرد کمک کند.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، چاقی، التهاب، فاکتور نکروز دهنده- α

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS: Polycystic ovary syndrome) شایع ترین اختلال غدد درون ریز در سن باروری

زنان، با منشأ احتمالاً ژنتیکی است که حدود سه چهارم موارد ناباروری بدون تخمک گذاری را تشکیل می دهد. از معیار روتردام برای تأیید تشخیص PCOS در زنانی که حداقل دو مورد از علائم زیر را دارند استفاده می شود: هیپرآندروژنیسم، تخمدان پلی کیستیک و اولیگو و/یا آمنوره (۱). بیماران مبتلا به PCOS همچنین دارای اختلالات متابولیکی مانند مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد سلول-های بتا در لوزالمعده، عدم تحمل گلوکز، اختلال در پروفایل

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی & پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران اکرم عیدی & پوپک افتخاری یزدی (email: eidi@srbiau.ac.ir & eftekhari@royaninstitute.org)
ORCID ID : 0000-0002-6673-5347 & 000-0003-0730-2530
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۵/۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۲

می‌شوند (۱۰). نسبت دور کمر به لگن پارامتر دقیق، ساده، ارزان، غیرتهاجمی و در دسترس برای تعریف چاقی مرکزی و خطر متابولیک نسبت به شاخص توده بدنی، دور کمر، یا دور بازو است.

همچنین اندازه‌گیری دور گردن و بازو بیماران PCOS به‌عنوان یک پارامتر آنتروپومتریک نشان دهنده بافت چربی زیر جلدی بالاتنه است که می‌تواند به عنوان ابزاری جدید برای غربالگری توزیع چاقی شکمی بدن مورد استفاده قرار گیرد (۱۱). هدف از این مطالعه بررسی شاخص‌های مختلف چاقی و شرایط پیش التهابی موجود در مایع فولیکولی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بود.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع مطالعه مقطعی (Cross-sectional) بود و از مهر ۱۴۰۰ تا خرداد ۱۴۰۱ در مرکز درمان ناباروری پژوهشگاه رویان (تهران، ایران) انجام شد. کمیته اخلاق پزشکی پژوهشگاه رویان مطالعه را با کد اخلاق NO.IR.ACECR.ROYAN.REC.1400.091 تایید کرد. در این مطالعه ۲۰ زن نابارور PCOS (طبق معیار روتردام) که بعد از بررسی انجام شده کاندید روش‌های کمک باروری (ART: Assisted reproductive technology) بودند و ۲۰ زن که کلیه معاینات بالینی و پاراکلینیکی سالم بودن آن‌ها را از نظر باروری نشان می‌داد ولی به دلیل ناباروری همسر به پژوهشگاه رویان مراجعه و کاندید درمان با روش‌های کمک باروری بودند، مورد بررسی قرار گرفتند.

بیماران با محدوده سنی ۲۵-۳۴ سال، عدم داشتن بیماری‌های التهابی سیستمیک (دیابت، فشار خون، کم‌کاری تیروئید و پرکاری تیروئید)، عدم داشتن بیماری‌های التهابی (روماتیسم مفصلی، اسکلروderمی، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و نقرس) و عدم مصرف داروهای ضدالتهابی حداقل ۶-۸ هفته قبل از شروع پژوهش، وارد مطالعه شدند و بیماران با ریسک سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS: Ovarian Hyperstimulation Syndrome)، تعداد کم تخمک (زیر ۵ عدد تخمک)، عدم رضایت ورود به مطالعه و بیمارانی که مایع فولیکولی آن‌ها ظاهر خونی داشت از مطالعه خارج شدند.

پس از انتخاب بیماران، میزان توده بدنی (شاخص چاقی عمومی)، دور گردن و دور بازو (شاخص چاقی بالاتنه) و نسبت دور کمر به لگن (شاخص چاقی احشایی) در بیماران اندازه گیری شد.

