

بررسی میزان ذخایر آهن سرم در زنان بدون اضافه وزن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و رابطه‌ی آن با مقاومت به انسولین

دکتر مرتضی تقوی، دکتر صدیقه فاطمی، دکتر حسین آیت‌اللهی

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مشهد؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم، گروه داخلی (غدد)، دکتر مرتضی تقوی؛
e-mail: mortezataghavi2003@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع‌ترین علت عدم تخمک‌گذاری و هیپراندرژنیسم است. این بیماری اغلب با چاقی و مقاومت به انسولین همراه است. افزایش ذخایر آهن بدن با وقوع عدم تحمل به گلوکز، دیابت نوع ۲، دیابت حاملگی و سندرم متابولیک رابطه دارد و گزارشی در مورد افزایش فریتین در زنان چاق مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد اما آن مطالعه در بیماران چاق مبتلا به این بیماری انجام شده است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی این رابطه در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فاقد اضافه وزن و چاقی بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بدون اضافه وزن بر اساس ویژگی‌های تشخیصی گردهمایی روتردام انتخاب شدند. در تمام بیماران پس از یک ناشتایی دوازده ساعته سطح سرمی فریتین، گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید و انسولین اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین با فرمول HOMA-IR محاسبه شد. سپس این مقادیر با یک گروه شاهد ۳۸ نفری با سن و نمایه‌ی توده‌ی بدن مشابه و فاقد علائم این بیماری مقایسه شدند. یافته‌ها: سن متوسط در گروه بیماران $27 \pm 5/78$ سال و نمایه‌ی توده‌ی بدن $21/11 \pm 3/82$ کیلوگرم بر متر مربع بود. سطح فریتین در گروه بیماران $60/45 \pm 32/39$ و در گروه شاهد $47/48 \pm 23/65$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. میزان مقاومت به انسولین در گروه بیماران $2/61 \pm 0/91$ و در گروه شاهد $1/74 \pm 0/72$ بود. میزان افزایش سطح سرمی فریتین، انسولین و مقاومت به انسولین در گروه بیمار بیماران نسبت به گروه شاهد از نظر آماری قابل ملاحظه نبود و میزان ذخایر آهن سرم با میزان مقاومت به انسولین و سطح انسولین و لپیدهای سرم رابطه نداشت. **نتیجه‌گیری:** در بیماران سندروم مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فاقد اضافه وزن، افزایش قابل ملاحظه‌ای در ذخایر آهن بدن رخ نمی‌دهد.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، فریتین سرم، مقاومت به انسولین، زنان فاقد اضافه وزن

دریافت مقاله: ۸۶/۱۲/۲۱ - دریافت اصلاحیه: ۸۷/۸/۱۲ - پذیرش مقاله: ۸۷/۸/۱۳

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱ شایع‌ترین علت عدم تخمک‌گذاری و هیپراندرژنیسم است و در ۱۰-۵٪ زنان سنین زایایی رخ می‌دهد. این بیماری اغلب با چاقی و مقاومت به انسولین همراه است.^۱ گزارشی در مورد افزایش ذخایر

آهن بدن (فریتین سرم) در زنان چاق مبتلا به این بیماری وجود دارد.^۲

افزایش ذخایر آهن بدن همچنین با عدم تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲-۳^۳ دیابت حاملگی^۴ و سندرم متابولیک^۵ رابطه داشته است.

مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در یک جمعیت معمولی بین سطح فریتین سرم و میزان مقاومت به انسولین رابطه‌ی مستقیم وجود دارد و سطح آهن سرم می‌تواند شدت مقاومت

آزمیزی اندازه‌گیری شدند و مقاومت با انسولین با فرمول HOMA-IR از محاسبه شد:

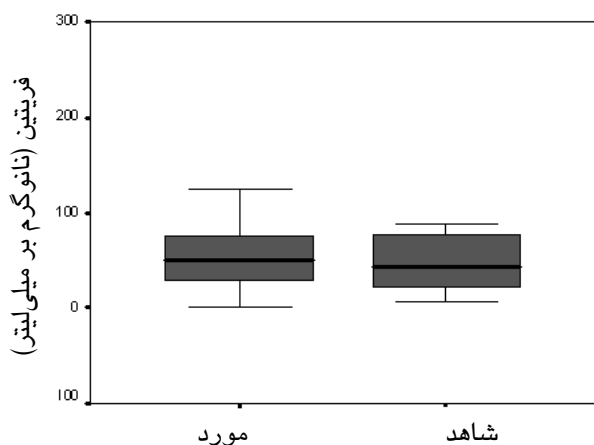
$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{انسولین ناشتای سرم} \times \text{گلوکز ناشتای سرم}}{22/5}$$

محاسبه شد. سپس این مقادیر با یک گروه شاهد ۳۸ نفری با سن، جنس و نمایه‌ی توده‌ی بدن مشابه و بدون علائم بیماری که برای بررسی‌های معمول پزشکی مراجعه کرده بودند، مقایسه شدند.

ویژگی‌های مورد نظر بیماران بر اساس شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی بیان و توصیف داده‌ها با جدول فراوانی و رسم نمودار انجام شد. برای تحلیل اطلاعات بعد از اطمینان از انتشار نرمال آنها از آزمون‌های مجذور خی، تی و آنالیز واریانس با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۳ استفاده شد. در همه‌ی محاسبه‌ها p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

سن متوسط در گروه بیماران (مورد) $27 \pm 5/78$ و در گروه شاهد $30 \pm 4/48$ سال و نمایه‌ی توده‌ی بدن در گروه بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک $21/11 \pm 3/82$ و در گروه شاهد $22/17 \pm 2/16$ کیلوگرم بر متر مربع بود. سطح فریتین در گروه مورد $60/45 \pm 32/39$ و در گروه شاهد $47/48 \pm 23/65$ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که اگرچه در گروه مورد بیشتر بود ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۱).



نمودار - مقایسه‌ی سطح فریتین سرم در گروه مورد و شاهد

به انسولین را تعیین کند.^{۱۴} در بعضی مطالعه‌ها سطح فریتین سرم پس از نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) و سن مهم‌ترین عامل تأثیرگذار بر سطح انسولین سرم بوده است.^{۱۵} اگر چه در مورد میزان ذخایر آهن سرم در بیماران دیابتی مطالعه‌های زیادی انجام شده است ولی در مورد رابطه‌ی آن با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بررسی‌ها اندک است و تنها مطالعه‌ی انجام شده در بیماران چاق مبتلا به این بیماری بوده است. هدف از این مطالعه بررسی این رابطه در بیماران سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بدون اضافه وزن بوده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مورد - شاهدی، ۵۰ بیمار فاقد اضافه وزن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فاقد بر اساس ویژگی‌های تشخیصی گرهمایی روتردام (وجود دو مورد از سه ویژگی اولیگوآوولاسیون، هیپرآندروژنیسم بالینی یا آزمایشگاهی و تغییرات سونوگرافیک پلی‌کیستیک در تخمدان‌ها و سپس رد سایر علل هیپرآندروژنیسم) انتخاب شدند.

بیماران مبتلا به اضافه وزن و چاقی (نمایه‌ی توده‌ی بدن بیشتر از ۲۵)، دیابت یا قندخون ناشتای مختل، افزایش فشار خون، آنمی، بیماری‌های مزمن و التهابی بودند و یا سابقه‌ی مصرف دارو داشتند و از مطالعه حذف شدند. همچنین بیماران که تأخیر قاعدگی آن‌ها بیش از یک ماه بود، وارد مطالعه نشدند. در تمام بیماران پس از یک ناشتایی دوازده ساعته سطح سرمی فریتین، گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و انسولین در ساعت ۹ تا ۸ صبح اندازه‌گیری شد. فریتین سرم (۱۱۲-۲۲ نانوگرم در میلی‌لیتر) با روش ایمونورادیومتری (IRMA)ⁱⁱ با مشخصات (Beckman coulter company- Czech Republic) و ضریب تغییرات درون آزمونی ۵/۹٪ و بین آزمونی ۷/۲۳٪، انسولین (۱۶-۴ میلی‌واحد در میلی‌لیتر) با روش IRMA با مشخصات (Immunotech, Beckman coulter company-Czech R.) و ضریب تغییرات درون آزمونی ۵/۶۲٪ و بین آزمونی ۶/۲٪ با گاما کانتر Kontron ایتالیا، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-c و قندخون با دستگاه اتوآنالیزور Liasys ایتالیا به روش

