مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی بیست و پنجم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۷۷ ـ ۶۵ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۴۰۲)

مقاله‌ی مروری

# آلزایمر و عوامل زمینه‌ساز آن در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: یک مرور نقلی

مهسا نوروززاده، دکتر مینا امیری، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه با نویسنده‌ی مسئول**: ولنجک، خیابان یمن، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۳، کدپستی ۱۹۸۵۷۱۷۴۱۳، مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mails: fah.tehrani@gmail.com

## چکیده

آلزایمر یک بیماری پیشرونده نورودژنراتیو و شایع‌ترین نوع زوال عقل است. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک **Polycystic ovary syndrome(PCOS)** با اختلالات متابولیک و هورمونی، چاقی، التهاب، اختلال در میکروبیوتای روده و خطر بالاتر ابتلا به اختلالات خلقی و افسردگی همراه است و بنابراین زنان مبتلا به این سندرم ممکن است با اختلالات شناختی، اختلالات حافظه و به دنبال آن بروز آلزایمر مواجه شوند. هدف این مطالعه، بررسی عملکرد شناختی، حافظه و احتمال بروز زوال عقل و آلزایمر در زنان مبتلا به **PCOS** و توضیح عوامل تأثیرگذار بر این اختلالات در زنان مبتلا به این سندرم بود. بررسی متون در خصوص ارتباط بین **PCOS** و بروز اختلالات شناختی و حافظه نشان می‌دهد که چندین اختلال مرتبط با **PCOS** و برخی از داروهای مصرفی در این بیماران می‌تواند بر شناخت و حافظه به طور مثبت یا منفی تأثیر بگذارد. علی‌رغم نتایج به دست آمده از برخی مطالعات موجود مبنی بر اثرات مثبت آندروژن‌ها و داروهای خوراکی ضد بارداری بر روی عملکرد شناختی و حافظه، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مقاومت به انسولین، چاقی، التهاب، استرس اکسیداتیو، ناهمترازی زیستی میکروبیوتای روده و افسردگی می‌توانند شناخت و حافظه در زنان مبتلا به **PCOS** را به طور منفی تحت تاثیر قرار دهند و آنان را مستعد ابتلا به آلزایمر نماید. به هر حال، برای تخمین خطر بروز اختلالات شناختی، اختلالات حافظه و آلزایمر در زنان مبتلا به **PCOS** و شناسایی سازوکارهای دخیل در ایجاد این اختلالات، مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد. شناسایی زود هنگام بیماران مبتلا به **PCOS** در معرض خطر ابتلا به این اختلالات شناختی، می‌تواند در پیشگیری و اقدامات درمانی مناسب مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی**: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، شناخت، حافظه، آلزایمر، زوال عقل

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۲/۱۱ـ دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۲/۴/۱۰ ـ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۵/۲

## مقدمه

بیماری آلزایمر[i]، یک بیماری نورودژنراتیو[ii] پیشرونده است که بار اجتماعی و اقتصادی قابل توجهی برای جوامع در سراسر جهان به همراه دارد. این بیماری شایع‌ترین شکل زوال عقل می‌باشد و ۶۰ تا ۸۰ درصد از موارد مربوط به زوال عقل ناشی از آلزایمر می‌باشد. آلزایمر از نظر بالینی با اختلال در حافظه و شناخت، تغییر در تفکر و یا رفتار ناخودآگاه همراه است. همچنین، بسته به مرحله بیماری و پیشرفت آن، تغییرات در زبان و گفتار، ظهور تغییرات جسمی، روانی و رفتاری؛ از جمله بی‌تفاوتی، افسردگی، اختلال در برقراری ارتباط، سرگردانی، ضعف در قضاوت، مشکل در بلع و راه رفتن، در فرد بیمار مشاهده می‌شود.[۱] مدت زمانی که طول می‌کشد تا مجموعه‌ای از این اختلالات ظاهر گردند بستگی به عواملی همچون ژنتیک، سن و جنسیت فرد دارد.[۲]

i-Alzheimer
ii-Neurodegenerative

آلزایمر با تجمع آمیلوئیدبتا[i] و پروتئین تائو[ii] و درهم تنیدگی‌های نوروفیبریلاری داخل سلولی همراه است.[۳] آمیلوئیدبتا از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، توسط بتاسکرتاز[iii] و گاماسکرتاز[iv] مشتق می‌شود. از سوی دیگر، تائو که پروتئینی مرتبط با میکروتوبول‌هاست، از ژن پروتئین تائو حاصل می‌شود. چندین برهمکنش عملکردی بین آمیلوئیدبتا و پروتئین تائو در آسیب جریان عصبی و کاهش شناختی در آلزایمر آشکار شده است. آلزایمر هم‌چنین می‌تواند با آتروفی[v] مغز، به ویژه آتروفی هیپوکامپ[vi] و نئوکورتکس[vii]،[۴] کاهش حجم ماده سفید مغز،[۵] هم‌چنین کاهش سطوح انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند استیل کولین و کاتکول آمین‌هایی مانند نوراپی‌نفرین و دوپامین همراه شود.

آلزایمر یک بیماری چند عاملی است که در آن علاوه بر عوامل ژنتیکی، عوامل غیر ژنتیکی و محیطی در بروز بیماری یا تشدید پیشرفت بیماری نقش دارند. پیری، بیماری‌های قلبی-عروقی، اختلالات عروقی فراگیر، اختلال عروق مغزی، سکته مغزی ایسکمیک، بیماری عروق کرونر، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک، اختلال در سطوح لیپیدی خون (اختلالات متابولیکی)، چاقی، افسردگی، جنسیت زن (به ویژه پس از یائسگی)، عدم فعالیت شناختی، سیگار کشیدن، عادات غذایی ناسالم و ناهمترازی زیستی[viii] میکروبیوتای روده، از جمله عواملی هستند که می‌توانند باعث بروز یا شدت گرفتن اختلالات مربوط به شناخت، و به دنبال آن زوال عقل و آلزایمر شوند.[۶-۱۴] عوامل محیطی می‌توانند از طریق مسیرهای بیماری‌زا؛ شامل استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندریایی، التهاب مزمن، کاهش مصرف گلوکز و متابولیسم انرژی، مقاومت به انسولین در مغز، عوامل خطر عروقی با بار بیشتر رسوب تائو و بتاآمیلوئید مغزی، باعث زوال شناختی (اختلال شناختی) شوند.[۱۵-۱۸]

شواهد نشان می دهد که علاوه بر عوامل خطر شناخته شده؛ برخی از بیماری‌های غدد درون‌ریز نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک،[ix] که یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در زنان در سنین تولیدمثل می‌باشد نیز می‌تواند با افزایش خطر اختلالات شناختی و اختلالات حافظه همراه باشد.[۱۹-۲۱] در واقع برخی از اختلالات همراه شده با PCOS نظیر اختلالات متابولیک و هورمونی، چاقی، التهاب، اختلال در میکروبیوتای روده و اختلالات خلقی و افسردگی، می‌توانند زمینه‌ساز بروز اختلالات شناختی و حافظه و به دنبال آن افزایش احتمال بروز آلزایمر در بیماران مبتلا به این سندرم شوند.[۲۲-۲۶]

مطالعاتی محدود به بررسی عملکرد شناختی و حافظه در زنان مبتلا به PCOS پرداخته‌اند، لیکن نتایج آن‌ها متناقض بوده[۱۹، ۲۱، ۲۷-۳۳] و سازوکارهای درگیر در ارتباط بین این سندرم و بروز آلزایمر به خوبی شناخته نشده است، بنابراین مطالعه مروری حاضر به بررسی اختلالات شناخت، حافظه، زوال عقل و آلزایمر در زنان مبتلا به PCOS و تبیین عوامل زمینه‌ساز در بروز این اختلالات در زنان مبتلا به این سندرم می‌پردازد. مطالعه حاضر می‌تواند زمینه‌های بالقوه‌ای را برای مطالعات هر چه بیشتر در این زمینه فراهم نماید.

