

مقایسه دریافت غذایی ویتامین "د"، در بین زیرگروه‌های سندرم تخمدان پلی کیستیک و بررسی ارتباط آن با سطوح مؤلفه‌های آندروژنی سرم

نرگس زعیب‌زاده: کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. n.zaimzadeh@modares.ac.ir
 سعیده ضیایی: متخصص زنان، زایمان و نازایی، استاد، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. ziaei_sa@modraes.ac.ir
 ندا محمدزاده: کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. neda.mohamadzadeh@modares.ac.ir
 حمیدرضا علیزاده اطاقور: متخصص جراحی عمومی، دانشیار گروه جراحی، مرکز تحقیقات سوانح و مصدومیت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. drhralizade@yahoo.com
 *آزاده متقی: دکترای تخصصی تغذیه، استادیار، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های قلب و عروق، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. mottaghi.azadeh@gmail.com (*نویسنده مسئول)

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۶

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک از شایع‌ترین اختلالات آندوکراین در زنان سنین باروری می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطوح دریافت غذایی "ویتامین-د" و بررسی ارتباط آن با مؤلفه‌های آندروژنی سرم در زیرگروه‌های PCOS انجام شد.
روش کار: در مطالعه حاضر که از نوع مقایسه‌ای پنج‌گروهی بود، ۱۸۲ شرکت‌کننده با روش نمونه‌گیری دردسترس وارد مطالعه شدند: گروه A (۴۱ نفر)، گروه B (۳۳ نفر)، گروه C (۴۰ نفر) و گروه D (۳۷ نفر) و گروه شاهد (۳۱ نفر). بررسی دریافت روزانه ویتامین-د با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک ۱۶۸ آیتمی انجام گرفت. مؤلفه‌های آندروژنی مورد بررسی شامل اندکس آندروژن آزاد (FAI)، تستوستروم تام (TT) و گلوبولین باند شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) بودند. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS22 و آزمونهای کروسکال‌والیس (KW)، پست‌هاک من‌ویتنی (MW) و اسپیرمن انجام گرفت.

یافته‌ها: دریافت ویتامین-د در تمامی زیرگروه‌های PCOS نسبت به افراد شاهد بطور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/005$; MW). بین زیرگروه‌های PCOS با یکدیگر، اختلاف معناداری در دریافت ویتامین-د دیده شد ($p < 0/005$; MW). در تمام زیرگروه‌های PCOS بین دریافت ویتامین-د با سطح سرمی FAI و TT ارتباط منفی و در زیرگروه C با SHBG ارتباط مثبت معنادار دیده شد ($p < 0/05$; اسپیرمن).
نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج پژوهش حاضر، پیشنهاد می‌شود که با تغییر در شیوه تغذیه بیماران PCOS و افزایش مصرف این ویتامین در رژیم غذایی تا حد زیادی از شدت این بیماری کاسته شود و گام بزرگی در جهت بهبود وضعیت این بیماران برداشته شود.

کلیدواژه‌ها: فنوتایپ، PCOS، آندروژن و ویتامین-د

مقدمه

در این اختلال مشاهده می‌شود. در واقع PCOS به دلیل شیوع بالا و پیامدهای احتمالی تولید مثلی، متابولیک و قلبی-عروقی، بسیار حائز اهمیت و نیازمند بررسی می‌باشد (۱). شیوع PCOS در ایران در سال ۲۰۱۱ بر اساس معیار روتردام ۱۴/۶ درصد برآورد گردیده است (۲). در حال حاضر شناخته شده‌ترین علت پایه‌ای برای این بیماری، مقاومت به انسولین گزارش شده است (۱). همچنین شواهد حاکی از آن است که در پاتوفیزیولوژی تخمدان پلی کیستیک، یک زمینه التهابی خفیف و استرس اکسیداتیو نیز وجود دارد

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS: Polycystic Ovarian Syndrome) شایع‌ترین اختلالات آندوکراین در زنان سنین باروری می‌باشد که ۱۰-۵ درصد زنان سراسر دنیا را گرفتار می‌سازد (۱). علاوه بر سیکل‌های قاعدگی نامنظم، عدم تخمک‌گذاری مزمن و هایپراندروژنیسم، تظاهرات متابولیکی فراوانی از قبیل چاقی، هایپرلیپیدمی، هایپرانسولینمی، مقاومت به انسولین، دیس‌گلیسمی، و نیز افزایش ریسک بیماری‌های قلبی و احتمالاً کانسر آندومتر

ویتامین را در افراد PCOS ارزیابی نماییم. مضاف بر اینکه تا کنون مطالعه ای که میزان دریافت غذایی ویتامین د را بطور جداگانه در زیرگروه های PCOS بررسی کند انجام نشده است. بر طبق جستجوی بعمل آمده تا کنون در هیچ کجا مطالعه ای که ارتباط دریافت غذایی ویتامین د را با سطوح مؤلفه های آندروژنی سرم در افراد PCOS ارزیابی نماید انجام نگردیده است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه دریافت غذایی ویتامین "د"، در بین زیرگروه های سندرم تخمدان پلی کیستیک و بررسی ارتباط آن با سطوح مؤلفه های آندروژنی سرم در این بیماران ترتیب داده شده است.