لیپیدی هستند (۲). علاوه بر این، حدود ۷۰ درصد از زنان مبتلا به PCOS دارای درجاتی از انواع مختلف چاقی (بازو، گردن و احشایی) هستند (۳). هیپراندرونیسم و سایر ویژگی‌های بالینی (ناهنجاری‌های قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری) در بیماران PCOS چاق بیش‌تر از بیماران با وزن طبیعی است و نشان داده شده است که چاقی به‌خصوص چاقی احشایی نقش مهمی در ایجاد التهاب در PCOS دارد (۴) و با افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی، جذب سلول‌های ایمنی منجر به پاسخ التهابی و حفظ حالت التهاب در سلول‌های چربی می‌شود (۵). مطالعات دهه‌ی اخیر نشان داده‌اند که تخمدان پلی کیستیک یک بیماری التهابی مزمن خفیف است (۶).

التهاب نقش فیزیولوژیکی کلیدی در فولیکولوژن و تخمک‌گذاری دارد. با این حال، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که التهاب نابجا می‌تواند دینامیک فولیکولی تخمدان طبیعی را تغییر دهد و منجر به اختلال در کیفیت تخمک، عدم تخمک‌گذاری و ناباروری شود (۷).

مایع فولیکولی و سرم بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارای سطح بالایی از نشان‌گرهای التهابی مانند IL-1 β (Interleukin-1 β), TNF- α (Tumor necrosis factor), IL-6 (Interleukin 6) هستند. TNF- α یک از مهم‌ترین سیتوکین‌های پیش‌التهابی است که توسط ماکروفاژها تولید می‌شود و باعث تکثیر سلول‌های گرانولوزا و تغییر در عملکرد تخمدان می‌شود. این سیتوکین در بافت چربی بیش از حد بیان می‌شود و باعث حساسیت به انسولین می‌شود و نقش مهمی در ایجاد التهاب مزمن درجه پایین و اختلالات سندرم متابولیک دارد (۸).

سبب‌شناسی PCOS هنوز به خوبی مشخص نشده است، اما پیشنهاد شده است که التهاب، هیپراندرونیسم، چاقی مرکزی و مقاومت به انسولین با هم در ایجاد این سندرم نقش دارند.

از نشان‌گرهای بالینی چاقی در بیماران مبتلا سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌توان به‌عنوان غربالگری برای خطر سندرم متابولیک و پیش‌گیری از بیماری‌های متابولیک استفاده کرد (۹). شاخص‌های ساده تن‌سنجی، از جمله دور گردن (NC: Neck circumference)، دور کمر (WC: Waist circumference)، دور بازو (AC: Arm circumference)، شاخص توده بدنی (BMI: Body mass index)، دور باسن (HC: Hip circumference) و نسبت دور کمر به لگن (Waist to hip ratio)، به‌طور گسترده در عمل بالینی به‌عنوان نشان‌گرهایی که منعکس‌کننده چاقی هستند، استفاده

سپس سیکل درمانی روش کمک باروری، مطابق با پروتکل بین المللی آنتاگونیست برای کلیه بیمارانی که وارد مطالعه شدند شروع شد و بیماران برای پانکچر تخمک آماده شدند. رضایت کتبی از هر دو زوج برای ورود به مطالعه و جمع‌آوری مایع فولیکولی اخذ شد.