**اختلالات شناخت، اختلالات حافظه و آلزایمر در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک**

مطالعات انجام شده در رابطه با اختلالات شناخت، اختلالات حافظه و بروز زوال عقل و شایع‌ترین نوع آن آلزایمر در زنان مبتلا به PCOS محدود می‌باشند و نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند.[۱۹، ۲۱-۳۳] اگرچه بیشتر مطالعات ضعف در شناخت و حافظه و شانس بیشتر برای ابتلا به آلزایمر را در این زنان گزارش می‌کنند، مطالعات معدودی نیز بهبود یا عدم تفاوت در شناخت و حافظه و عملکرد مغز را در زنان مبتلا به این سندرم در مقایسه با زنان سالم را گزارش کرده‌اند. (جدول ۱)

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۷ انجام شد، زنان مبتلا به PCOS در سرعت و دقت، زمان واکنش و تشخیص کلمه ضعیف‌تر از زنان سالم عمل کردند.[۲۷] در یک مطالعه مورد-شاهدی نیز زنان مبتلا به PCOS نتایج بدتری در آزمون‌های روانی کلامی، حافظه کلامی، مهارت دستی، و حافظه کاری دیداری- فضایی[x] بدست آوردند.[۱۹] مطالعه مورد-شاهد دیگری که بر روی ۷۹ زن مبتلا به این سندرم انجام شد نشان داد که مبتلایان از توانایی فضایی (درک و شناخت از محیط و فضای اطراف) و مهارت دستی کاهش یافته‌ای نسبت

i-Amyloid Beta
ii-Tau Protein
iii-Beta-secretase
iv-Gamma Secretase
v-Atrophy
vi-Hippocampus
vii-Neocortex
viii-Dysbiosis
ix-Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
x-Visuospatial Working Memory

به گروه شاهد برخوردار بودند.[۲۹] عملکرد اجرایی با کارآمدی کمتر، نمرات پایین‌تر در آزمون حافظه کاری و عملکرد شناختی ضعیف‌تر در زنان مبتلا به PCOS گزارش شده است.[۲۰،۲۱،۲۸] در یک مطالعه مقطعی که بر روی ۴۰ زن مبتلا به PCOS انجام شده بود کاهش توانایی دیداری- فضایی در این زنان در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید.[۳۰] کاهش کلی و منطقه‌ای حجم مغز و تغییر ریزساختار ماده سفید مغز در زنان مبتلا با روش‌های تصویربرداری ساختاری نشان داده می‌شود. مطالعات عملکردی کاهش پاسخ پاداش در نواحی کورتیکولیمبیک[i]، هیپومتابولیسم گلوکز مغز و در دسترس بودن بیشتر گیرنده های مواد افیونی در مناطق مرتبط با پاداش در مغز در بیماران مقاوم به انسولین و مبتلا به PCOS را نشان می‌دهند. این اختلالات ساختاری و عملکردی با پرخوری لذت گرا یا مبتنی بر پاداش[ii]، کاهش پاسخ های اشتها، و هم چنین اختلالات شناختی و اختلالات خلقی در زنان مبتلا به PCOS مرتبط می‌باشند.[۳۱]

**جدول ۱- مطالعات انجام شده در رابطه با اختلالات شناخت، حافظه و عملکرد ذهنی و مغز در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان سالم (گروه شاهد)**

| نویسنده، سال | نوع مطالعه و تعداد نمونه در هر گروه (نفر) | اختلالات در شناخت/حافظه/عملکرد ذهنی و مغز |
|---|---|---|
| بارنارد ال و همکاران۲۰۰۷ | مطالعه مقطعی مبتنی بر اینترنت<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۱۱۰-۶۶) و شاهد (۲۵۱-۱۸۶) | - سرعت و دقت، زمان واکنش و تشخیص کلمه ضعیف‌تر |
| اسچتمن ال و همکاران۲۰۰۷ | مطالعه مورد- شاهد<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۲۹) و شاهد (۲۲) | - نتایج بدتر در آزمون‌های روانی کلامی، حافظه کلامی، مهارت دستی، و حافظه کاری دیداری – فضایی<br>- عدم تفاوت در آزمون‌های چرخش ذهنی، تجسم فضایی، ادراک فضایی یا سرعت ادراکی<br>- عملکرد ضعیف‌تر در کارها یا وظایف شناختی |
| لوجان ام و همکاران | مطالعه مورد –شاهد<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۷۹) و شاهد (۴۰) | - توانایی فضایی و مهارت دستی کاهش یافته |
| سولمان آر. اس و همکاران۲۰۱۶ | مطالعه طولی<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۱۴) و شاهد (۲۰) | - عدم تفاوت در سرعت و دقت<br>- عملکرد اجرایی با کارآمدی کمتر<br>- فعال‌سازی بیشتر در لوب جداری فوقانی سمت راست و لوب جداری تحتانی در حین کار |
| کاستلانو سی. ا و همکاران۲۰۱۵ | مطالعه مورد- شاهد<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۷) و شاهد (۱۱) | - عدم تفاوت در عملکرد شناختی<br>- نمرات پایین‌تر در آزمون حافظه کاری |
| ریس دی.ا و همکاران۲۰۱۶ | مطالعه مورد- شاهد<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۱۸) و شاهد (۱۸) | - عملکرد شناختی ضعیف‌تر<br>- تغییر در ریزساختار ماده سفید مغز |
| جاررت بی.وای و همکاران۲۰۱۹ | مطالعه مشاهده‌ای، مقطعی<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۴۰) و شاهد (۴۰) | - کاهش توانایی دیداری- فضایی |
| مارش سی.ا و همکاران۲۰۱۳ | مطالعه مورد- شاهد<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۷) و شاهد (۵) | - فعال‌سازی بیشتر منطقه لیمبیک مغز در طول اجرای یک وظیفه احساسی |
| باری جی.ا و همکاران ۲۰۱۳ | مطالعه مقطعی<br>زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (۶۹) و شاهد (۴۱) | - عملکرد بهتر در چرخش ذهنی سه بعدی |

مطالعات دیگر نشان داده‌اند که همراهی PCOS با مقاومت به انسولین ممکن است منجر به فعال‌سازی بیشتر در منطقه‌ای از مغز (سیستم لیمبیک) مبتلایان، در طول انجام یک وظیفه احساسی یا عاطفی شود.[۳۲] در یک مطالعه طولی زنان مبتلا به PCOS فعال‌سازی بیشتری نسبت به گروه شاهد در لوب جداری فوقانی راست و لوب جداری تحتانی در حین انجام وظیفه محوله (همه شرایط حافظه) نشان دادند،[۲۸] از سوی دیگر، در یک مطالعه مقطعی که بر روی ۶۹ زن مبتلا به PCOS انجام شده بود، عملکرد بهتر در چرخش ذهنی (تفکر فضایی) سه بعدی در زنان مبتلا به این سندرم مشاهده شد که نتایج همبستگی مثبتی را با سطوح تستوسترون نشان دادند.[۳۳]

i-Corticolimbic
ii-Hedonic Hyperphagia

برخی مطالعات نیز عدم تفاوت در آزمون‌های چرخش ذهنی، تجسم فضایی، ادراک فضایی یا سرعت ادراکی، کیفیت عملکرد (سرعت و دقت در کار) و عملکرد شناختی را در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم گزارش کرده‌اند.[۱۹،۲۰،۲۸]

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، درمان‌های دارویی، از جمله استفاده از قرص‌های ضد بارداری، برای رفع علائم و نشانه‌های PCOS و اختلالات همراه با آن، می‌تواند شناخت و حافظه را در مبتلایان به این سندرم تحت تأثیر قرار دهد.