روش کار

مطالعه حاضر که یک مطالعه از نوع مقایسه ای پنج گروهی (چهار گروه فنوتایپهای PCOS و یک گروه شاهد (فاقد PCOS)) بود، با اخذ تایید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بر روی ۱۸۲ شرکت کننده انجام گرفت. به این صورت که پیش از آغاز مطالعه، حجم نمونه بر مبنای حداقل همبستگی ۰/۵۰ بین مؤلفه های تغذیه ای و سطوح آندروژن سرمی بدست آمده از مطالعه پایلوت اولیه و با اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، با احتساب ۲۰٪ ریزش، در هر فنوتایپ و نیز در گروه شاهد حداقل ۳۱ نفر برآورد شد. روش نمونه گیری در این مطالعه در دسترس بود. به این ترتیب که افراد مورد مطالعه از بین مراجعین به بخش زنان یا غدد بیمارستان ها و مطب خصوصی منتخب، در صورتی که واجد شرایط ورود به مطالعه ما بودند، پس از پر کردن رضایت نامه آگاهانه انتخاب می شدند. معیارهای ورود به این پژوهش عبارت بودند از: نژاد ایرانی، سن ۴۰-۱۸ سال، عدم وجود بیماری های مزمن متابولیک و غیرمتابولیک مؤثر در رژیم غذایی از قبیل دیابت شیرین، کم کاری و پر کاری تیروئید، چربی خون و ...، عدم مصرف هرگونه داروی تاثیرگذار بر اشتها و رژیم غذایی، عدم رعایت رژیم غذایی خاص بنا بر هر دلیلی، عدم حاملگی. گروه مورد از بین زنان ۱۸ تا ۴۰ ساله مبتلا به سندرم

(۳، ۴). تغذیه بعنوان یکی از مؤلفه های اساسی سبک زندگی است که بر مقاومت به انسولین و به تبع آن PCOS، مؤثر شناخته شده است (۵). متأسفانه در جوامع صنعتی، پیشرفته و در حال رشد امروزی، عدم توجه کافی به کیفیت تغذیه به وفور دیده می شود. این موضوع، در بیماران مبتلا به PCOS اهمیت دوچندانی پیدا می کند. یکی از مؤلفه های غذایی که به نظر می رسد به بیماری PCOS مرتبط باشد "ویتامین د" است. در واقع نتایج برخی از مطالعات حاکی از وجود ارتباط سطوح سرمی این ویتامین با چندین فاکتور خطر متابولیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشند (۶، ۷). برخی محققان پیشنهاد می کنند که ویتامین د ممکن است نقشی در پاتوژنز PCOS بازی کند (۸، ۹). نقش اصلی ویتامین د در بدن، در هوموستاز کلسیم و فسفر و متابولیسم استخوانهاست، لیکن حضور گیرنده های این ویتامین بر روی دیگر سلولهای بدن، از جمله آندومتر و تخمدان می تواند شاهدهی بر نقش آفرینی این ریز مغذی ویتامینی در مکانیسم های تولیدمثلی باشد (۱۰). همچنین در بیماران PCOS شواهدی از متابولیسم نامناسب فسفر و کلسیم دیده شده است و سطوح افزایش یافته فسفر و هورمون پاراتورمون (PTH) و کاهش ویتامین د با چاقی مرتبط دانسته شده است (۱۱). نتایج برخی مطالعات عکس این قضیه را نشان می دهند و مدرکی دال بر کمبود ویتامین د در خون بیماران PCOS نسبت به جمعیت سالم مشهود نبوده است (۱۲، ۱۳). اخیراً مشاهده شده است کمبود ویتامین د با کاهش پروتئین متصل شونده به هورمونهای جنسی (SHBG:Sex Hormone Binding Globulin) و افزایش تستوسترون تام (TT: Total Testosterone) در مردان و زنان ارتباط دارد (۱۴). بر طبق نتایج حاصل از مطالعات انجام شده، آندروژن سرم در بین چهار زیرگروه مختلف PCOS، متفاوت دیده شده است (۱۵، ۱۶). بر اساس تناقضات موجود در نتایج مطالعات گوناگون مبنی بر کمبود یا عدم کمبود ویتامین د در افراد PCOS نسبت به افراد سالم، بر آن شدیم تا سطح دریافت غذایی این