i - Body Mass Index

ii- Immunoradiometric Assay

بود ($p=0/000$). سطح HDL-C سرم در گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی داری نداشت (جدول ۱).
 بین سطح فریتین و سطح انسولین سرم و میزان مقاومت به انسولین و لیپیدهای سرم در گروه مورد رابطه‌ی آماری معنی داری وجود نداشت.

سطح گلوکز ناشتای سرم و سطح انسولین سرم در گروه مورد بیشتر بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود.
 میزان مقاومت به انسولین در گروه مورد $2/61 \pm 0/91$ و در گروه شاهد $1/74 \pm 0/72$ بود که اگرچه در گروه مورد بیشتر بود ولی تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.
 سطح متوسط کلسترول و تری گلیسرید در گروه مورد به صورت قابل ملاحظه در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد

جدول ۱- مقایسه‌ی متغیرها در دو گروه بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک و شاهد

گروه	HDL (میلی گرم در دسی لیتر)	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	انسولین (میکروواحد بر میلی لیتر)	فریتین (نانوگرم بر میلی لیتر)	نمایه‌ی توده‌ی بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	سن (سال)
مورد	$52/63 \pm 7/09^*$	$123/92 \pm 62/35$	$197/41 \pm 50/73$	$12/72 \pm 4/13$	$60/45 \pm 32/39$	$3/28 \pm 2/11$	$27 \pm 5/78$
شاهد	$47/12 \pm 6/78$	$72/96 \pm 23/05$	$155/04 \pm 18/31$	$8/35 \pm 3/28$	$47/48 \pm 22/65$	$22/17 \pm 2/16$	$30 \pm 4/48$

* میانگین \pm انحراف معیار

بیشتر می‌گردد، رسوب آهن در بعضی بافت‌ها مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد و این مسأله دوباره باعث افزایش ساخته شدن فریتین می‌شود و در نتیجه چرخه‌ی معیوب افزایش آهن تکمیل شده و این بیماران را در معرض اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک قرار می‌دهد.^{۱۷} رسوب آهن همزمان می‌تواند با ایجاد هموکروماتوز زیر بالینی نیز سبب آسیب به پانکراس شود.^{۱۸}

با این وجود، افزایش آهن سرم در بیماران مبتلا به PCOS ممکن است یک پدیده‌ی اولیه نباشد. هیپرانسولینمی ناشی از مقاومت به انسولین موجود در این بیماران می‌تواند بر میزان مصرف غذا تأثیر بگذارد و با افزایش فعالیت بعضی از عوامل روده‌ای مانند (hypoxia-inducible factor-1) سبب افزایش جذب آهن از روده شود.^{۱۹} کاهش دفع خون به علت قطع کامل یا کاهش تکرر معمول قاعدگی در این بیماران نیز می‌تواند در افزایش میزان ذخایر آهن آنها مؤثر باشد. اگرچه در یک مطالعه‌ی اخیر تغییرات سطح فریتین سرم مانند درمان بیماران تخمدان پلی کیستیک چاق با کنتراستپتیوهای آنتی آندروژن یا مت‌فرمین با همدیگر مقایسه شده و نشان داده شده است که مرتب شدن خونریزی‌های قاعدگی با کنتراستپتیو نمی‌تواند در کاهش ذخایر آهن مؤثر باشد در صورتی که کاهش مقاومت به انسولین با مصرف متفورمین می‌تواند سطح فریتین سرم را کاهش دهد.^{۲۰} در این مطالعه

