



الله أكبر
الحمد لله رب العالمين
والصلاة والسلام على سيدنا محمد وآله
الطيبين الطاهرين
اللهم صل على محمد وآل محمد
صلواتك عليهم في كل وقت
ومكان آمين

۹۷۴۲۱



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمان قزوین
دانشکده پزشکی شهید بابایی
مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی عمومی

موضوع:

بررسی رابطه دیس لیپیدمی با سندرم
تخمندان پلی کیستیک

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر امیر ضیائی

نگارش:

ندا ناصری

۱۳۸۷ / ۲ / ۲

سال تحصیلی: ۸۷-۱۳۸۶

شماره پایان نامه: ۷۴۳

۹۷۴۳۱

تقدیم بہ ہمسر مہربانم

دکتر علی باسنے

بہ واسطہ تمہ قصورات و اوقاتی کہ برایش بود و درینج کردم

تقدیم به:

پدر بزرگوار و مادر پر مهرم

که لحظه لحظه زندگی خود را در ایون فداکاریها و از خودگذشتگیهای آسمانی با شتم

تقدیم به:

دردانه عزیزم

که تنها یار و دوست عزیزم در زندگی ام می باشد

بشکر از زحمات استاد ارجمند

جناب آقای دکتر ضیاء

چکیده

مقدمه: *PCO* علتی مهم برای نازایی در زنان به شمار می آید. این سندرم شامل مجموعه‌ای از علائم مثل نامنظمی در عادات ماهانه و علائم ناشی از افزایش اندروژن می‌باشد. ارتباط این سندرم با اختلالات متابولیک متعددی شناسایی شده است که شناسایی به موقع و اقدام صحیح و به هنگام آنها می‌تواند در پیش آگهی و سلامت مبتلایان، نقش مهمی داشته باشد. در این مطالعه همراهی این سندرم با دیس لیپیدمی که دارای عوارض مهم و بخصوص آتراسکلروز و عوارض قلبی-عروقی ناشی از آن است مورد بررسی قرار گرفته است.

هدف: بررسی ارتباط بین سندرم تخمدان پلی کیستیک با هیپرلیپیدمی شامل هیپرکلسترلمی، هیپرتری گلیسیریدمی، *LDL* بالا و *HDL* پایین.

روش کار: در این مطالعه از زنان مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی بیمارستان بوعلی و مطب پزشکان طبق آمار بدست آمده از مطالعات قبلی تعداد ۳۵ زن مبتلا به *PCD* و ۳۵ زن بدون این بیماری وارد طرح شدند و ابتدا پرسشنامه مشخصات دموگرافیک و آنترویومتریک نمونه‌ها تکمیل و سپس برای انجام آزمایشات بیوشیمیایی به آزمایشگاه معرفی شدند. اطلاعات پس از جمع آوری، جمع‌بندی و تجزیه و تحلیل شده و گزارش نهایی ارائه گردید.

یافته‌ها: پس از انجام مراحل مطالعه و بررسی آماری مشخص گردید بین سندرم *PCO* و هیپرلیپیدمی به شرح زیر ارتباط وجود دارد. سندرم *PCO* با هیپرتری گلیسیریدمی، هیپرکلسترلمی و افزایش *LDL* دارای ارتباط معنی دار می‌باشد. حال آن که این ارتباط با کاهش *HDL* از لحاظ آماری به اثبات نرسید.

نتیجه گیری: پس از انجام مراحل مختلف مطالعه و به اثبات رسیدن ارتباط بین سندرم *PCO* و هیپرلیپیدمی بطور کامل و هیپرکلسترلمی، هیپرتری گلیسریدمی و افزایش *LDL* بطور خاص به نظر می رسد با توجه به عوارض مهم هیپرلیپیدمی بخصوص عوارض قلبی-عروقی آن بهتر است مبتلایان به این سندرم از لحاظ لیپیدهای سرم مورد بررسی قرار گیرند و در صورت بروز دیس لیپیدمی در آنها با توجه به شیوع چاقی در مبتلایان به *PCO*، درباره اهمیت تغییر شیوه زندگی، رژیم غذایی و ورزش با بیماران صحبت شده و در صورت لزوم درمان دارویی، برای آنان بسته به شرایط تجویز شود.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، هیپرلیپیدمی