هزار تومان به ازای هر نفر در ماه). ارزیابی فعالیت بدنی، توسط محقق، از طریق پرسش از واحدهای پژوهش، در مورد انجام یا عدم انجام، مدت زمان و تعداد دفعات ورزش انجام می‌گرفت. بدین ترتیب که فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ آنها، در سه سطح تعیین می‌گردید: سطح اول: در حد فعالیت‌های عادی روزانه و بدون برنامه ورزشی. سطح دوم: فعالیت بدنی متوسط (۱ تا ۲ بار فعالیت ورزشی در هفته، هربار به مدت حداقل ۲۰ دقیقه). سطح سوم: فعالیت بدنی زیاد (۳ یا بیش از ۳ بار فعالیت ورزشی در هفته، هربار به مدت حداقل ۲۰ دقیقه) (۱۷). برای تمامی نمونه‌ها پرسشنامه بسامد خوراکی (Food frequency questionnaire: FFQ) ۱۶۸ آیتمی که روایی و پایایی آن تأیید شده است، تکمیل گردید (۱۸-۲۰). این پرسشنامه به منظور دست‌یابی به رژیم معمول غذایی فرد طی یک سال گذشته تکمیل گردید. با استفاده از اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه FFQ مقدار دریافت ویتامین د برای هر فرد تعیین شد. ارزیابی‌های آنتروپومتریک (قد، وزن، نمایه توده بدنی یا BMI)، سونوگرافی از تخمدان‌ها، ارزیابی هیرسوتیسم بعنوان نماد هایپرآندروژنیسم بالینی، آزمایشات هورمونی به منظور تعیین میزان آندروژن‌های سرم و پرسش درباره نظم قاعدگی انجام شد.

ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی: نمره Ferriman-gallwey ۸ و بیشتر، به عنوان هیرسوتیسم (هایپرآندروژنیسم بالینی) تعریف شد (۲۱). هایپرآندروژنیسم بصورت TT بیشتر از ۰/۶۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و یا نمایه آندروژن آزاد (FAI) بیشتر از ۵/۳۶ درصد تعریف شد (۲۲). هیچکدام از شرکت‌کنندگان، نباید به مدت سه ماه قبل از شروع مطالعه، دارویی که با سطوح هورمون‌نشان تداخل داشته باشد دریافت کنند. روش انجام ارزیابی آزمایشگاهی TT و SHBG، به روش الکتروکمی لومینسانس و با استفاده از کیت شرکت Roche آلمان توسط دستگاه کوباس E411 اندازه‌گیری شدند. FAI از تقسیم TT (nmol/lit) بر میزان SHBG (nmol/lit) ضرب در ۱۰۰ به دست آمد (۲۱). حجم تخمدانی بیشتر از ۱۰

تخمدان پلی کیستیک، و گروه شاهد از بین زنان همان محدوده سنی که فاقد هریک از معیارهای تشخیصی PCOS بودند، و به علل دیگر به درمانگاه زنان مراجعه کرده بودند انتخاب می‌شدند و بصورت زنان غیر هیرسوت (بدون ازدیاد موهای زائد) با سیکلهای تخمک‌گذاری ثابت و منظم تعریف می‌شدند و با گروه مورد از نظر سن، BMI، وضعیت تحصیلی، اقتصادی و وضعیت فعالیت بدنی (ورزش) همسان‌سازی می‌شدند. در این مطالعه رده بندی فنوتایپی بیماران PCOS با استفاده از معیار تشخیصی روتردام (بعد از رد سایر اختلالات افزایش‌دهنده آندروژن) در صورت حضور دو مورد از سه مورد:

H- (هایپرآندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم) و/یا بیوشیمیایی بصورت سطوح افزایش‌یافته TT سرم و/یا اندکس آندروژن آزاد (FAI: Free Androgen Index)

O- (آبنورمالیتی‌های چرخه قاعدگی (آمنوره یا الیگومنوره))

P- (شواهد سونوگرافیک از مورفولوژی PCOS در تخمدان‌ها) بصورت زیر تعریف شد (۱).

فنوتایپ A : H+O+P

فنوتایپ B : H+P

فنوتایپ C : O+P

فنوتایپ D : H+O

در نهایت ۴۱ نفر در گروه A، ۳۳ نفر در گروه B، ۴۰ نفر در گروه C و ۳۷ نفر در گروه D و ۳۱ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. محاسبه وضعیت اقتصادی واحدهای پژوهش، بر مبنای مجموع درآمد ماهانه همه اعضای خانوار حاصل از شغل اصلی و شغل دوم، با لحاظ تملک یا عدم تملک واحد مسکونی شخصی و با کسر مبالغ وام، اقساط و اجاره در صورت عدم تملک واحد مسکونی، برآورد می‌گردید. مبلغ بدست آمده، به تعداد اعضای خانوار تقسیم می‌گشت.

در نهایت، طبقه‌بندی سطح تمکن مالی، در این پژوهش، به قرار زیر بود: سطح یک (ضعیف: کمتر از ۳۰۰ هزار تومان به ازای هر نفر در ماه)، سطح دو (متوسط: از ۳۰۰ تا ۵۰۰ هزار تومان به ازای هر نفر در ماه) و سطح سه (خوب: بیشتر از ۵۰۰

مؤلفه‌های آندروژنیک، از ضریب همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن استفاده شد.