بحث

مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهد که میزان ذخایر آهن بدن که با سطح فریتین سرم مشخص می‌شود، جزیی از سندرم مقاومت به انسولین است. سطح فریتین سرم با میزان چاقی شکمی و سایر معیارهای چاقی رابطه دارد.^{۱۶} میزان ذخایر آهن بدن همچنین با میزان وقوع دیابت نوع دو،^{۳-۹} دیابت حاملگی^{۱۰،۱۱} و سندرم متابولیک^{۱۲} رابطه دارد. افزایش ذخایر آهن همچنین، در زنان دارای اضافه وزن یا چاق مبتلا به تخمدان پلی کیستیک نیز گزارش شده است. افزایش آهن در این بیماران می‌تواند سبب مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس شود.^۲

آهن بر میزان استرس اکسیداتیو تأثیر قابل ملاحظه‌ای دارد. آهن با واکنش فنتون^۱ می‌تواند با تولید رادیکال‌های آزاد به شدت سمی مانند آنیون‌های سوپراکسید و هیدروکسید باعث پراکسیده شدن لیپیدها و آسیب بافتی شود.

میزان استرس‌های اکسیداتیو در بیماران مبتلا به PCOS بیشتر است. استرس‌های اکسیداتیو سبب افزایش سنتز فریتین می‌شود. اگر چه افزایش فریتین در بدن این بیماران با خنثی کردن آهن آزاد به شدت سمی مانع از آسیب اکسیداتیو

وزن و نمایه‌ی توده‌ی بدن است. با افزایش وزن، ذخایر آهن بدن نیز افزایش یافته، سطح انسولین خون و میزان مقاومت به انسولین افزایش می‌یابد.

با توجه به این‌که فریتین در بیماری‌های التهابی افزایش می‌یابد، بهتر بود که برای رد دقیق‌تر بیماری‌های التهابی CRP^۱ نیز در این مطالعه اندازه‌گیری می‌شد. به علاوه، با توجه به این‌که زنان فاقد علایم بالینی نیز می‌توانند به ندرت به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مبتلا باشند، بهتر بود در گروه شاهد نیز برای رد این بیماری سونوگرافی تخمدان یا ارزیابی آزمایشگاهی هیپراندرژیسم انجام می‌شد. در پایان به نظر می‌رسد، در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فاقد بدون، اضافه وزن افزایش قابل ملاحظه‌ای در ذخایر آهن بدن رخ نمی‌دهد. به نظر می‌رسد که افزایش وزن مهم‌ترین عامل تشدید مقاومت به انسولین، هیپرانسولینمی و افزایش ذخایر آهن بدن در این بیماران باشد.

سپاسگزاری: این طرح با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است، که نگارندگان مراتب تشکر خود را نسبت به آن معاونت محترم اعلام می‌دارند.

i- C-Reactive Protein

سعی شده است با انتخاب بیمارانی که تأخیر قاعدگی آن‌ها بیش از یک ماه نیست از تأثیرگذاری این عامل در نتایج مطالعه کاسته شود.

در مطالعه‌ی ما در بیماران فاقد اضافه وزن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح فریتین، قند، کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و انسولین اندازه‌گیری و این مقادیر با یک گروه شاهد با سن، جنس و نمایه‌ی توده‌ی بدن مشابه مقایسه شده است. در این بیماران سطح متوسط فریتین سرم، سطح انسولین سرم و میزان مقاومت به انسولین بالاتر از گروه شاهد بود ولی این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. بین میزان ذخایر آهن سرم و میزان مقاومت به انسولین و سطح انسولین و لیپیدهای سرم رابطه‌ی آماری وجود نداشت. در تنها مطالعه‌ی مشابیه‌ی که در این زمینه وجود دارد، در ۷۸ بیمار تخمدان پلی‌کیستیک^۲ نیز فقط در بیماران چاق مبتلا به این بیماری افزایش میزان فریتین مشاهده شده است.

با توجه به یافته‌ها مطالعه‌ی و مقایسه‌ی آن‌ها با مطالعه‌ی مشابیه‌ی که ذکر شد^۳ به نظر می‌رسد که در این بیماران مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده‌ی میزان ذخایر آهن بدن (فریتین).