تحریک کنترل شده تخمدان (Controlled ovarian Hyperstimulation) در روز ۲ یا ۳ از چرخه تا القای تخمک-گذاری آغاز شد. در طی شش روز اول چرخه قاعدگی، بیماران به‌طور منظم و روزانه تزریق زیر جلدی ۱۵۰ واحد بین‌المللی فولیتروپین نوترکیب انسانی (Puregonw, MSD, Ballerup, Denmark) (rFSH) را دریافت کردند. پاسخ هر بیمار با مانیتورینگ پی‌درپی سونوگرافی واژینال، شمارش فولیکول‌های آنترال (AFC)، سطح استرادیول (E2) و هورمون ضدمولر (AMH) اندازه‌گیری شد. در روز ششم، زمانی که قطر دو یا سه فولیکول تخمدانی به ۱۳ میلی‌متر رسید، بیماران روزانه تزریق زیرجلدی حاوی ۰/۲۵ میلی‌گرم از یک آنتاگونیست GnRH (Ovitrelle; Merk Serono, Hellerup, Denmark) را دریافت کردند. هر بیمار تا زمانی که بیش از سه فولیکول به قطر حداقل ۱۷-۱۸ میلی‌متر و سطح E2 به میزان ۴۰۰۰-۱۰۰۰ pg/mL برسد، یک تزریق عضلانی (IM) با دوز ۶۵۰۰ واحد گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) دریافت کرد، تا بلوغ نهایی تخمک را القا کند. یک سوزن استاندارد فولیکولی با هدایت اولتراسونیک برای بازبایی تخمک‌ها ۳۶ تا ۳۸ ساعت پس از تزریق hCG استفاده شد. متعاقباً این بیماران تحت فرآیند IVF/ICSI قرار گرفتند.

سپس مایع فولیکولی از اولین فولیکول غالب در روز پانکچر تخمک گرفته شد، مایع فوق با چشم ارزیابی و در صورت عدم وجود خون در داخل آن، مورد استفاده قرار گرفت. مایع جمع‌آوری شده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (Hettich; Germany) شد، تا سلول‌های فولیکولی ته‌نشین شود، سپس به داخل لوله فالکون جدید منتقل و به مدت ۳۰ دقیقه در بن‌ماری (Memmert; Germany) با دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و آن‌گاه با فیلتر ۰/۲۲ میکرون (TPP; Sweden) (برای حذف آلودگی سلولی)، فیلتر شد. سپس در در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا هنگام آنالیز بیوشیمیایی نگهداری شد.

کمپلکس‌های کومولوس اووسیت (COC: Cumulus-oocyte complexes) ۳۶ تا ۳۸ ساعت پس از تزریق hCG بازبایی شدند. بررسی کیفیت تخمک‌ها از طریق ارزیابی مورفولوژیکی انجام شد. تخمک‌ها به دو گروه طبقه‌بندی شدند: تخمک‌های

متافاز II با مورفولوژی طبیعی (به‌عنوان تخمک‌های با کیفیت مناسب) و تخمک‌های متافاز II با مورفولوژی ضعیف با ناهنجاری‌های درون و/یا خارج سیتوپلاسمی (به‌عنوان تخمک‌های با کیفیت ضعیف).

میزان لقاح ۱۷ ساعت پس از لقاح آزمایشگاهی (IVF: In vitro fertilization) یا تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI: Intracytoplasmic sperm injection) ارزیابی شد. جنین‌ها تا زمان انتقال جنین به محیط کشت Sage one-Step (Origio-Denmark) منتقل شدند.

سپس مقدار سیتوکین التهابی TNF- α در مایع فولیکولی به روش الایزا با استفاده از کیت شرکت کارمانیا پارس ژن (CN: KPG-HTNF- α 48; pg/ml; LOT: HTNF0422004, Iran) اندازه‌گیری شد.

در انتها داده‌ها وارد نرم افزار SPSS ویراست ۲۶ شدند. نرمال بودن متغیرهای با آزمون کلموگروف اسمیرنوف بررسی شد. پس از آن، در صورت نرمال بودن، از آزمون t مستقل استفاده شد و P-value کمتر ۰/۰۵ به‌عنوان داده‌های معنی‌دار گزارش شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۰ نمونه مایع فولیکولی از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بدون سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که تحت بازبایی تخمک برای IVF/ICSI قرار داشتند، مورد بررسی قرار گرفت. جدول ۱ یافته‌های بالینی و هورمونی زنان در دو گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

فاکتورهای بالینی، از جمله سن، هورمون محرک تیروئید (TSH) و پرولاکتین (PRL) در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P>0.05$)، اما نسبت هورمون لوتئینه‌ز به هورمون محرک فولیکول (LH/FSH)، هورمون آنتی‌مولرین (AMH)، تستوسترون آزاد (به‌عنوان نشان‌گر زیستی هیپراندروئیسم) در گروه بیماران PCOS به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه دیگر بود ($P\leq 0.001$) (جدول ۱).