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

۳	بیان مسئله
۱۶	اهداف
۱۶	فرضیات

فصل دوم: بررسی متون

۱۷	بررسی متون
----	------------

فصل سوم: مواد و روش کار

۱۹	متغیرها و مبنای سنجش
۳۳	نوع و جامعه مورد مطالعه
۱۹	روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

فصل چهارم: یافته‌ها و نتایج

۲۰	یافته‌ها و نتایج
۲۱	جداول
۲۲	نمودارها

فصل پنجم: بحث و نتیجه‌گیری

۲۶	بحث و نتیجه‌گیری
۲۸	پیشنهادات

۲۹	منابع
----	-------

۳۱	ضمائم «پرسشنامه»
----	------------------

فصل اول

مقدمه و بیان مسأله

بیان مسئله

امروزه از مهم ترین علل مرگ و میر افراد بالغ، بیماری های قلبی عروقی می باشد که شناخت و رفع به موقع عوامل مستعد کننده آن در بهبود کیفیت زندگی و افزایش میزان بقاء، نقش مهمی را ایفا می کند. از مهم ترین علل مستعد کننده بیماری های قلبی - عروقی، دیس لیپیدمی می باشد.

مطالعات مختلفی درباره ارتباط بین سندرم تخمدان پلی کیستیک و اختلالات متابولیک بطور کل و هیپرلیپیدمی بطور خاص انجام شده است که این ارتباط را به صورت همراهی با هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسیریدمی، *LDL* بالا و *HDL* پایین نشان داده است. ما نیز در این مطالعه سعی نمودیم این ارتباط را بین بیماران مراجعه کننده به مراکز خصوصی و درمانگاه های فوق تخصصی شهر قزوین بررسی نماییم که بتوانیم همراهی این موارد را در بین بیماران مربوط به منطقه بومی خود به اثبات برسانیم.

سندرم تخمدان پلی کیستیک مجموعه ای از اختلالات عادات ماهانه به همراه هیپرآندروژنیسم و تظاهرات مختلف آن می باشد که با اختلالات متابولیک متعدد مثل *DM*، سندرم متابولیک و هیپرلیپیدمی و ... همراهی دارد.

هیپرلیپیدمی شامل مجموعه ای از اختلالات آنزیمی است که نهایتاً منجر به بهم خوردن تعادل چربی های سرم می شود و سبب می شود مقادیر آنها به حدی برسد که سبب بروز عوارض مختلف برای بدن بخصوص عوارض قلبی عروقی مختلف ناشی از آترواسکلروز گردد.

اهمیت این امر در صورت اثبات، غربالگری زودرس بیماران مبتلا به *PCO* درباره اختلالات هیپرلیپیدمی و اقدام صحیح و به موقع جهت درمان این اختلالات بصورت رژیم غذایی و اصلاح شیوه زندگی و در صورت نیاز درمان دارویی جهت پیشگیری از عوارض مربوطه، بخصوص عوارض قلبی-عروقی می باشد.

در این قسمت به توضیح سندرم تخمدان پلی کیستیک و دیس لیپیدمی پرداخته می شود.

سندرم تخمدان پلی کیستیک (*Poly Cystic Ovarian Syndrome (PCO)*)

سندرم تخمدان پلی کیستیک یا به اختصار *PCO* شایع ترین علت نازایی در زنان می باشد. اولین بار این سندرم در سال ۱۹۳۵ شرح داده شد و ارتباط آن با هیپرسوتیسم و چاقی مورد توجه قرار گرفت. بعدها مشخص گردید گروهی از زنان مبتلا به این سندرم با شکایت از علائمی مثل هیپرسوتیسم، آکنه و پوست چرب مراجعه می کنند. از لحاظ اتیولوژی اگرچه هنوز علت دقیق آن در پرده ابهام می باشد، به نظر می رسد مجموعه ای از استعداد ژنتیک به همراه عوامل محیطی مثل چاقی و *BMI* بالا و شیوه زندگی در ایجاد این بیماری نقش داشته باشد^(۱). امروزه مشخص شده است که سندرم *PCO* بیانگر طیفی از علائم می باشد که در ابتدا به صورت موارد زیر تظاهر پیدا می کند: (شکل های ۱ و ۲)

۱- هیپراندرژیسم (علائمی مانند هیپرسوتیسم، آکنه شدید، یا یا بدون آلپوشی)