یافته‌ها

بر طبق نتایج درج شده در جدول شماره ۱ بین چهار زیرگروه مورد و گروه شاهد اختلاف معناداری از نظر ســن (KW; $p=0/099$), BMI (One-way ANOVA; $p=0/990$), سطح تحصیلات (χ^2 ; $p=0/309$) و سطح اقتصادی (χ^2 ; $p=0/275$) و فعالیت فیزیکی (χ^2 ; $p=0/925$) وجود نداشت. بر طبق نتایج درج شده در جدول شماره ۲، بعد از پست هاک انجام شده، نتایج مقایسه دو به دو گروه‌ها با هم به قرار زیر بود: بررسی ویتامین D دریافتی رژیم غذایی، وجود اختلاف معناداری را بین تمامی زیرگروه‌های PCOS با گروه شاهد نشان داد (MW ; $p<0/001$). دریافت ویتامین D در تمامی زیرگروه‌های PCOS نسبت به افراد شاهد بطور معنی‌داری کمتر بود. بین زیرگروه‌های PCOS با یکدیگر نیز اختلاف معناداری در میزان دریافت ویتامین D دیده شد. به این ترتیب که بین زیرگروه A با زیرگروه B و C به ترتیب با (MW ; $p=0/001$) و (MW ; $p<0/001$) اختلاف

سانتی‌متر مکعب در حداقل یک تخمدان و یا مشاهده بیش از ۵ تا ۸ فولیکول ریز متعدد، از نظر نمای PCO مثبت در نظر گرفته می‌شد. سیکل قاعدگی بیشتر از ۳۵ روز (الیگومنوره) و یا بیشتر از ۳ ماه (آمنوره)، از نظر اختلال تخمک گذاری مثبت در نظر گرفته می‌شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل آماری شد. بمنظور همسان‌سازی بین گروه‌ها از تست‌های Kruskal Wallis (KW), One-way ANOVA و Chi Square (χ^2) استفاده شد. از تست Kruskal Wallis (KW) همچنین در مقایسه میزان مصرف ویتامین D بین گروه‌ها استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ برای نتایج این آزمون‌ها، معنی‌دار در نظر گرفته شد. متعاقب معنی‌دار شدن آزمون Kruskal Wallis، از Mann-Whitney post-hoc (MW)، برای بررسی دو به دو بین زیرگروه‌ها و گروه شاهد جهت بررسی اختلاف معنادار بین دو گروه استفاده گردید. P معنادار برای Mann-Whitney post hoc، بر طبق قضیه تصحیح بن فرونی ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. به منظور بررسی میزان همبستگی بین مؤلفه تغذیه‌ای ویتامین D و

جدول ۱- مقایسه مؤلفه‌های دموگرافیک بین گروه‌ها در آغاز مطالعه

مؤلفه دموگرافیک	H + P + O (A) n = 41	H + P (B) n = 33	O + P (C) n = 40	H + O (D) n = 37	شاهد n = 31	مقدار احتمال
سن (سال)، Median (IQR)	۲۸(۷/۵)	۲۷(۶/۵)	۲۶(۹)	۲۸(۹)	۲۹(۸)	*.۰/۰۹۹
نمایه توده بدنی (Kg/m ²) Mean ± SD	۲۵/۴ ± ۵/۲	۲۵/۳ ± ۵/۳	۲۵ ± ۴/۲	۲۵ ± ۳/۹	۲۴/۹ ± ۴/۸	**۰/۹۹۰
فعالیت فیزیکی (ورزش)، N (%)						
ندارد	۲۳(۵۶/۱)	۲۰(۶۰/۶)	۲۵(۶۲/۵)	۲۵(۶۷/۶)	۲۰(۶۴/۵)	\$ ۰/۹۲۵
۱-۲ بار در هفته	۶(۱۴/۶)	۶(۱۸/۲)	۷(۱۷/۵)	۵(۱۳/۵)	۵(۱۶/۱)	
۳ بار در هفته □	۱۲(۲۹/۳)	۷(۲۱/۲)	۸(۲۰)	۷(۱۸/۹)	۶(۱۹/۴)	
سطح تحصیلات، N (%)						
زیر دیپلم	۴(۹/۸)	۳(۹/۱)	۴(۱۰)	۲(۵/۴)	۲(۶/۵)	\$ ۰/۳۰۹
دیپلم	۹(۲۲)	۵(۱۵/۲)	۱۰(۲۵)	۱۶(۴۳/۲)	۱۴(۴۵/۲)	
فوق دیپلم و لیسانس	۱۹(۴۶/۳)	۱۶(۴۸/۵)	۲۰(۵۰)	۱۵(۴۰/۵)	۱۰(۳۲/۳)	
فوق لیسانس و دکترا	۹(۲۲)	۹(۲۷/۳)	۶(۱۵)	۴(۱۰/۸)	۵(۱۶/۱)	
وضعیت اقتصادی، N (%)						
ضعیف	۱۶(۳۹)	۲۳(۶۹/۷)	۲۳(۵۷/۵)	۲۱(۵۶/۸)	۱۷(۵۴/۸)	\$ ۰/۲۷۵
متوسط	۱۶(۳۹)	۵(۱۵/۲)	۱۱(۲۷/۵)	۷(۱۸/۹)	۷(۲۲/۶)	
خوب	۹(۲۲)	۵(۱۵/۲)	۶(۱۵)	۹(۲۴/۳)	۷(۲۲/۶)	

*: P-value مربوط به تست Kruskal-Wallis است. **: P-value مربوط به تست One-way ANOVA است. \$: P-value مربوط به تست Chi square است.