ویژگی‌های تن‌سنجی بین دو گروه مورد مطالعه بررسی شد که نسبت دور کمر به لگن (شاخص چاقی احشایی) و اندازه دور گردن و بازو (شاخص چاقی بالاتنه) در گروه بیماران PCOS به‌طور معنی‌داری افزایش داشت ($P\leq 0.05$) (جدول ۲).

غلظت TNF- α در مایع فولیکولی (به‌عنوان سیتوکین پیش التهابی) در گروه PCOS به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه non-PCOS بود ($P\leq 0.001$) (نمودار ۱).

تعداد COC‌های بازبایی شده در هر بیمار و کیفیت تخمک‌ها بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P>0.05$) (جدول ۳).

جدول ۱. ویژگی‌های بالینی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	PCOS (تعداد=۲۰)	Non-PCOS (تعداد=۲۰)	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۲۸/۵۶ ± ۲/۸۳	۲۹/۸۲ ± ۴/۱۷	۰/۲۸۱
هورمون محرک فولیکول / هورمون لوتئینیزه کننده (mIU/ml)	۱/۵۵ ± ۰/۶۹	۰/۸۲ ± ۰/۴۵	۰/۰۰۳ *
هورمون آنتی‌مولرین (ng/ml)	۵/۸۹ ± ۲/۷۶	۳/۰۲ ± ۱/۰۲	۰/۰۰۱ *
هورمون محرک تیروئید (mIU/ml)	۲/۲۱ ± ۱/۵۰۸	۱/۹۳ ± ۱/۰۸	۰/۵۰۲
پرولاکتین (IU/L)	۱۸۵/۳ ± ۵۰/۵۳	۱۵۸/۹ ± ۴۸/۰۹	۰/۰۹
تستوسترون آزاد (ng/ml)	۱/۵۵ ± ۰/۴۶	۰/۸۵ ± ۰/۴۱	۰/۰۰۱ *

داده‌های پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار است. مقادیر $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نوع آزمون: t مستقل. هورمون محرک فولیکول: FSH؛ هورمون لوتئینیزه کننده: LH؛ هورمون آنتی‌مولرین: AMH؛ پرولاکتین: PRL؛ هورمون محرک تیروئید: TSH؛ تستوسترون آزاد: Free testosterone.

جدول ۲. ویژگی‌های تن‌سنجی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	PCOS (تعداد=۲۰)	Non-PCOS (تعداد=۲۰)	سطح معنی‌داری
شاخص توده بدنی (Kg/M2)	۲۸/۵۴ ± ۳/۳۲	۲۶/۵۳ ± ۲/۹۹	۰/۰۵۱
نسبت دور کمر به دور لگن (cm/cm)	۰/۸۳ ± ۰/۰۷	۰/۷۸ ± ۰/۰۴	*۰/۰۲
دور گردن (cm)	۳۴/۲۰ ± ۲/۲۳	۳۲/۵۵ ± ۲/۴۳	*۰/۰۳۱
دور بازو (cm)	۳۲/۸۵ ± ۳/۱۸	۳۰/۶۰ ± ۳/۲۸	*۰/۰۳۳