**اثرات عوامل همراه شده با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر روی شناخت و حافظه و به دنبال آن احتمال بروز آلزایمر**

**مقاومت به انسولین**

بیشتر سلول‌های بدن از گلوکز به عنوان ماده اولیه برای تامین انرژی مورد نیازشان استفاده می‌کنند و برای جذب آن به هورمون انسولین نیاز دارند. بنابراین، مسیر پیام‌رسان انسولین برای سلول‌ها و بافت‌ها حیاتی می‌باشد. کاهش حساسیت به انسولین به دلیل اختلال در مسیرهای مولکولی مختلف باعث مقاومت سلول‌ها به انسولین می‌شود. مقاومت به انسولین نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی PCOS بازی می‌کند و در ۹۵-۶۵ درصد از زنان مبتلا رخ می‌دهد.[۳۴،۳۵]

انسولین بر دستگاه عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و فرآیندهای مهمی مانند متابولیسم گلوکز و به طور غیرمستقیم جنبه‌های مختلف شناخت را تنظیم می‌کند[۳۶] به‌طوری‌که سطوح معینی از انسولین برای عملکرد شناختی طبیعی لازم است. بنابراین، کمبود انسولین، هم‌چنین مقاومت به انسولین و به دنبال آن افزایش سطوح انسولین، پیامدهای مخربی بر مغز دارد و می‌تواند به عنوان یک عامل خطر برای عملکرد شناختی و بروز زوال عقل و آلزایمر در نظر گرفته شود.[۳۶]

افزایش مزمن سطوح انسولین می‌تواند با تجمع محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته، باعث تشدید استرس اکسیداتیو در اعصاب مرکزی گردد.[۳۷] هم‌چنین افزایش سطوح انسولین نیز ممکن است در پیشرفت فسفوریلاسیون پروتئین تائو، که عاملی در بروز آلزایمر می‌باشد، نقش داشته باشد.[۳۸] افزایش سطوح انسولین در مغز با تخریب عصبی و رسوب پلاک‌های پروتئینی آمیلوئید بتا همراه می‌شود.[۳۸] در واقع انسولین با پروتئین آمیلوئید بتا برای آنزیم تجزیه‌کننده‌ای که میل ترکیبی بالاتری به انسولین در مقایسه با پروتئین آمیلوئید بتا دارد، رقابت می‌کند. در نتیجه پروتئین آمیلوئید بتا در شرایط مقاومت به انسولین و افزایش سطوح انسولین، تجزیه نشده و در مغز تجمع پیدا می‌کند و می‌تواند موجب بروز آلزایمر شود.[۳۸] علاوه بر این، افزایش انسولین پروتئین آمیلوئید بتا را در فضاهای خارج سلولی افزایش می‌دهد و پروتئین‌های آمیلوئید بتای انباشته شده، با اتصال انسولین به گیرنده‌های انسولینی تداخل ایجاد می‌کنند که متقابلا منجر به تشدید مقاومت به انسولین می‌گردند.[۳۸] بنابراین با توجه به برهمکنش‌های بیماری‌زا بین پروتئین آمیلوئید بتا و اختلال در مسیر پیام‌رسانی انسولین، تعجب‌آور نیست که متابولیسم مختل شده گلوکز در مغز، منجر به بروز علائم و نشانه‌های آلزایمر در طول زمان شود. هم‌چنین این نظریه مطرح شده است که مقاومت به انسولین و به دنبال آن افزایش قند خون می‌تواند بر عملکرد حافظه و رشد عصبی تأثیر بگذارد که این نیز منجر به اختلال عملکرد شناختی، که از ویژگی‌های بالینی کلیدی در آلزایمر است، می‌شود. افزایش سطوح گلوکز پس از صرف غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با افزایش ماده سفید مغز و آتروفی مغز مرتبط می‌باشد که هر دو نشان‌دهنده خطر و پیشرفت بیماری آلزایمر می‌باشند.[۹]

مقاومت به انسولین هم‌چنین بر سطوح انتقال‌دهنده‌های عصبی تأثیر می گذارد. به عنوان مثال، اختلال در پیام‌رسانی انسولین باعث کاهش سطوح استیل کولین در مغز و بروز اختلالات کولینرژیک مهمی می شود که تا حد زیادی در پیشرفت آلزایمر دخیل هستند.[۳۹،۴۰] علاوه بر اثرات مضر مستقیم افزایش سطوح انسولین در مغز، افزایش سطوح انسولین خود ممکن است منجر به کمبود انسولین در مغز شود. در واقع، حالت افزایش مزمن سطوح انسولین با انتقال انسولین از طریق سد خونی مغزی تداخل می‌کند و در نهایت منجر به کاهش سطوح انسولین در دستگاه عصبی مرکزی می‌شود. کمبود انسولین در دستگاه عصبی مرکزی با بیماری‌زایی و پیشرفت آلزایمر نیز همراه می‌شود.[۳۹،۴۰]

از جمله مسیرهای دیگری که به دنبال مقاومت به انسولین می‌توانند دستگاه عصبی مرکزی و مغز را به طور منفی تحت تأثیر قرار دهند؛ التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو می‌باشد که خود زمینه ساز بروز اختلالات شناختی و آلزایمر در فرد می‌شود. یکی دیگر از پیوندهای بیماری‌زا، ارتباط بین مقاومت به انسولین و ناهمترازی زیستی در میکروبیوتای روده است که ممکن است منجر به اختلال در محور روده-مغز شده و به دنبال آن اختلالات شناختی و

آلزایمر ایجاد شود. در قسمت مربوط به میکروبیوتای روده در بخش‌های بعدی مقاله حاضر توضیح بیشتری در این باره داده خواهد شد.

به طور خلاصه، سطوح مشخصی از انسولین برای عملکرد شناختی طبیعی لازم است. کمبود انسولین و هم‌چنین مقاومت به انسولین و به دنبال آن افزایش سطوح انسولین و هایپرگلیسمی پیامدهای مخربی بر مغز دارند و می‌توانند به عنوان یک عامل خطر برای عملکرد شناختی و حافظه و بروز زوال عقل و آلزایمر در نظر گرفته شوند.

**چاقی**

چاقی یک مشکل بهداشتی رو به رشد در سرتاسر جهان است که بسیاری از افراد را به دلیل مصرف بیش از حد چربی‌های اشباع شده، استرس، تغذیه ناسالم، زمینه ژنتیکی، کم‌تحرکی و برخی از بیماری‌ها؛ از جمله ،PCOS تحت تاثیر قرار می‌دهد. همان‌طور که قبلا گزارش شده است، بسیاری از زنان مبتلا به PCOS، دچار اضافه وزن یا چاقی هستند.[۴۱]

افراد چاق بیشتر در معرض خطر ابتلا به زوال شناختی مرتبط با سن، زوال عروقی، آلزایمر و سایر آسیب‌شناسی‌های عصبی مانند بیماری پارکینسون و هانتینگتون هستند.[۴۵-۲۴] بنابراین، چاقی یک عامل خطر برای بروز آلزایمر و سایر موارد زوال عقل در نظر گرفته می‌شود. یک رابطه معکوس بین چاقی و ماده خاکستری و حجم کل مغز توصیف شده است، اگرچه برخی از مطالعات چنین رابطه‌ای را پیدا نکرده‌اند.[۴۶] برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که چاقی در دوران میانسالی، و هم چنین کاهش وزن در سنین بالا، با زوال شناختی و افزایش خطر ابتلا به آلزایمر مرتبط است.[۴۷،۴۰] بر اساس گزارش‌های قبلی یک رژیم غذایی پرچرب غنی از اسیدهای چرب اشباع شده می تواند منجر به چاقی و هم چنین نقص در عملکردهای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکامپ شود.[۴۹،۴۸] مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که استفاده از رژیم‌های غذایی غنی از اسیدهای چرب اشباع نیز با افزایش خطر ابتلا به آلزایمر همراه می‌شود.[۵۰] علاوه بر این، مطالعات حیوانی نیز به ارتباط بین چاقی و اختلال حافظه و یادگیری اشاره کرده‌اند.[۵۲،۵۱]

چاقی را می توان به عنوان تجمع بیش از حد بافت چربی، که یک حالت التهابی مزمن با درجه پایین ایجاد می کند، تعریف کرد.[۴۶] التهاب دستگاه عصبی مرکزی یا التهاب عصبی و در کنار آن فعال شدن مسیرهای استرس اکسیداتیو یک عامل مهم در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های عصبی، از جمله آلزایمر می‌باشد.[۸-۶] علاوه بر این، آدیپوکاین‌ها[i] که توسط بافت چربی ترشح می‌شوند، با دستگاه عصبی مرکزی ارتباط برقرار می کنند و در پیشرفت آلزایمر و سایر موارد زوال عقل نقش دارند.[۵۳] از بین آدیپوکاین‌ها، لپتین[ii] دارای اثرات محافظت‌کننده عصبی در سطح دستگاه عصبی مرکزی می‌باشد. لپتین در چاقی افزایش می‌یابد و نه تنها در سطح هیپوتالاموس بلکه در سایر نواحی و هسته‌های دستگاه عصبی مرکزی؛ مانند قشر مغز و هیپوکامپ نیز فعالیت دارد. این نواحی گیرنده لپتین را بیان می کنند که قادر به انتقال کامل پیام لپتین است و اولین مناطقی هستند که تحت تأثیر نقایص عصبی مزمن، مانند اختلال شناختی خفیف و بیماری آلزایمر قرار می‌گیرند.[۴۶] اگرچه در چاقی با ایجاد التهاب فراگیر و مقاومت به لپتین، تخریب عصبی مغز رخ می‌دهد و خطر ابتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد.