جدول ۲- مقایسه ویتامین د دریافتی رژیم غذایی در زیرگروه‌های PCOS و گروه شاهد

مقایسه دو به دو مقدار احتمال**	مقدار احتمال *	ویتامین د (µg/d)		PCOS فوتوتائپ
A و شاهد: ۰/۰۰۱	۰/۰۰۱	۱/۵۸ ± ۱/۱۳	(n=41) A	
B و شاهد: ۰/۰۰۱		۲/۵۷ ± ۱/۴۶	(n=33) B	
C و شاهد: ۰/۰۰۱		۳/۸۷ ± ۱/۷۱	(n=40) C	
D و شاهد: ۰/۰۰۱		۱/۸۲ ± ۱/۶۴	(n=37) D	
A و B: ۰/۰۰۱				
A و C: ۰/۰۰۱		۵/۱۸ ± ۲/۰۷	(n=31) گروه شاهد	
B و C: ۰/۰۰۱				
C و D: ۰/۰۰۱				

نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. * P-value ذکر شده مربوط به آزمون Kruskal Wallis (KW) است. ** P-value های ذکر شده مربوط به Mann-Whitney post hoc می‌باشد. طبق قضیه تصحیح بن فرونی $P < 0/005$ برای مقایسه دو به دو معنا دار در نظر گرفته شد.

جدول ۳- بررسی میزان همبستگی (اسپیرمن) بین میزان دریافت ویتامین د و مؤلفه‌های آندروژنیک به تفکیک در ۵ گروه

مؤلفه آندروژنیک		مؤلفه آندروژنیک		مؤلفه آندروژنیک		گروه
TT	FAI	SHBG	TT	FAI	SHBG	
مقدار احتمال	r	مقدار احتمال	r	مقدار احتمال	r	
< ۰/۰۰۱	-۰/۵	۰/۰۴۳	-۰/۳	۰/۴۴۶	-۰/۱	A (n=41)
۰/۰۰۲	-۰/۵	< ۰/۰۰۱	-۰/۶	۰/۷۶۴	۰/۰۵	B (n=33)
۰/۰۴۸	-۰/۳۱	۰/۰۰۱	-۰/۵	۰/۰۱۱	۰/۳۹	C (n=40)
< ۰/۰۰۱	-۰/۵	< ۰/۰۰۱	-۰/۷	۰/۱۷۱	۰/۲۳	D (n=37)
۰/۰۹۱	-۰/۴	۰/۰۷۳	-۰/۷	۰/۶۰۵	۰/۴	شاهد (n=31)

القای نور خورشید و در نهایت هیدروکسیلاسیون در کبد و کلیه هاست (۹). لذا کمبود دریافت غذایی این ویتامین می‌تواند در کاهش سطوح سرمی آن تاثیرگذار باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد زنان PCOS در تمام زیرگروه‌ها، نسبت به زنان شاهد، دریافت کمتری از ویتامین د غذایی داشتند. بر طبق جستجوی بعمل آمده تا کنون مطالعاتی که به بررسی دریافت غذایی ویتامین د در زیرگروه‌های PCOS پرداخته است. مطالعات مختلف بر روی سطوح سرمی ویتامین د در PCOS (و نه در زیرگروه‌های آن به تفکیک) نیز نتایج متناقضی ارائه کرده‌اند. Bhattacharya و همکاران در مطالعه خود دریافتند که سطوح پایین سرمی ویتامین د در زنان PCOS هیچگونه تفاوت معناداری با جمعیت عمومی ندارد، لیکن نتایج آنها نشان داد که چاقی، هیرسوتیسم، افزایش تستوسترون و مقاومت به انسولین، از فاکتورهای خطر معنی‌دار کمبود ویتامین د در افراد PCOS هستند (۲۳). اما در متآنالیز انجام شده توسط Shaista S.Guraya و

معناداری در دریافت ویتامین د وجود داشت. همچنین بین زیرگروه B با زیرگروه C اختلاف معناداری در دریافت ویتامین د وجود داشت (MW; $p < 0/001$). بین زیرگروه C با D نیز اختلاف معناداری در دریافت ویتامین د وجود داشت (MW; $p < 0/001$). بر طبق نتایج درج شده در جدول شماره ۳، ارتباط معکوسی بین میزان دریافت ویتامین د با سطوح سرمی مؤلفه‌های آندروژنیک TT و FAI در تمامی زیرگروه‌های PCOS وجود داشت ($p < 0/05$). تنها در زیرگروه C، بین سطح دریافت ویتامین د با سطح سرمی SHBG ارتباط مثبتی وجود داشت ($r = 0/39$ و $p = 0/011$). در گروه شاهد هیچگونه ارتباط معنی‌داری به لحاظ آماری وجود نداشت ($p > 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری

ویتامین د در بدن، از دو منبع اساسی تأمین می‌گردد. دریافت غذایی و تبدیل فتوشیمیایی کلسترول به ۷ د هیدروکلسترول در پوست تحت