جدول ۳. ویژگی‌های تن‌سنجی در گروه‌های مورد مطالعه

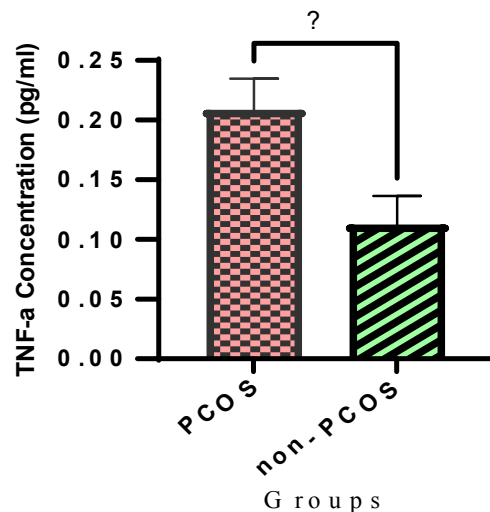
گروه‌ها	PCOS (تعداد=۲۰)	Non-PCOS (تعداد=۲۰)	سطح معنی‌داری
تعداد کمپلکس‌های کومولوس-اووسیت بازایی شده	۱۰/۳۰ ± ۴/۰۰	۱۱/۱۸ ± ۴/۳۰	۰/۴۹۷
کیفیت تخمک‌ها (%)	تخمک‌های با کیفیت مناسب: ۱۵٪	تخمک‌های با کیفیت مناسب: ۳۶/۳۶٪	۰/۱۶۵
	تخمک‌های با کیفیت ضعیف: ۸۵٪	تخمک‌های با کیفیت ضعیف: ۶۴/۶۴٪	

داده‌های پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. مقادیر $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نوع آزمون: t مستقل. تعداد کمپلکس‌های کومولوس-اووسیت بازایی شده: Number of retrieved COC؛ کیفیت تخمک‌ها: Oocytes quality؛ تخمک‌هایی با کیفیت مناسب: Morph؛ تخمک‌های با کیفیت ضعیف: Dysmorph.

بحث

ناهنجاری‌های متابولیک مانند هیپرانسولینمی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و چاقی اغلب در زنان PCOS وجود دارد. مطالعات اخیر از اندازه‌گیری نسبت دور کمر به باسن در بیماران PCOS به عنوان یک روش ساده، ارزان، غیرتهاجمی و در دسترس برای تعیین میزان چاقی احشایی استفاده کرده است. اندازه‌گیری دور گردن و بازو در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان یک پارامتر تن‌سنجی، نشان دهنده‌ی بافت چربی زیر جلدی بالاتنه و چاقی شکمی و همچنین اختلالات متابولیک است (۱۰). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به PCOS چاقی بیشتری در قسمت فوقانی بدن (در اطراف گردن و بازوها) و قسمت مرکزی بدن دارند که باعث تشدید هیپراندرژیسم می‌شود.

مطالعات قبلی نشان دادند که چاقی به ویژه چاقی شکمی با التهاب مزمن با درجه پایین ارتباط نزدیکی دارد (۷). چاقی شکمی به عنوان یک محرک بالقوه علائم بیماری‌زا PCOS را تا حد زیادی تشدید می‌کند (۱۲-۱۴). تجمع بافت چربی به



نمودار ۱. غلظت TNF-α در مایع فولیکولی در گروه‌های مورد مطالعه. داده‌های پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار است. مقادیر $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. نوع آزمون: t مستقل

زنان چاق مبتلا به PCOS سطوح بالایی از تستوسترون آزاد، آندروژن‌ها، مقاومت به انسولین و افزایش نسبی قند خون را در مقایسه با زنان با وزن طبیعی تجربه می‌کنند که منجر به ناباروری، سقط‌های مکرر، اختلالات قاعدگی و تخمک‌گذاری، دیابت نوع ۲، فشار خون بالا و کاهش نرخ لانه‌گزینی می‌شود (۹).

بنابراین ارتباط نزدیکی بین التهاب، چاقی، هیپرانسولینمی، هیپراندرژنیسم و PCOS وجود دارد و از طریق چندین مسیر سیگنالینگ به یکدیگر متصل هستند و یکدیگر را تقویت می‌کنند (۲۳).

در نتیجه، تجمع بافت چربی یک عامل مهم است که به ویژگی‌های سندرم متابولیک مرتبط با PCOS و التهاب مزمن درجه پایین کمک می‌کند. سیتوکین‌های التهابی نقش مهمی در تکثیر سلول‌های تکا فولیکولی، ایجاد التهاب مزمن با درجه پایین، سرطان و تنظیم فعالیت تخمدان در طول چرخه قاعدگی دارند. این سیتوکین‌ها به عنوان کاندیدهای اولیه در رویدادهای مولکولی، فعال سازی و تنظیم آشار پیش‌التهابی در بیماران PCOS در نظر گرفته می‌شوند (۲۴). علاوه بر این، تولید بیش از حد $TNF-\alpha$ توسط بافت چربی می‌تواند عملکرد انسولین را در سلول‌های مختلف از جمله اندوتلیال، اپیتلیال، فیبروبلاست و بافت اندومتر، به‌ویژه در بیماران PCOS مختل کند و عملکرد تولید مثلی آن‌ها را مختل کند (۵).