در مجموع می‌توان گفت که، چاقی یک عامل خطر برای بروز آلزایمر و سایر موارد زوال عقل در نظر گرفته می‌شود. چاقی با ایجاد یک حالت التهابی مزمن با درجه پایین و در کنار آن فعال شدن مسیرهای استرس اکسیداتیو و هم‌چنین مقاومت به لپتین یک عامل مهم در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های عصبی، از جمله آلزایمر می‌باشد.

**التهاب**

التهاب مزمن با درجه پایین در زنان مبتلا به PCOS وجود دارد.[۲۳] بیماری‌هایی که با التهاب مزمن همراه هستند اغلب با بیماری‌های دستگاه عصبی و اختلال در شناخت همراه می‌شوند، که این منجر به خطر بالاتر بروز بیماری آلزایمر دراین بیماران می‌شود.[۵۶-۴۵]

در التهاب مزمن فراگیر و محیطی، اگزوزوم‌های حامل سیتوکین‌های پیش التهابی، پروتئین‌های مکمل و RNA های غیر کدکننده[iii]، از سد خونی مغزی عبور می‌کنند و این مولکول‌های التهابی-عصبی سمی را به سلول‌های گلیال و عصبی پخش می‌کنند. در نتیجه، یکپارچگی سد خونی مغزی به خطر می‌افتد، میکروگلیا فنوتیپ‌های خود را تغییر می‌دهد و آستروسیت[iv] ها واکنش‌پذیر می‌شوند. این تغییرات منجر به اختلال در مهاجرت، تخریب و فاگوسیتوز پروتئین های غیرطبیعی، افزایش فعال‌سازی ترشحات مربوط به پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، تنظیم کاهشی بیان تائو فسفاتازها و

i-Adipokines
ii-Leptin
iii-Non-coding RNA
iv-Astrocyte

افزایش سطوح سیتوکین‌های پیش التهابی در مغز می‌شوند. وضعیت التهاب عصبی هم‌چنین با از بین بردن فضای سیناپسی، تحریک تولید پروتئین آمیلوئید بتا و هیپرفسفوریلاسیون تائو، و از طرفی اختلال در قابلیت‌های پاک‌سازی بتا آمیلوئید همراه می‌شود. اگزوزوم‌ها هم‌چنین پروتئین آمیلوئید بتا و تائو را به مناطق مختلف مغز گسترش می‌دهند و التهاب و تخریب عصبی را بیشتر می‌کنند.[۵۷] نتایج یک مطالعه فراتحلیل نشان داده است که افزایش پروتئین واکنشی سی[i] در بیماری‌های خودایمنی به طور مستقیم با افزایش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر مرتبط است.[۵۸]

به طور خلاصه، در شرایط التهاب مزمن، با تغییرات در یکپارچگی سد خونی مغزی و سلول‌های مغزی، تنظیم کاهشی تائو فسفاتازها، افزایش سطوح سیتوکین های پیش التهابی در مغز، از بین رفتن فضای سیناپسی، تولید پروتئین آمیلوئید بتا و هیپرفسفوریلاسیون تائو خطر بروز بیماری آلزایمر افزایش پیدا می‌کند.

**میکروبیوتای روده**

در مطالعات انجام شده بر روی حیوان‌ها و انسان‌ها گزارش شده است که ناهمترازی زیستی در میکروبیوتای روده در وضعیت PCOS رخ می‌دهد.[۵۹]

اصطلاح میکروبیوتای روده به مجموعه‌ای از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها، ویروس‌ها و تک یاخته‌ها اشاره دارد که به صورت هم‌زیست در مجرای گوارشی (روده) زندگی می‌کنند. در سال‌های اخیر محور مغز- میکروبیوتای روده در تحقیقات زیست پزشکی مورد توجه محققان قرار گرفته است. میکروبیوتای روده در سازوکارهای بیماری‌زای اختلالات نورودژنراتیو مانند آلزایمر اهمیت بیشتری پیدا می‌کند،[۶۰-۶۳] و یکی از دلایل بروز آلزایمر اختلالات در محور مغز- میکروبیوتای روده می‌باشد. امروزه یک ارتباط نزدیک بین ترکیب میکروبیوتای روده (که تحت تأثیر عادات تغذیه ای قرار می گیرد) و شروع آلزایمر، که معمولاً از التهاب عصبی ناشی از محصولات باکتریایی یا مهاجرت باکتریایی به مغز ناشی می‌شود، گزارش شده است، این شرایط به تنظیم سیناپس‌زایی و تکامل مغز و عملکرد شناختی آن کمک می‌کند.[۶۴] بنابراین به نظر می‌رسد دستکاری میکروبیوتای روده می تواند یک راه امیدوارکننده برای تقویت شناخت باشد، اگرچه تحقیقات بیشتری مورد نیاز می‌باشد.[۶۵] مطالعات بالینی و آزمایشگاهی متعددی اثرات تغییر در میکروبیوتای روده را در بیماران مبتلا به آلزایمر پیشنهاد کرده‌اند. گزارش شده است که زوال عقل با تغییرات در ترکیب میکروبیوتای روده و افزایش شاخص‌های زیستی نفوذپذیری روده و التهاب همراه می‌شود.[۶۶] میکروبیوتای تغییر یافته روده می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف؛ مانند افزایش رسوبات پروتئین آمیلوئید بتا و فسفوریلاسیون تائو، التهاب عصبی، اختلالات متابولیک و استرس اکسیداتیو مزمن بر عملکرد مغز تأثیر منفی بگذارد.[۱۴]

در نتیجه می‌توان گفت، ناهمترازی زیستی در میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق مسیرهای مختلف؛ مانند افزایش رسوبات پروتئین آمیلوئید بتا و فسفوریلاسیون تائو، التهاب عصبی، اختلالات متابولیک و استرس اکسیداتیو مزمن، بر عملکرد مغز تأثیر منفی بگذارد و زمینه‌ساز بروز اختلالات شناختی و به دنبال آن آلزایمر و زوال عقل گردد.

**اختلال عملکرد میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو**

استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری در زنان مبتلا به PCOS گزارش شده است. استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین تولید و تجمع گونه‌های اکسیژن[ii] واکنش‌پذیر (محصولات جانبی متابولیسم) می‌باشد که می‌توانند در صورت تولید در مقادیر بیش از حد به سلول‌ها آسیب بزنند، زیرا قادر به اکسید شدن تمام بیومولکول‌های اصلی، از جمله اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و لیپیدها هستند.[۶۷،۶۸] مغز به دلیل میزان بالای مصرف اکسیژن، سطوح بالای اسیدهای چرب اشباع و سطوح نسبتاً بالای یون های فلزات و سطوح پایین آنتی‌اکسیدان‌ها، به طور ویژه در معرض آسیب اکسیداتیو قرار دارد.[۶۹-۷۱]

فعالیت‌های عصبی بسیار وابسته به انرژی هستند و نورون‌ها به طور خاص به اختلال در عملکرد میتوکندری حساس هستند.[۷۲] علاوه بر این، میتوکندری‌ها با تولیدATP[iii] انرژی سلولی را تامین می‌کنند. میتوکندری هم‌چنین در بسیاری از فرآیندهایی که برای زندگی و مرگ سلول مهم هستند، از جمله کنترل سطوح پیام‌رسان ثانویه، مانند یون‌های کلسیم و گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر نقش دارند. اختلال عملکرد میتوکندریایی به کاهش تولید ATP، اختلال همئوستاز کلسیم و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر منجر می‌شود. وقوع تغییرات در دینامیک میتوکندریایی و

i-C-reactive Protein (CRP)

ii-Reactive Oxygen Species
iii-Adenosin Triphosphate

میتوفاژی در مراحل اولیه آلزایمر مشاهده شده است، اگرچه سازوکارهای زیربنایی آن هنوز به خوبی شناخته شده نیستند.