ویتامین D سرم با FAI و نمره هیرسوتیسم و نیز ارتباط مثبت معناداری با SHBG مشاهده کردند. نتایج مطالعه آنها هیچگونه ارتباط معناداری بین سطح این ویتامین با تستوسترون خون نشان نداد (۲۷). ارتباط کمبود ویتامین D با افزایش مقاومت به انسولین و بیماریهای وابسته به آن در برخی مطالعات یافت شده است (۲۸). واضح است که مقاومت به انسولین، هایپراندرژیسم را تشدید می کند (۱). مقاومت به انسولین با افزایش جبرانی انسولین در خون، باعث کاهش SHBG سرم می گردد (۲۹). همچنین انسولین باعث کاهش سنتز کبدی SHBG می شود (۳۰). واضح است که کاهش SHBG باعث فزونی تستوسترون آزاد و در دسترس می شود. این مکانیسم ارتباطی بین کمبود ویتامین D با فزونی آندروژن، می تواند توجیه کننده ارتباط معکوس معنادار TT و FAI با سطح دریافت ویتامین D در همه زیرگروه های PCOS که از نتایج این مطالعه بود، باشد. همچنین در مطالعه حاضر علاوه بر اینکه هر چهار زیرگروه PCOS نسبت به افراد سالم دریافت ویتامین D کمتری داشتند، هر سه زیرگروه هایپراندرژیک A، B و D نیز نسبت به زیرگروه نان هایپراندرژیک C دریافت غذایی کمتری از ویتامین D داشتند که این موضوع نیز با منطبق ذکر شده ی فوق قابل توجه به نظر می رسد. زیرگروه A از PCOS، فرم کلاسیک این بیماری عنوان شده است که وخامت اوضاع و شدت تظاهرات کلینیکی و بالینی در این زیرگروه نسبت به سایر زیرگروه های PCOS بیشتر است (۱). مطالعات بسیاری در گذشته گزارش کرده اند که زیرگروه A ی PCOS (فرم کلاسیک) نسبت به زیرگروه B (فرم اوولاتوری) (۳۱-۳۳) و زیرگروه C (فرم نرمواندرژیک) (۳۳، ۳۴) مقاومت بیشتری به انسولین دارند. کمبود دریافت غذایی ویتامین D در این زیرگروه نسبت به سایر زیرگروه های PCOS که از نتایج این مطالعه می باشد، می تواند یکی از عوامل کمکی در افزایش وخامت شرایط این گروه از بیماران باشد. میزان SHBG خون در بین زیرگروه های PCOS با یکدیگر متفاوت است. به اینصورت که دیده شده است که این میزان، در

همکاران در سال ۲۰۱۷ عنوان شده بود که غلظتهای کاهش یافته ویتامین D سرمی با ریسک بالای پیشرفت PCOS در ارتباط بود (۲۴). نتایج مطالعه Shaista S.Guraya و همکاران، می تواند مؤید نتایج مطالعه حاضر باشد. Ardabili و همکاران بر روی ۵۰ نفر بیمار PCOS ۲۰ تا ۴۰ ساله با کمبود ویتامین D، کارآزمایی بالینی ای بمنظور بررسی اثر تجویز مکمل ویتامین D، بر وضعیت مارکرهای مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در این بیماران انجام داده بودند. بعد از ۲ ماه مداخله (هر ۲۰ روز یک قرص)، بر روی ۲۴ نفر (تجویز مکمل ویتامین D حاوی ۵۰ هزار واحد در روز) و ۲۶ نفر (پلاسبو)، دریافتند که تجویز مکمل ویتامین D به بیماران PCOS در میزان گلوکز و انسولین ناشتای سرم، حساسیت به انسولین و HOMA-IR تغییر معناداری ایجاد نمی کند (۲۵) که البته به نظر می رسد تفاوت در نتیجه این محققان می تواند به حجم نمونه اندک، بازه زمانی کوتاه مدت مداخله و به تبع آن تعداد پایین دفعات تجویز مربوط باشد. مطالعات دیگری اثربخشی مفید تجویز مکمل ویتامین D به بیماران PCOS را در بهبود هایپراندرژیسم در این بیماران نشان داده است. از آن جمله در مطالعه موردی-شاهدی Firouzabadi و همکاران، که بر روی ۱۰۰ نفر بیمار PCOS نابارور بصورت ۵۰ نفر گروه مورد (۱۵۰۰ میلی گرم در روز متفورمین + ۱۰۰۰۰ واحد در ماه ویتامین D) و ۵۰ نفر گروه شاهد (۱۵۰۰ میلی گرم در روز متفورمین) برای مدت ۶ ماه انجام گرفت نشان داده شد که مکمل ویتامین D و کلسیم در افراد PCOS، اثر بهبود بخش در تنظیم قاعدگی، کاهش وزن و بهبود هایپراندرژیسم در این بیماران دارد (۲۶). در همین راستا نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در تمامی زیرگروه های PCOS ارتباط معکوسی بین میزان دریافت غذایی ویتامین D با سطح سرمی TT و FAI و در زیرگروه C، ارتباط مثبت بین میزان دریافت غذایی ویتامین D با سطح SHBG وجود داشت. Hahn و همکاران در مطالعه خود که بر روی ۱۲۰ بیمار PCOS انجام گرفت، ارتباط منفی معناداری بین سطح