علاوه بر محیط پیش التهابی خفیف ایجاد شده در اندومتر زنان PCOS، چاقی همچنین سطوح بالاتر التهاب را در اندومتر بیماران مبتلا به PCOS ایجاد می‌کند. مطالعه حاضر نشان داد که سطح بیان $TNF-\alpha$ در بیماران PCOS در مقایسه با گروه non-PCOS بالاتر بود که مطابق با نتایج مطالعات قبلی بود. در نتیجه، بیان عوامل التهابی در سرم و مایع فولیکولی بیماران PCOS به شدت افزایش می‌یابد و فرآیند تخمک‌گذاری و باروری موفق را در این بیماران مختل می‌کند (۱).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که حالت پیش‌التهابی PCOS نقش اساسی در ایجاد عوارض این بیماری دارد. علاوه بر این، چاقی مرتبط با PCOS به‌طور قابل توجهی وضعیت التهابی و هیپراندرژنیسم را افزایش می‌دهد (۱۰). مطالعات گذشته نشان داده‌اند که افزایش التهاب در بیماران PCOS با کاهش تعداد تخمک‌های با کیفیت خوب همراه است (۲۵).

ترکیب چاقی و التهاب مزمن در بیماران PCOS احتمالاً منجر به اختلال در کیفیت تخمک و کاهش قابل توجه باروری در زنان چاق PCOS می‌شود. تغییرات التهابی در زنان مبتلا به

تشدید التهاب ایجاد شده در این بیماران کمک می‌کند علاوه بر این بافت چربی با القای استرس اکسیداتیو و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی سبب فعال شدن فاکتور هسته‌ای $NF-\kappa B$ (Nuclear factor kappa B) که یک فاکتور التهابی است، می‌شود که عاملی برای افزایش سیتوکین‌های التهابی است (۱۲). نتایج مطالعه نشان می‌دهد که غلظت $TNF-\alpha$ در مایع فولیکولی بیماران PCOS به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه non-PCOS است. این نتیجه با چندین مطالعه دیگر که سطوح بالایی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی را در بیماران PCOS گزارش کرده‌اند مطابقت دارد (۸، ۱۵-۱۷). اکثر محققان التهاب را به‌عنوان یک ویژگی کلیدی در بیماران PCOS در نظر می‌گیرند (۱۸). اگرچه مکانیسم دقیق آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات نشان داده‌اند که التهاب در این بیماران ناشی از افزایش سنتز آندروژن توسط تخمدان است که با تحریک ترشح آندروژن، باعث هیپراندرژنیسم تخمدان و آدرنال می‌شود (۱۹).

افزایش آندروژن، مانع از سنتز گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG: Sex hormone binding globulin) شده و سطح گلوکز خون را افزایش می‌دهد و به تجمع بیشتر چربی در ناحیه شکم کمک می‌کند و در نتیجه با ایجاد یک چرخه معیوب در بلوغ فولیکول‌ها اختلال ایجاد می‌کند و عوارض PCOS را سبب می‌شود (۴، ۲۰). همچنین، التهاب ایجاد شده از طریق کاهش بیان ژن GLUT4 (Glucose transporter type 4) و تولید بیش از حد $TNF-\alpha$ در بافت چربی، باعث مقاومت به انسولین می‌شود و با فسفوریلاسیون IRS-1 (Insulin receptor substrate 1) توسط سرین کینازهای بین-سلولی، منجر به اختلال در رویدادهای سیگنالینگ و کاهش حساسیت به انسولین می‌شود (۲۱).