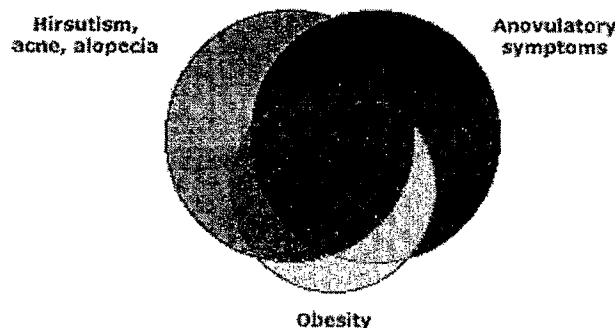
۲- عادات ماهانه نامنظم (مثل الیگومنوره یا آمنوره یا خونریزی غیرطبیعی)

۳- تخمدان های پلی کیستیک

۴- چاقی مرکزی (*Central Adiposity*)

به علت تغییرپذیری زیاد علائم و از آنجا که اکثر بیماران در ابتدا با کلیه علائم فوق تظاهر پیدا نمی کنند، تشخیص این سندرم گاهی با دشواری روبرو می شود. برای مثال برخی از بیماران با شواهد هیپراندرژیسم بدون شواهد عدم تخمک گذاری یا اختلال عملکرد تخمدان مراجعه می نمایند.

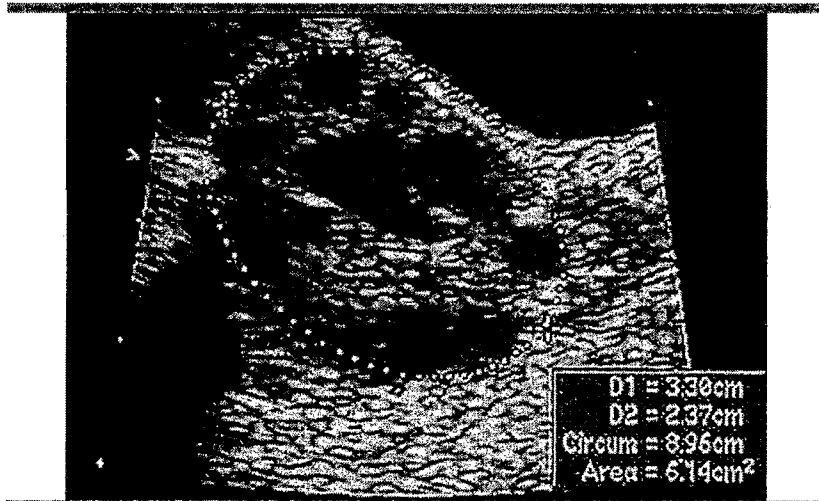
Manifestations of polycystic ovary syndrome in approximate proportion to their relative incidence and coincidence



Cutaneous symptoms include hirsutism, acne or acanthosis nigricans. Anovulatory symptoms include amenorrhea, oligomenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, and infertility. *Reproduced with permission from: Rosenfield, RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997; 11:307. Copyright © 1997 Elsevier Science.*

شکل ۱: تظاهرات تخمدان پلی کیستیک با توجه به بروز نسبی و بروز همزمان

Ultrasonographic appearance of a polycystic ovary in a 15-year-old with PCOS



Note that in the maximal diameter the ovary is enlarged due to excessive central stroma. In addition, it is polycystic, containing over 10 follicles that are approximately 3 to 8 mm in diameter.
Courtesy of Robert L. Rosenfield, MD.

شکل ۲: تظاهرات سونوگرافیک PCOs در یک دختر ۱۵ ساله

تاکنون ۲ مجموعه معیارهای تشخیصی در سال‌های ۱۹۹۰ و ۲۰۰۳ برای تشخیص PCO ارائه

شده است. با این حال علی‌رغم ارائه این معیارهای تشخیصی همچنان تشخیص PCO گاهی با

مشکل مواجه می‌باشد.

Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome

National Institute of Health criteria (1990)
Menstrual irregularity due to anovulation or oligo-ovulation
Evidence of clinical or biochemical hyperandrogenism
Clinical: hirsutism, acne, or male pattern balding
Biochemical: high serum androgen concentrations
Exclusion of other causes of hyperandrogenism and menstrual irregularity, such as congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, and hyperprolactinemia
Rotterdam criteria by the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine (2003)
Two out of three following findings are required for diagnosis:
Menstrual irregularity due to anovulation or oligo-ovulation
Evidence of clinical or biochemical hyperandrogenism
Clinical: hirsutism, acne, or male pattern balding
Biochemical: high serum androgen concentrations
Polycystic ovaries (by ultrasound)

شکل ۳: معیارهای تشخیصی برای تخمدان پلی کیستیک

بیماری زایی:

به نظر می رسد افزایش آندروژن داخل تخمدانها مسؤول هر دو مشکل عدم تخمک گذاری و ایجاد کیست های متعدد تخمدان باشد. این که این سندرم ابتدا یک بیماری هیپوفیزی است که ناشی از اختلال ترشح گونادوتروپین ها می باشد یا اختلال استروئیدوزن در تخمدان و یا آدرنال می باشد همچنان مورد شک است. به علاوه شواهدی موجود می باشد که سندرم PCO را تا حدی ناشی از اختلال متابولیک به علت مقاومت به انسولین به شمار می آورد.

تظاهرات بالینی:

همچنان که گفته شد بهتر است به علت اتیولوژی‌های متعدد و نیز تظاهرات مختلف PCO به عنوان یک سندرم در نظر گرفته شود. صورت‌های اصلی این سندرم شامل عدم تخمک‌گذاری و هیپراندرانیسم می‌باشند. زنان مبتلا به سندرم PCO ممکن است دچار اختلالات محور هیپوتالاسمی هیپوفیز، تخمدان‌های پر از کیست در سونوگرافی، نازایی به علت اولیگوادولاسیون، چاقی، مقاومت به انسولین و عوارض متابولیک مختلف باشند^(۲). از نقطه نظر متابولیک سندرم PCO با اختلالات مختلفی همراهی دارد که بطور خلاصه مورد بحث قرار خواهد گرفت.

۱- چاقی و مقاومت به انسولین:

در بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که حداقل نیمی از مبتلایان به سندرم PCO را افراد چاق تشکیل می‌دهند، از سوی دیگر اغلب مبتلایان به PCO، مستقل از چاق بودن دچار مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی می‌باشند. به علاوه شیوع سندرم متابولیک در مبتلایان به PCO نیز افزایش دارد^(۳).

۲- دیابت نوع ۲:

علاوه بر اختلال عادات ماهانه و هیپراندرانیسم که مشخصه سندرم PCO می‌باشد، مبتلایان به این سندرم بخصوص در صورت ابتلای یکی از اعضای درجه اول خانواده در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند. بطور مثال در مطالعه‌ای از بین ۱۲۲ زن چاق مبتلا به PCO، ۴۵ درصد دارای دیابت نوع ۲ بودند و شیوع دیابت نوع ۲ در خویشان درجه ۱ مبتلایان به دیابت نسبت به

غیرمبتلیان ۲/۶ برابر بود. ابتلا به دیابت را می توان به اختلال ترشح انسولین و مقاومت به انسولین نسبت داد^(۳).

۳- دیس لیپیدمی:

درباره این اختلال متابولیک که مورد بحث مطالعه ما می باشد، مطالعات مختلف اطلاعاتی گوناگونی را نشان می دهد. برخی مطالعات وجود *HDL* پایین و *TG* بالا را مشابه آنچه در مقاومت به انسولین مشاهده می شود، بیان نموده اند. در برخی دیگر *LDL* بالا گزارش شده است^(۴و۵). در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین سندرم *PCO* و دیس لیپیدمی پرداخته ایم که نتایج آن در ادامه بیان خواهد شد.

۴- سندرم متابولیک:

در جدیدترین مطالعه انجام شده شیوع سندرم متابولیک در زنان طبعی بین ۲۰-۳۹ ساله حدود ۱۸-۱۹ درصد بوده است. حال این که این رقم در مورد زنان مبتلا به *PCO* در مطالعات مختلف بین ۳۳ تا ۴۳ درصد^(۷) گزارش شده است.

۵- خطر بیماری کرونر قلب:

وجود چاقی، مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز یا دیابت نوع ۲ و دیس لیپیدمی ممکن است بیمار مبتلا به *PCO* را به بیماری های کرونر قلب (*CHO*) مستعد سازد^(۸).