بررسی اثر مکمل درمانی آن تمرکز داشته‌اند. بنابراین لاجرم نتایج این مطالعه با نتایج بدست آمده از آن مطالعات مقایسه شده است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر بنظر میرسد طراحی کارآزمایی‌های بالینی در آینده، با حجم نمونه بالاتر به منظور بررسی تاثیر افزایش دریافت غذایی ویتامین د بر وضعیت زیرگروه‌های PCOS همراه با بررسی همزمان سطح سرمی ویتامین د در این بیماران و همچنین مطالعاتی که اثر افزایش دریافت غذایی این ریز مغذی ها را با تجویز مکمل صناعی آنها به این بیماران مقایسه کند منطقی بنظر برسد.

با توجه به کمبود دریافت غذایی ویتامین د در بیماران PCOS نسبت به افراد سالم و تأثیرات بهبودبخش تثوریک این ویتامین بر جنبه‌های مختلف این بیماری، بنظر میرسد قبل از هرگونه اقدام در جهت تجویز مکمل، بهینه سازی مصرف غذایی این ریزمغذی در رژیم غذایی بیماران PCOS عاقلانه‌تر باشد.

تقدیر و تشکر

از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه و همچنین پرسنل بیمارستانهای آرش و شریعتی، بابت همکاری صمیمانه ایشان قدردانی می‌گردد. دانشگاه تربیت مدرس عهده دار حمایت مالی این پژوهش بوده است. در این پژوهش هیچگونه تضاد منافی وجود نداشت.

منابع

1. Berek J Berek & Novak's Gynecology. 15, editor. Tehran: Golban Nashr Company; 2012. p:1402-23
2. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpahan F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol*; 2011.25(9):39.
3. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*; 2012. 97(1):7-12.
4. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*; 2013. 19(3):268-88.

زیرگروه نان هایپرآندروژنیک (نرموآندروژنیک) C از بقیه زیرگروهها بیشتر می‌باشد (۳۵). شاید دلیل وجود ارتباط ویتامین د دریافتی رژیم غذایی با SHBG فقط در زیرگروه C (از نتایج مطالعه حاضر) همین موضوع باشد که البته به نظر می‌رسد به منظور تأیید این فرضیه و بررسی علل فقدان این ارتباط در سایر زیرگروه‌های PCOS، نیازمند طراحی مطالعات بیشتر با حجم نمونه وسیعتر می‌باشد. همچنین در برخی مطالعات ذکر شده است که تعدیل در میزان SHBG و احتمالاً آندروژنها، بواسطه تغییرات دریافتی غذایی مورد انتظار است منوط به اینکه این تغییرات در دریافت غذایی بتواند منجر به تعدیل هوموستاز انسولین، بافت چربی و وزن بدن گردد (۳۶). همانطور که ذکر شد ارتباط کمبود ویتامین د با افزایش مقاومت به انسولین دیده شده است (۲۸). در این مطالعه مشاهده شد که زیرگروه C نسبت به سایر زیرگروه‌های PCOS دریافت غذایی بیشتری از ویتامین د داشت. گفته می‌شود که هموستاز انسولین در زیرگروه C از سایر زیرگروه‌های PCOS بهتر است چرا که دیده شده است فراوانی مقاومت به انسولین، در زیرگروه C از سایر زیرگروهها کمتر بوده است (۳۵). بنابراین به نظر می‌رسد که تعدیل در میزان SHBG در این زیرگروه بعلت هموستاز بهتر انسولین می‌باشد که دریافت غذایی بیشتر ویتامین د در این افراد می‌تواند در بهینه سازی بیشتر این وضعیت در این زیرگروه خاص کمک کننده باشد. فلذا وجود ارتباط بین SHBG و سطح ویتامین د دریافتی در این زیرگروه، منطقی به نظر می‌رسد. محدودیت‌های پژوهش حاضر شامل موارد زیر می‌باشد: (۱) در این مطالعه بعلت محدودیت در بودجه اختصاص داده شده، سطح خونی ویتامین د، کنترل نشده است که در صورت بررسی آن به غنای علمی مطالعه افزوده می‌گردید و قدرت تفسیر نتایج را افزایش می‌داد. (۲) تا کنون مطالعه‌ای که به بررسی دریافت غذایی ویتامین د در بیماران PCOS به تفکیک در چهار زیرگروه این بیماری بپردازد، انجام نگردیده است و مطالعات حاضر صرفاً بر روی سطح سرمی این ویتامین و

Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. *Diabetes Care*; 2007.30(3):701-6.

18. Asghari G, Rezazadeh A, Hosseini-Esfahani F, Mehrabi Y, Mirmiran P, Azizi F. Reliability, comparative validity and stability of dietary patterns derived from an FFQ in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Br J Nutr*; 2012.28;108(6):1109-17.

19. Esfahani FH, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the Tehran Lipid and Glucose Study. *J Epidemiol*; 2010;20(2):150-8.

20. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr*; 2010. 13(5):654-62.