References

- Gambineri A, Pasquali R. Insulin resistance, obesity and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Nutr* 2006; 53 Suppl 1: 49-55.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sancho J, San Millan JL. Body iron stores are increased in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28: 2042-4.
- Medalie JH, PapieR CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10,000 men. *Arch Intern Med* 1975; 135: 811-7.
- Wilson PW, McGee DL, Kannel WB. Obesity, very low density lipoproteins and glucose intolerance over fourteen years. the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 697-704.
- Catalano C, Muscelli E, Quiñones A, Baldi S, Ciociaro D, Seghieri G, et al. Reciprocal association between insulin sensitivity and the hematocrit in man. *Diabetes* 1996; 45 Suppl 2: 323A.
- Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Hematocrit and risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 576-9.
- Salonen JT, Tuomainen TP, Nyyssönen K, Lakka HM, Punnonen K. Relation between iron stores and non-insulin dependent diabetes in men: case-control study. *BMJ* 1998; 317: 727.
- Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1978-83.
- Barbieri M, Ragno E, Benvenuti E, Zito GA, Corsi A, Ferrucci L. New aspects of the insulin resistance syndrome: impact on haematological parameters. *Diabetologia* 2001; 44: 1232-7.
- Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1368-9.
- Lao TT CP, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester: a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 2001; 18: 218-23.
- Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2422-8.
- Tuomainen T-P, Nyyssönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 1997; 20: 426-8.
- Fernández-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balançá R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998; 21: 62-8.
- Kim NH, Oh JH, Choi KM, Kim YH, Baik SH, Choi DS, et al. Serum ferritin in healthy subjects and type 2 diabetes mellitus. *Yonsei Med J* 2000; 41: 387-92.

16. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Cross-Talk Between Iron Metabolism and Diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2348-54.
17. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 639-45.
18. Kay M, Guay AT, Simonson DC. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and elevated serum ferritin level. *J Diabetes Complications* 1993; 7: 246-9.
19. McCarty MF. Hyperinsulinemia may boost both hematocrit and iron absorption by up-regulating activity of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Med Hypotheses* 2003; 61: 567-73.
20. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, Sanchón R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Increased body iron stores of obese women with polycystic ovary syndrome are a consequence of insulin resistance and hyperinsulinism and are not a result of reduced menstrual losses. *Diabetes Care* 2007; 30: 2309-13.

Original Article

Evaluation of Body Iron Stores in Non-Over Weight Women With Polycystic Ovarian Syndrome and its Correlation with Insulin Resistance

Taghavi M, Fatemi S, Ayatollahi H

Ghaem Hospital, Endocrin Research Center, Ghaem Hospital, Mashhad Medical Science University
e-mail: mortezataghavi2003@yahoo.com

Abstract

Introduction: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is the most common cause of anovulation and hyperandrogenism, and obesity and insulin resistance are usually associated with this disease. Body iron stores are positively associated with glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes and metabolic syndrome. It is reported that serum ferritin levels increase in obese women with PCOS. The aim of this study was to evaluate this relationship in women, neither overweight or obese, but suffering from PCOS. **Materials and Methods:** Fifty women with PCOS, without overweight, were selected based on the Rotterdam workshop criteria. After 12 hours fasting, serum ferritin, fasting blood sugar, cholesterol, triglycerides, HDL and insulin were measured and insulin resistance was calculated by HOMA-IR; data was compared with that of 38 asymptomatic control subjects, matched for BMI and age. **Results:** In the patient group, mean age was 27 ± 5.78 years and mean BMI was 21.11 ± 3.82 Kg/m²; mean serum ferritin in patients was 60.45 ± 32.39 , being 47.48 ± 23.65 ng/mL in controls. Insulin resistance in patients was 2.61 ± 0.91 and 1.74 ± 0.72 in controls. Increases in serum ferritin, insulin and insulin resistance in patients were not statistically significant. There was no correlation between body iron stores and serum insulin level, insulin resistance and serum lipoproteins. **Conclusion:** Results showed that in non-overweight women with PCOS there is no significant increment of body iron stores.

Keywords : Polycystic Ovarian Syndrome, Ferritin, Insulin resistance, Non overweight women