دیس لیپیدمی *Dyslipidemia*

دیس لیپیدمی عبارت است از مقادیر غیرطبیعی لیپیدهای سرم که در منابع مختلف تعاریف مختلفی برای آن ذکر شده است. یکی از تعاریف قابل قبول برای دیس لیپیدمی عبارتست از مقادیر بالاتر از صدک ۹۰ برای کلسترول، *LDL* و *TG* و مقادیر کمتر از صدک ۱۰ برای *HDL* نسبت به جمعیت عادی. حال درباره عوارض دیس لیپیدمی و مقادیر غیرطبیعی هر یک از لیپیدهای سرمی، بطور خلاصه مطالبی ارائه می گردد.

Adult treatment panel III classification of LDL, total, and HDL cholesterol

LDL cholesterol, mg/dL (mmol/L)	
<100 (2.58)	Optimal
100 to 129 (2.58 to 3.33)	Near or above optimal
130 to 159 (3.36 to 4.11)	Borderline high
160 to 189 (4.13 to 4.88)	High
≥190 (4.91)	Very high
Total cholesterol, mg/dL (mmol/L)	
<200 (5.17)	Desirable
200 to 239 (5.17 to 6.18)	Borderline High
≥240 (6.20)	High
HDL cholesterol, mg/dL (mmol/L)	
<40 (1.03)	Low
≥60 (1.55)	High

Adapted from Adult Treatment Panel III at <http://www.nhlbi.nih.gov/>.

شکل ۴

درباره اهمیت دیس لیپیدمی و لزوم بررسی آن در برخی از افراد خاص، دلایل زیر مدنظر

می باشد:

- هیپرکلسترولمی و بیماری‌های کرونری قلب در جوامع امروزی شیوع زیادی دارد.
 - ارتباط مستقیمی بین مقادیر کلی کلسترول و نیز *LDL* با بیماری‌های قلبی عروقی وجود دارد.
 - کاهش مقادیر *HDL* در افراد دارای خطر متوسط تا بالا سبب خطر عوارض قلبی عروقی می‌شود.
 - اختلالات لیپیدهای چربی غیر از *LDL* نیز در مراحل اولیه *CHD* شایع است.
- مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباطی پایدار بین هیپرکلسترلمی (مقدار کلسترول) و خطر بیماری‌های کرونری را نشان داده است.
- این امر حتی در مورد مردان زیر ۴۰ سال هم صدق می‌کند. مقدار کلی کلسترول برای غربالگری افراد بزرگسال بکار رفته است ولی مطالعات جدیدتر بر اندازه‌گیری اجزاء کلسترول شامل *LDL* و *HDL* تأکید دارند^(۹).
- Low Density Lipoprotein (LDL)***: غلظت‌های بالای *LDL* عامل خطر بسیار مهمی برای آترواسکلروز به شمار می‌رود. نوع اکسید شده *LDL* با مکانیسم‌های مختلف سبب ایجاد آترواسکلروز می‌شود.

Role of oxidized LDL in atherosclerosis

Endothelial damage
Alteration in vascular tone
Monocyte/macrophage recruitment
Increased uptake of LDL by macrophages, with foam cell formation
Induction of growth factors
Increased platelet aggregation
Formation of autoantibodies to oxidized LDL

شکل ۵: نقش *LDL* اکسیده شده در آترواسکلروزیس

مقادیر بالای *LDL* در مطالعات مختلف با افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی همراه بوده است.

High Density Lipoprotein (HDL): مقادیر پایین *HDL*، عامل خطرزای مهم

دیگری برای آترواسکلروز به شمار می‌رود. براساس مطالعه فرامینگهام (مطالعه ۱۹ از منبع ۴) خطر *MI* به ازای کاهش هر ۵ میلی گرم به دسی لیتر از مقدار میانه مطلوب برای زنان و مردان، ۲۵٪ افزایش می‌یابد. برعکس مقدار *HDL* بیش از ۶۰ میلی گرم بر دسی لیتر دارای نقش محافظتی برای قلب می‌باشد^(۱۰).

نسبت کلسترول تام به *HDL* (*Total Cholesterol to MDL ratio*):

براساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد نسبت کلسترول تام (یا *LDL*) به *HDL* سرم دارای ارزش پیش‌بینی کننده بیشتری نسبت به کلسترول تام یا *LDL* به تنهایی برای *CHD* دارا می‌باشد.