21. Graff SK, Mario FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertil Steril*; 2013. 100(4):1081-8.

22. Kim MJ, Lim NK, Choi YM, Kim JJ, Hwang KR, Chae SJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome is higher among non-obese PCOS women with hyperandrogenism and menstrual irregularity in Korea. *PLoS One*; 2014.9(6):e99252.

23. S.M. Bhattacharya, A. Jha, R.R. Roy, N. Nandi. Exploring the association of vitamin D3 deficiency with clinical and biochemical parameters in Indian polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Fertil Steril*; 2012.98(3):S211-S2.

24. S. Guraya S, A. Alhussaini K, M. Shaqrun F, H. Alhazmi B, S. Alkabl R. Correlation of clinical, radiological and serum analysis of hypovitaminosis D with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Taibah Univ Med Sci*; 2017.12(4):277-83.

25. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. *Nutr Res*; 2012.32(3):195-201.

26. Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhvat L, Mohammad Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract*; 2012.18(2):85-8.

27. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2006. 114(10):577-83.

28. Buyukinan M, Ozen S, Kokkun S, Saz EU. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2012.25(1-2):83-7.

29. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah

5. Asemi Z, Esmailzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res*; 2015. 47(3):232-8.

6. Bhattacharya SM, Jha A. Association of vitamin D3 deficiency with clinical and biochemical parameters in Indian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*; 2013. 123(1):74-5.

7. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*; 2009. 161(4):575-82.

8. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol*; 2014. 171(3):R101-10.

9. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*; 2012. 77(3):343-50.

10. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci*; 2007. 14(5):486-97.

11. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem*; 2005. 51(9):1691-7.

12. L. Pal, J. Williams, S. Hailpern. Women with PCOS are no more vitamin D deficient than the general US population. *Fertil Steril*; 2012.98(3):S64.

13. Bostanci EI, Ozler S, Yilmaz NK, Yesilyurt H. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in Turkish adolescent girls with polycystic ovary syndrome and the correlation with clinical/biochemical parameters. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 2017. 7(8).

14. Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E, et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas*; 2017.96:95-102.

15. Baldani DP, Skrgatic L, Simunic V, Zlopasa G, Canic T, Trgovcic I. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in the Croatian population. *Coll Antropol*; 2013. 37(2):477-82.

16. Georgopoulos NA, Papadakis E, Armeni AK, Katsikis I, Roupas ND, Panidis D. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*; 2014. 13(2):213-21.

17. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among

AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril*; 1989.52(1):69-72.

30.Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 1991 .72(1):83-9.

31.Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab*; 2005 .90(5):2545-9.

32.Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum Reprod*; 2009.24(9):2286-92.

33.Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas IB, Kadanali S. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res*; 2011.37(8):1020-6.

34.Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006.91(10):3922-7.

35.Moggetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 2013.98(4):E628-37.

36.Morriset AS, Blouin K, Tchernof A. Impact of diet and adiposity on circulating levels of sex hormone-binding globulin and androgens. *Nutr Rev*; 2008 .66(9):506-16.

Comparison of vitamin D dietary intake among four phenotypes of polycystic ovary syndrome and its association with serum androgenic components

Narges Zaemzadeh, MSc, Department of Reproductive Health, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Saeideh Ziaei, Professor, Department of Reproductive Health, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Neda Mohamadzadeh, MSc, Department of Reproductive Health, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Hamidreza Alizadeh Otaghvar, Associate Professor, Trauma and Injury Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Azadeh Mottaghi**, Assistant Professor, Department of Reproductive Health, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran (*Corresponding author). mottaghi.azadeh@gmail.com

Abstract

Background: The present study aimed to compare vitamin D dietary intake and its relationship with serum androgen components in four phenotypes of PCOS.

Methods: 182 participants eligible for this five-group comparative study were selected by convenience sampling method. Then they were classified into five groups: A (n=41), B (n=33), C (n=40), D (n=37) and control (without PCOS) (n=31). Dietary intake assessment of vitamin D was carried out by a 168-item Food Frequency Questionnaire. Androgen components included the free androgen index (FAI), total testosterone (TT), and sex-hormone-binding-globulin (SHBG). Statistical analysis was performed using SPSS22 software and Kruskal-Wallis (KW) test followed by appropriate post hoc test, Mann-Whitney U (MW), and Spearman correlation test. Significant p value was considered 0.05 for KW and Spearman tests and 0.005 for MW (based on Bonferroni correction).

Results: Pairwise comparison of the groups revealed that dietary intakes of vitamin D were significantly lower in all phenotypes of PCOS than control group (MW; $p \leq 0.005$) and there was a significant difference in vitamin D intake between phenotypes of PCOS with each other (MW; $p \leq 0.005$). There was a significant negative correlation between the dietary intake of vitamin D with the serum level of FAI and TT in all phenotypes of PCOS ($p \leq 0.05$) and a significant positive correlation with SHBG ($p \leq 0.05$) in phenotype C.

Conclusion: Regarding the research results, it is suggested that modification of the nutritional status of PCOS patients and the increased consumption of vitamin D in the diet will considerably improve the situation of PCOS patients.

Keywords: Phenotypes, PCOS, Androgen, Vitamin D