به طور کلی، مغز به دلیل میزان بالای مصرف اکسیژن، سطوح بالای اسیدهای چرب اشباع و سطوح نسبتاً بالای یون‌های فلزات و سطوح پایین آنتی‌اکسیدان‌ها، به طور ویژه در معرض آسیب اکسیداتیو قرار می‌گیرد که می‌تواند باعث آسیب به سلول‌های مغز گردد که این خود ممکن است زمینه‌ساز بروز آلزایمر شود.

**افسردگی**

مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که احتمال ابتلا به افسردگی و اضطراب در زنان مبتلا به PCOS به طور قابل توجهی بالا می‌باشد.[۲۲،۷۳]

افسردگی به عنوان یک عامل اصلی ناتوانی انسان‌ها در جهان، علاوه بر تأثیرش بر خلق و خو، منجر به اختلال شناختی می شود که در مجموع عملکرد اجتماعی نامطلوبی را رقم می‌زند.[۷۴]

عملکردهای شناختی که شامل فرآیندهای دریافت ذهنی و استفاده و حفظ اطلاعات هستند، ممکن است در حوزه هایی مانند توجه، ادراک یا حافظه و هم چنین حل مسئله، استدلال یا برنامه‌ریزی طبقه‌بندی شوند.[۷۵] در یک مطالعه فراتحلیل که بر روی علائم افسردگی انجام شده نشان داده شده است که عملکردهای شناختی؛ از جمله هوشیاری، سرعت روانی حرکتی، توجه، حافظه، کارکردهای اجرایی و کلامی-روانی، در حالت افسردگی بدتر می‌شوند.[۷۴] چندین فرضیه در رابطه با سازوکارهای اختلال شناختی در طول دوره های افسردگی گزارش شده است. این علائم ممکن است با استرس اکسیداتیو بیش از حد و التهاب توضیح داده شوند، که ادعا می‌کند که افسردگی یک بیماری التهابی است. این به نظر می‌رسد که فرآیندهای التهابی باعث آسیب به ساختارهای مغز و به طور ویژه هیپوکامپ می‌شوند. دیگر فرضیه‌هایی با پیامدهای مشابه که می‌تواند در دوره افسردگی مغز را تحت تأثیر قرار دهد شامل هیپرکورتیزولمی، رسوب پلاک‌های آمیلوئید بتا در دستگاه عصبی مرکزی و ایسکمی مغزی می‌باشند.[۷۴] سابقه اختلالات اضطرابی و افسردگی و هم‌چنین وجود آن‌ها در مراحل اولیه آلزایمر، نشان‌دهنده یک عامل خطر برای توسعه زوال عقل است.[۷۶،۷۷] مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افسردگی با افزایش خطر بروز آلزایمر و زوال عقل مرتبط است.[۷۸] به طور کلی، یک مطالعه فراتحلیل اخیر نشان داد که افسردگی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ابتلا به زوال عقل است.[۷۹]

به طور خلاصه، افسردگی به عنوان یک عامل اصلی ناتوانی انسان‌ها می‌تواند با اختلالات شناختی و به دنبال آن افزایش احتمال بروز آلزایمر همراه شود. این ممکن است به علت وجود التهاب و استرس اکسیداتیو، هیپرکورتیزولمی، رسوب پلاک‌های آمیلوئید بتا در دستگاه عصبی مرکزی و ایسکمی مغزی در شرایط ابتلا به افسردگی باشد که این‌ها خود می‌توانند باعث آسیب ساختاری به مغز به ویژه هیپوکامپ گردند.

**قرص‌های ضد بارداری (هورمون درمانی)**

استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی که متداول‌ترین و پرکاربردترین روش برای پیشگیری از بارداری هستند، اغلب برای درمان اندومتریوز و PCOS [۸۰] و مدیریت علائم مربوط به چرخه قاعدگی، تجویز می‌شوند.

داروهای ضد بارداری خوراکی حاوی یک استروژن و یک پروژستین مصنوعی یا فقط حاوی یک پروژستین هستند. قرص های ترکیبی عملکرد هورمون های تخمدان را سرکوب می‌کنند و متعاقباً سطوح استرادیول درون‌زا، پروژسترون و تستوسترون را کاهش می دهند. علاوه بر این، بسته به نوع پروژستین، داروهای ضد بارداری خوراکی سطوح مختلفی از فعالیت آندروژنیک، استروژنیک، پروژسترونیک، گلوکوکورتیکوئید یا ضد گلوکوکورتیکوئید دارند. سرکوب هورمون‌های استروئیدی درون‌زا و هم‌چنین هورمون‌های مصنوعی اگزوژن، سازوکارهایی را فراهم می کنند که توسط آن داروهای ضد بارداری خوراکی ممکن است بر فرآیندهای شناختی تأثیر بگذارند. مجموعه وسیعی از تحقیقات نشان می‌دهد که هورمون‌های جنسی درون‌زا که بیشتر بر روی اثرات استرادیول تمرکز دارند می‌توانند بر شناخت تأثیر بگذارند.[۸۱] تصویربرداری عصبی به منظور ارزیابی تأثیر قرص‌های ضد بارداری خوراکی بر مغز، تغییرات ساختاری و عملکردی را در مناطق مرتبط با پردازش عاطفی و شناختی، از جمله آمیگدال، هیپوکامپ، قشر جلوی مغز و شکنج سینگوله را نشان داده است.[۸۲]

مطالعات مختلف گزارش کرده‌اند که داروهای ضد بارداری خوراکی بر حوزه‌های مختلف شناختی؛ از جمله توجه، حافظه کاری، حافظه کلامی، توانایی‌های بصری-فضایی، و حافظه عاطفی تاثیرگذار هستند.[۸۳] از سوی دیگر، یافته‌های یک بررسی نظام‌مند نشان می‌دهد که استفاده از

داروهای ضد بارداری خوراکی عملکرد شناختی را مطابق با تحقیقات قبلی، بهبود نمی‌بخشد و مختل هم نمی‌کند (به عبارت دیگر داروهای ضد بارداری خوراکی تأثیری بر روی عملکرد شناختی ندارند).[۸۴] با این حال، استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی با تفاوت هایی در عملکرد در تمام حوزه های شناختی مورد بررسی (به استثنای توجه اولیه شنیداری و عملکرد روانی حرکتی)، همراه بوده است.[۸۳]

در یک مطالعه کوهورت، استفاده از داروهای ضد بارداری خوراکی در طول زندگی با کاهش خطر آلزایمر همراه بود و هورمون درمانی پس از یائسگی با کاهش خطر آلزایمر در بین بیماران زن مبتلا به افسردگی همراه بوده است.[۷۸] نتایج یک مطالعه طولی نشان داد که خطر بروز آلزایمر در مصرف‌کنندگان هورمون (استروژن) در مقایسه با افراد غیرمصرف‌کننده به نصف کاهش یافت.[۸۵] در مطالعه دیگری، ارتباط بین هورمون درمانی و خطر زوال عقل در بیماران زن مبتلا به افسردگی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه سه یافته اصلی ارائه شد. اول، استفاده مادام العمر از داروهای ضد بارداری خوراکی با کاهش خطر آلزایمر همراه بود. دوم، هورمون درمانی با کاهش خطر آلزایمر همراه بود. سوم، خطر زوال عقل با افزایش مدت هورمون درمانی کاهش یافت.[۷۸] هم‌چنین در یک مطالعه حیوانی، جایگزینی استروژن در موش های مدل آلزایمر باعث کاهش الیگومرهای آمیلوئید بتا شد.[۴۷]

با این حال هورمون درمانی تأثیر قابل توجهی در پیشگیری از زوال عقل یا تقویت شناخت در زنان سالمندی که چندین سال در یائسگی بوده‌اند، نشان نداد.[۷۸] نتایج یک مطالعه نیز نشان داد که درمان با استروژن به همراه پروژسترون در بین زنان یائسه ٦٥ ساله یا بالاتر، خطر ابتلا به زوال عقل احتمالی را در مقایسه با دارونما دو برابر می کند و هیچ اثر محافظتی بر روی اختلال خفیف شناختی ندارد.[۸٦] در مطالعه دیگری، هورمون درمانی با استروژن به همراه پروژسترون تأثیر منفی بر حافظه کلامی، و یک تأثیر مثبت بر حافظه تصویری در طول زمان را نشان داد.[۸۷]

در مجموع، مطالعات انجام شده نتایج متناقضی را از تأثیرات مصرف داروهای هورمونی بر روی عملکرد شناختی، حافظه و احتمال بروز آلزایمر و زوال عقل گزارش کرده‌اند. داروهای ضد بارداری خوراکی (هورمون درمانی) ممکن است تأثیرات منفی بر روی عملکردهای شناختی و حافظه در زنانی که از این داروها استفاده می‌کنند داشته باشد. در برخی موارد ممکن است احتمال ابتلا به آلزایمر در زنانی که از هورمون درمانی استفاده کرده‌اند کاهش پیدا کند. از سوی دیگر، در بعضی زنان که از هورمون درمانی استفاده کرده‌اند احتمال ابتلا به زوال عقل افزایش پیدا کرده است.