در بیماران PCOS تعادل سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ، IL-6 و IL-18 و سیتوکین‌های ضد التهابی مانند IL-27، IL-35 و IL-37 به هم می‌خورد و میزان سیتوکین‌های پیش‌التهابی به‌طور چشم‌گیری افزایش می‌یابد، در نتیجه با افزایش ورودی التهاب تنظیم نشده، سبب اختلال در روند تخمک‌گذاری و در نتیجه ناباروری می‌شود (۳).

نتایج مطالعه Bastian و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد که سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی در بیماران مبتلا به PCOS دارای چاقی به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه کنترل چاق بود. از این‌رو، به‌نظر می‌رسد التهاب هم از چاقی و هم از PCOS تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۲).

صورت تکرار نتایج مشابه، توصیه می‌شود که یک پروتکل درمانی جدید مبتنی بر بهبود سبک زندگی (از جمله رژیم درمانی، ورزش و کاهش وزن) ارائه شود و دارو درمانی برای این بیماران باید قبل از ورود به چرخه درمان انتخاب شود.

PCOS ممکن است نقش مهمی در رویکردهای دارویی، پاسخ درمانی و اختلالات متابولیک و تولید مثل داشته باشد. با توجه به نقش چاقی در تشدید هیپرآندروژنیسم و متعاقباً افزایش سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی و القای التهاب در بیماران PCOS، بیماران بیشتری باید وارد مطالعه شوند و در

REFERENCES

1. Oróstica L, Astorga I, Plaza-Parrochia F, Vera C, García V, Carvajal R, et al. Proinflammatory environment and role of TNF- α in endometrial function of obese women having polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1715-1722.
2. Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, Nabuini M. The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *J Reprod Infertil* 2017;18:352-360.
3. Ghowsi M, Khazali H, Sisakhtnezhad S. Evaluation of TNF- α and IL-6 mRNAs expressions in visceral and subcutaneous adipose tissues of polycystic ovarian rats and effects of resveratrol. *Iran J Basic Med Sci* 2018;21:165-174.
4. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci* 2021;22:3789.
5. Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Bae M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol* 2021;236:824-838.
6. Costello M, Garad R, Hart R, Homer H, Johnson L, Jordan C, et al. A Review of First Line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci (Basel)* 2019;7:95.
7. Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Semin Reprod Med* 2015;33:270-5.
8. Liu Y, Liu H, Li Z, Fan H, Yan X, Liu X, et al. The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients via Altering the Follicular Microenvironment. *Front Immunol* 2021;12:685724.
9. Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome†. *Biol Reprod*. 2021;104:1205-1217.
10. Liu C, Ding L, Yang H, Chen ZJEJ. Neck circumference is independently associated with metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2022;69:809-18.
11. Yang H, Liu C, Jin C, Yu R, Ding L, Mu L. Neck Circumference Is Associated With Hyperuricemia in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:712855.
12. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004;150:525-32.
13. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1327-31.
14. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-565.
15. Dams J, Liu Z, Ren YA, Wun WS, Zhou W, Kenigsberg S, et al. Enhanced Inflammatory Transcriptome in the Granulosa Cells of Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 S;101:3459-68.
16. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 2003;101:1177-82.
17. Zhang T, Tian F, Huo R, Tang A, Zeng Y, Duan YG. Detection of dendritic cells and related cytokines in follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2017;78.
18. Ghowsi M, Khazali H, Sisakhtnezhad S. Evaluation of TNF- α and IL-6 mRNAs expressions in visceral and subcutaneous adipose tissues of polycystic ovarian rats and effects of resveratrol. *Iran J Basic Med Sci* 2018;21:165-174.
19. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011;335:30-41.
20. Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:709-713.

21. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009;26:163-70.
22. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013;12:86.
23. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Katragadda A, Addepally U, Hasan Q. Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014;18:605-9.
24. Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, Nabiuni M. The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *J Reprod Infertil* 2017;18:352-360.
25. Niu Z, Ye Y, Xia L, Feng Y, Zhang A. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing in vitro fertilization. *Cytokine* 2017;91:180-186.