**آندروژن‌ها**

هیپرآندروژنیسم[i] (بالا بودن سطوح آندروژن بالینی، بیوشیمیایی یا هر دو) یکی از مهم‌ترین ویژگی‌ها در زنان مبتلا به PCOS می‌باشد.[۸۸،۸۹] سطوح آندورژن‌ها در سرم خونی زنان مبتلا به PCOS افزایش پیدا می‌کند. مطالعات فراوانی در مورد اثرات آندروژن‌ها در عملکردهای شناختی انجام شده است که بیشتر این مطالعات به اثرات مثبت آندروژن‌ها اشاره دارند. به عبارتی، کمبود آندروژن‌ها ممکن است منجر به کاهش عملکرد شناختی گردد و اثرات مثبت درمان با آندروژن‌ها بر روی عملکرد شناختی و زوال عقل گزارش شده است.[۹۰] بنابراین آندروژن‌ها بیشتر به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در برابر اختلالات شناختی و به دنبال آن بروز آلزایمر در نظر گرفته می‌شوند تا یک عامل مخرب. آندروژن‌ها ممکن است به کاهش روند آلزایمر کمک کنند، و کاهش سطوح هورمون‌های غدد جنسی، به ویژه استروژن‌ها و آندروژن‌ها، معمولاً با شروع آلزایمر مرتبط می‌باشد.[۹۱] تجویز آندروژن می‌تواند باعث بهبود عملکرد شناختی شود.[۹۲] تجویز آندروژن بیان فاکتور التهابی[ii] IL-1β را کاهش می‌دهد، بنابراین مرگ عصبی را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد.[۹۳]

نتایج یک مطالعه نشان داده است که سطوح بالاتر از تستوسترون آزاد با سرعت بهتری از عملکرد روانی-حرکتی و کلامی ارتباط دارد، اگرچه سطوح آندروستندیون با نمرات بدتری در ارزیابی عملکردهای اجرایی همراه بود.[۹٤] در یک مطالعه دیگر، سطوح تستوسترون گردش خون با امتیازدهی سه بعدی، به طور معنی‌داری همبستگی مثبت داشت.[۳۳]

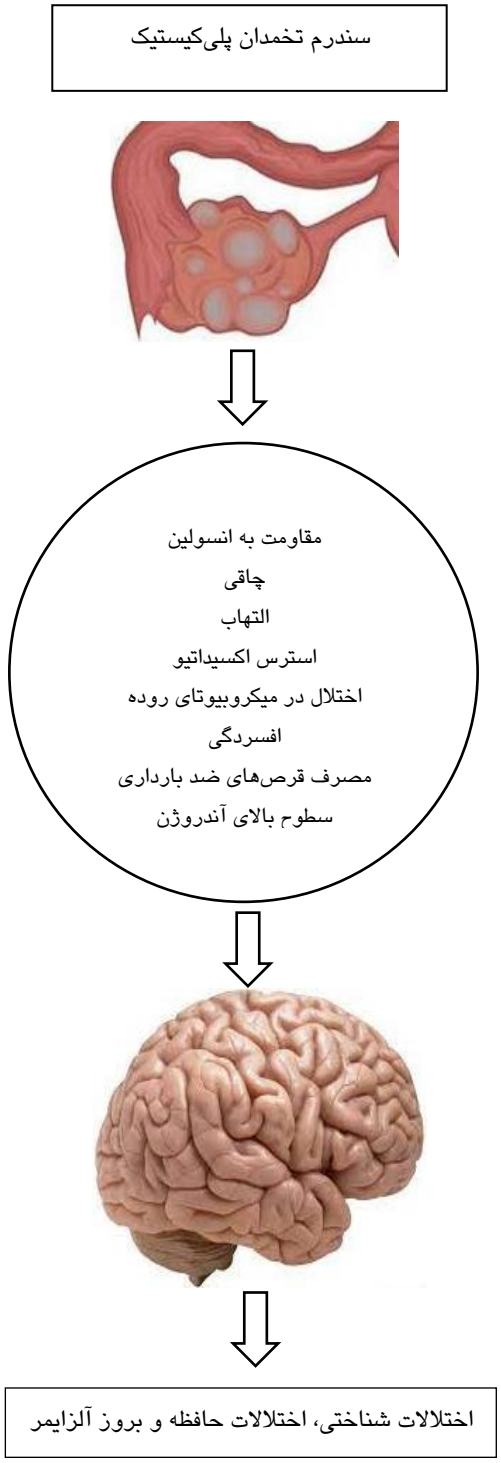
به طور خلاصه، برخی از آندروژن‌ها از جمله تستوسترون اثرات مثبت بر روی عملکردهای شناختی دارند و می‌توانند به عنوان عاملی محافظت‌کننده از مغز و پیشگیری‌کننده از بروز آلزایمر باشند یا روند بروز آلزایمر را کاهش دهند. ممکن است یکی از دلایل آن کاهش

---

i-Hyperandrogenism
ii-Interleukin

فاکتورهای التهابی باشد که آسیب‌های مغزی از جمله در هیپوکامپ را کاهش می‌دهند.

فرضیه احتمالی تأثیر عوامل همراه شده با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر روی عملکرد مغز و بروز اختلالات شناختی، اختلالات حافظه و به دنبال آن بروز آلزایمر در شکل ۱ به صورت شماتیک نشان داده شده است.




**شکل ۱- فرضیه احتمالی تأثیر عوامل همراه شده با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر روی عملکرد مغز و بروز اختلالات شناختی، اختلالات حافظه و به دنبال آن بروز آلزایمر**

**نتیجه‌گیری**

بررسی متون در خصوص ارتباط بین ابتلا به PCOS و بروز اختلالات شناختی و حافظه نشان داد که چندین اختلال مرتبط با PCOS و برخی از داروهای مصرفی در این بیماران می‌توانند بر شناخت و حافظه به طور مثبت یا منفی تأثیر بگذارند. علی‌رغم گزارش برخی از مطالعات موجود مبنی بر اثرات مثبت آندروژن‌ها و داروهای خوراکی ضد بارداری بر روی عملکرد شناختی و حافظه، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مقاومت به انسولین، چاقی، التهاب، استرس اکسیداتیو، میکروبیوتای مختل شده روده، و افسردگی می‌توانند شناخت و حافظه در زنان مبتلا به PCOS را به طور منفی تحت تاثیر قرار دهند و آن‌ها را مستعد ابتلا به آلزایمر نمایند. به هر حال، برای تخمین خطر بروز اختلالات شناختی، اختلالات حافظه و آلزایمر در زنان مبتلا به PCOS و شناسایی سازوکارهای دخیل در ایجاد این اختلالات، مطالعات بیشتری مورد نیاز می‌باشد. شناسایی زود هنگام بیماران مبتلا به PCOS در معرض خطر ابتلا به این اختلالات شناختی، می‌تواند در پیشگیری و اقدامات درمانی مناسب مؤثر باشد و موجب کاهش آسیب‌های پزشکی، مالی و اجتماعی شده و نرخ بقای طولانی مدت و کیفیت زندگی را در این بیماران افزایش دهد.

**سپاسگزاری**: این طرح تحقیقاتی با کد پژوهان ۲۰۹۱۷، توسط پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مورد حمایت قرار گرفته است.

**تعارض منافع**: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

# References

1. Association A. Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia 2019; 15: 321-87.
2. Vermunt L, Sikkes SA, Van Den Hout A, Handels R, Bos I, Van Der Flier WM, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. Alzheimer's Dementia 2019; 15: 888-98.
3. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Mol Med 2016; 8: 595-608.
4. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer’s disease and aging. Ageing Res Rev 2016; 30: 25-48.
5. Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, Dautricourt S, Sherif S, Landeau B, et al. White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. Alzheimer's Dementia 2022; 18: 422-33.
6. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA Neurol 2017; 74: 1178-89.
7. Bahrami A, Sadeghnia H, Avan A, Mirmousavi SJ, Moslem A, Eslami S, et al. Neuropsychological function in relation to dysmenorrhea in adolescents. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 215: 224-29.
8. Malek-Ahmadi M, Beach T, Obradov A, Sue L, Belden C, Davis K, et al. Increased Alzheimer’s disease neuropathology is associated with type 2 diabetes and ApoE ε4 carrier status. Curr Alzheimer Res 2013; 10: 654-59.
9. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, et al. Postprandial hyperglycemia is associated with white matter hyperintensity and brain atrophy in older patients with type 2 diabetes mellitus. Front Aging Neurosci 2018; 10: 273.
10. Mosconi L, Berti V, Guyara-Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Osorio RS, et al. Perimenopause and emergence of an Alzheimer’s bioenergetic phenotype in brain and periphery. PloS One 2017; 12: e0185926.
11. de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer’s disease. BMC Med 2014; 12: 1-9.
12. Leszek J, Mikhaylenko EV, Belousov DM, Koutsouraki E, Szczechowiak K, Kobusiak-Prokopowicz M, et al. The links between cardiovascular diseases and Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2021; 19: 152-69.
13. Tini G, Scagliola R, Monacelli F, La Malfa G, Porto I, Brunelli C, et al. Alzheimer’s disease and cardiovascular disease: a particular association. Cardiol Res Pract 2020; 2020: 2617970.
14. Wu S, Liu X, Jiang R, Yan X, Ling Z. Roles and mechanisms of gut microbiota in patients with Alzheimer’s disease. Front Aging Neurosci 2021; 13: 650047.
15. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Lowe VJ, Graff-Radford J, et al. Age, vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. Ann Neurol 2017; 82: 706-18.
16. Langbaum JB, Chen K, Launer LJ, Fleisher AS, Lee W, Liu X, et al. Blood pressure is associated with higher brain amyloid burden and lower glucose metabolism in healthy late middle-age persons. Neurobiol Aging 2012; 33: 827. e11-9.
17. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. JAMA 2017; 317: 1443-50.
18. Rabin JS, Schultz AP, Hedden T, Viswanathan A, Marshall GA, Kilpatrick E, et al. Interactive associations of vascular risk and β-amyloid burden with cognitive decline in clinically normal elderly individuals: findings from the Harvard Aging Brain Study. JAMA Neurol 2018; 75: 1124-31.
19. Schattmann L, Sherwin BB. Testosterone levels and cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome and in healthy young women. Horm Behav 2007; 51: 587-96.
20. Castellano CA, Baillargeon JP, Nugent S, Tremblay S, Fortier M, Imbeault H, et al. Regional Brain Glucose Hypometabolism in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Possible Link to Mild Insulin Resistance. PLoS One 2015; 10: e0144116.
21. Rees DA, Udiawar M, Berlot R, Jones DK, O'Sullivan MJ. White matter microstructure and cognitive function in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metabol 2016; 101: 314-23.

22. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2011; 117: 145-52.
23. Regidor P-A, Mueller A, Sailer M, Gonzalez Santos F, Rizo JM, Moreno Egea F. Chronic inflammation in PCOS: the potential benefits of specialized pro-resolving lipid mediators (SPMs) in the improvement of the resolutive response. Int J Mol Sci 2020; 22: 384.
24. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2018; 14: 270-84.
25. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Hosseinpanah F, Khalili D, Cheraghi L, Kazemijaliseh H, et al. Cardiometabolic risks in polycystic ovary syndrome: long-term population-based follow-up study. Fertil Steril 2018; 110: 1377-86.
26. Liang Y, Ming Q, Liang J, Zhang Y, Zhang H, Shen T. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: association with obesity—a preliminary report. Can J Physiol Pharmacol 2020; 98: 803-9.
27. Barnard L, Balen AH, Ferriday D, Tiplady B, Dye L. Cognitive functioning in polycystic ovary syndrome. Psychoneuroendocrinology 2007; 32: 906-14.
28. Soleman RS, Kreukels BP, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PG, Drent ML, et al. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. Fertil Steril 2016; 105: 1314-21. e1.
29. Lujan M, Mergler R. Cognitive function in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): impact of reproductive and metabolic factors. Fertil Steril 2015; 104: e129.
30. Jarrett BY, Vantman N, Mergler RJ, Brooks ED, Pierson RA, Chizen DR, et al. Dysglycemia, not altered sex steroid hormones, affects cognitive function in polycystic ovary syndrome. J Endocr Soc 2019; 3: 1858-68.
31. Ozgen Saydam B, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and brain: an update on structural and functional studies. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: e430-e41.
32. Marsh CA, Berent-Spillson A, Love T, Persad CC, Pop-Busui R, Zubieta J-K, et al. Functional neuroimaging of emotional processing in women with polycystic ovary syndrome: a case-control pilot study. Fertil Steril 2013; 100: 200-07. e1.
33. Barry JA, Parekh HS, Hardiman PJ. Visual-spatial cognition in women with polycystic ovarian syndrome: the role of androgens. Hum Reprod 2013; 28: 2832-7.
34. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. J Ovarian Res 2023; 16: 1-17.
35. Hatami H, Montazeri SA, Hashemi N, Ramezani Therani F. Optimal Cutoff Points for Anthropometric Variables to Predict Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. Int J Endocrinol Metab 2017; 15: e12353.
36. Sabayan B, Foroughinia F, Haghighi AB, Mowla A. Are women with polycystic ovary syndrome (PCOS) at higher risk for development of Alzheimer disease? Alzheimer Dis Assoc Disord 2007; 21: 265-67.
37. Jones A, Kulozik P, Ostertag A, Herzig S. Common pathological processes and transcriptional pathways in Alzheimer's disease and type 2 diabetes. J Alzheimers Dis 2009; 16: 787-808.
38. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, Farías G, Reyes P, Maccioni RB. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links & clinical implications. Curr Alzheimer Res 2008; 5: 438-47.
39. Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2005; 153: 853-60.
40. Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. Curr Psychiatry Rep 2017; 19: 83.
41. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod 2012; 27: 3067-73.
42. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira MNdN. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. Front Neurosci 2019; 12: 1027.
43. Abbott R, Ross G, White L, Nelson J, Masaki K, Tanner C, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. Neurology 2002; 59: 1051-57.
44. Procaccini C, Santopaolo M, Faicchia D, Colamatteo A, Formisano L, De Candia P, et al. Role of metabolism in neurodegenerative disorders. Metabolism 2016; 65: 1376-90.
45. Gaba AM, Zhang K, Marder K, Moskowitz CB, Werner P, Boozer CN. Energy balance in early-stage Huntington disease. Am J Clin Nutr 2005; 81: 1335-41.
46. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: the role of leptin. Int J Mol Sci 2022; 23: 5202.
47. Ding F, Yao J, Zhao L, Mao Z, Chen S, Brinton RD. Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial Alzheimer's. PLoS One 2013; 8: e59825.
48. Pistell PJ, Morrison CD, Gupta S, Knight AG, Keller JN, Ingram DK, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. J Neuroimmunol 2010; 219: 25-32.
49. Winocur G, Greenwood CE. Studies of the effects of high fat diets on cognitive function in a rat model. Neurobiol Aging 2005; 26: 46-49.
50. Luo A, Ning P, Lu H,Huang H, Shen Q, Zhang D, et al. Association Between Metformin and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Observational Studies. J Alzheimers Dis 2022; 1-13.
51. Sobesky JL, Barrientos RM, Henning S, Thompson BM, Weber MD, Watkins LR, et al. High-fat diet consumption disrupts memory and primes elevations in hippocampal IL-1β, an effect that can be prevented with dietary reversal or IL-1 receptor antagonism. Brain Behav Immun 2014; 42: 22-32.
52. Lin C-I, Shen C-F, Hsu T-H, Lin S-H. A high-fructose-high-coconut oil diet induces dysregulating expressions of hippocampal leptin and stearoyl-CoA desaturase, and spatial memory deficits in rats. Nutrients 2017; 9: 619.
53. 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. Human Reprod Update 2010; 16: 347-63.
54. Zhang T, Ma S, Lv J, Wang X, Afewerky HK, Li H, et al. The emerging role of exosomes in Alzheimer's disease. Ageing Res Rev 2021; 68: 101321.
55. Lin TM, Chen WS, Sheu JJ, Chen YH, Chen JH, Chang CC. Autoimmune rheumatic diseases increase dementia risk in middle-aged patients: A nationwide cohort study. PloS One 2018; 13: e0186475.

56. Gupta A, Pulliam L. Exosomes as mediators of neuroinflammation. J Neuroinflammation 2014; 11: 1-10.
57. Ozansoy M, Mikati H, Velioglu HA, Yulug B. Exosomes: A missing link between chronic systemic inflammation and Alzheimer's disease? Biomed Pharmacother 2023; 159: 114161.
58. Cooper J, Pastorello Y, Slevin M. A meta-analysis investigating the relationship between inflammation in autoimmune disease, elevated CRP, and the risk of dementia. Front Immunol 2023; 14: 1087571-71.
59. Yurtdas G, Akdevelioğlu Y. A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota. J Am Coll Nutr 2020; 39: 371-82.
60. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. J Neurogastroenterol Motil 2019; 25: 48-60.
61. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang H-L. Gut microbiota and dysbiosis in Alzheimer's disease: implications for pathogenesis and treatment. Mol Neurobiol 2020; 57: 5026-43.
62. Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota regulation of the mammalian gut–brain axis. Adv Appl Microbiol 2015; 91: 1-62.
63. de JR De-Paula V, Forlenza AS, Forlenza OV. Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer's disease. Pharmacol Res 2018; 136: 29-34.
64. Varesi A, Pierella E, Romeo M, Piccini GB, Alfano C, Bjørklund G, et al. The potential role of gut microbiota in Alzheimer's disease: From diagnosis to treatment. Nutrients 2022; 14: 668.
65. Tooley KL. Effects of the human gut microbiota on cognitive performance, brain structure and function: a narrative review. Nutrients 2020; 12: 3009.
66. Stadlbauer V, Engertsberger L, Komarova I, Feldbacher N, Leber B, Pichler G, et al. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: a pilot study. BMC Geriatr 2020; 20: 248.
67. Butterfield DA, Bader Lange ML, Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta 2010; 1801: 924-9.
68. Arimon M, Takeda S, Post KL, Svirsky S, Hyman BT, Berezovska O. Oxidative stress and lipid peroxidation are upstream of amyloid pathology. Neurobiol Dis 2015; 84: 109-19.
69. Butterfield DA, Drake J, Pocernich C, Castegna A. Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid beta-peptide. Trends Mol Med 2001; 7: 548-54.
70. Llanos-González E, Henares-Chavarino ÁA, Pedrero-Prieto CM, García-Carpintero S, Frontiñán-Rubio J, Sancho-Bielsa FJ, et al. Interplay between mitochondrial oxidative disorders and proteostasis in Alzheimer's disease. Front Neurosci 2020; 13: 1444.
71. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. Complement Ther Med 2020; 49: 102294.
72. Misrani A, Tabassum S, Yang L. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci 2021; 13: 617588.
73. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. Steroids 2012; 77: 338-41.
74. Dobielska M, Bartosik NK, Zyzik KA, Kowalczyk E, Karbownik MS. Mechanisms of Cognitive Impairment in Depression. May Probiotics Help? Front Psychiatry 2022; 13: 904426.
75. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Fischer JS, Neuropsychological assessment. 2004: Oxford University Press, USA.
76. Almeida O, Hankey G, Yeap B, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. Transl Psychiatry 2017; 7: e1117-e17.
77. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depression and risk of Alzheimer dementia: a longitudinal analysis to determine predictors of increased risk among older adults with depression. Am J Geriatr Psychiatry 2018; 26: 819-27.
78. Kim H, Yoo J, Han K, Lee D-Y, Fava M, Mischoulon D, et al. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. Alzheimers Res Ther 2022; 14: 1-11.
79. Arango C, Dragioti E, Solmi M, Cortese S, Domschke K, Murray RM, et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. World Psychiatry 2021; 20: 417-36.
80. Amiri M, Nahidi F, Bidhendi-Yarandi R, Khalili D, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. Hum Reprod 2020; 35: 175-86.
81. Beltz AM, Moser JS. Ovarian hormones: a long overlooked but critical contributor to cognitive brain structures and function. Ann N Y Acad Sci 2020; 1464: 156-80.
82. Bronnick MK, Okland I, Graugaard C, Bronnick KK. The effects of hormonal contraceptives on the brain: a systematic review of neuroimaging studies. Front Psychol 2020; 11: 556577.
83. Gurvich C, Nicholls I, Lavale A, Kulkarni J. Oral contraceptives and cognition: a systematic review. Front Neuroendocrinol 2022; 101052.
84. Warren AM, Gurvich C, Worsley R, Kulkarni J. A systematic review of the impact of oral contraceptives on cognition. Contraception 2014; 90: 111-16.
85. Zonderman AB. Predicting Alzheimer's disease in the Baltimore longitudinal study of aging. J Geriatr Psychiatry Neurol 2005; 18: 192-95.
86. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2651-62.
87. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, Espeland MA, Brunner R, Coker LH, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1802-10.
88. Alexiou E, Hatziagelaki E, Pergialiotis V, Chrelias C, Kassanos D, Siristatidis C, et al. Hyperandrogenemia in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and association with body mass index. Horm Mol Biol Clin Investig 2017; 29: 105-11.
89. Farhadi-Azar M, Behboudi-Gandevani S, Rahmati M, Mahboobifard F, Khalili Pouya E, Ramezani Tehrani F, et al. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome, Its Phenotypes and Cardio-Metabolic Features in a Community Sample of Iranian Population: Tehran Lipid and Glucose Study. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 825528.
90. Akishita M. [Role of androgen in the elderly. Dementia and androgen]. Clin Calcium 2013; 23: 1151-5.

91. Burnham VL, Thornton JE. Luteinizing hormone as a key player in the cognitive decline of Alzheimer's disease. Horm Behav 2015; 76: 48-56.
92. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. Reprod Biol Endocrinol 2019; 17: 1-15.
93. Yao PL, Zhuo S, Mei H, Chen XF, Li N, Zhu TF, et al. Androgen alleviates neurotoxicity of β-amyloid peptide (Aβ) by promoting microglial clearance of Aβ and inhibiting microglial inflammatory response to Aβ. CNS Neurosci Ther 2017; 23: 855-65.
94. Franik G, Krysta K, Witkowska A, Dudek A, Krzystanek M, Madej P. The impact of sex hormones and metabolic markers on depressive symptoms and cognitive functioning in PCOS patients. Gynecol Endocrinol 2019; 35: 965-9.

***Review Article***

# Alzheimer and its Underlying Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review

Noroozzadeh M, Amiri M, Ramezani Tehrani F

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mails: fah.tehrani@gmail.com

**Received:** 01/05/2023 **Accepted:** 24/07/2023

**Abstract**

**Alzheimer's disease (AD), a progressive neurodegenerative disease, is the most common type of dementia. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with metabolic and hormonal disorders, obesity, inflammation, gut microbiota dysbiosis, and an elevated risk of mood disorders and depression. Therefore, patients with this syndrome may be exposed to cognitive and memory disorders, followed by AD. The aim of this review was to focus on the cognitive function, memory, and the risk of dementia and AD in women with PCOS and to identify the factors affecting the risk of progression to these complications in women with this syndrome. Reviewing the literature on the relationship between PCOS and the occurrence of cognitive and memory disorders showed that several disorders linked with PCOS and some drugs used to treat these patients could positively or negatively affect the risk of the development of cognitive and memory disorders. While some reports have declared positive effects for androgens and oral contraceptive drugs on cognitive function and memory, others have argued that insulin resistance, obesity, inflammation, oxidative stress, gut microbiota dysbiosis, and depression may negatively affect cognitive and memory function in women with PCOS, predisposing them to AD. More studies are needed to estimate the risk of cognitive disorders, memory deficits, and AD in women with PCOS and to identify the factors involved in the development of these disorders. The early identification of PCOS patients at risk of developing these cognitive disorders can help prevent the progression of these conditions and appropriately treat them.**

**Keywords**: Polycystic ovary syndrome, Cognition, Memory, Alzheimer's disease, Dementia