

## بررسی دریافت رژیمی ریزمغذی‌ها در چهار فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به تفکیک زیرگروه بر اساس معیار روتردام

نرگس زعیب‌زاده: کارشناس ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. N.zaimzadeh@modares.ac.ir

سعیده ضیایی: استاد و متخصص زنان، زایمان و نازایی، گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. ziaei\_sa@modares.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: استادیار و متخصص تغذیه، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های قلب و عروق، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (\*نویسنده مسئول). mottaghi.azadeh@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱/۲۰

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۹

### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان-پلی‌کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome-PCOS) شایع‌ترین اختلال آندوکراین با زمینه التهابی و استرس اکسیداتیو در زنان ایرانی در سنین باروری می‌باشد. برخی عناصر ریزمغذی اثرات آنتی‌اکسیدانی دارند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه دریافت غذایی این ریزمغذی‌ها در زیرگروه‌های PCOS برای اولین بار انجام شد.

**روش کار:** مطالعه حاضر از نوع مقایسه‌ای پنج‌گروهی (چهار گروه فنوتایپ‌های PCOS و یک گروه شاهد فاقد PCOS) بود. ۱۸۲ شرکت‌کننده با روش نمونه‌گیری دردسترس وارد مطالعه شدند: گروه A (۱۴ نفر)، گروه B (۳۳ نفر)، گروه C (۴۰ نفر) و گروه D (۷۳ نفر) و گروه شاهد (۳ نفر). بررسی دریافت روزانه زینک، سلنیوم، کرومیوم و کاروتنوئیدها با استفاده از پرسش‌نامه بسامد خوراک ۱۶۸ آیتمی انجام گرفت. تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS22 و آزمون کروسکال‌والیس (KW) و من‌ویتنی (MW) انجام گرفت. P معنادار برای آزمون KW  $< 0.05$  و برای پست‌هاک MW طبق قضیه تصحیح بن-فرونی  $< 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** دریافت زینک و سلنیوم در تمامی زیرگروه‌های PCOS نسبت به افراد شاهد به طور معنی‌داری کمتر بود ( $MW; p < 0.005$ ). دریافت کرومیوم، تنها در زیرگروه D نسبت به افراد شاهد بطور معنی‌داری کمتر بود ( $MW; p < 0.001$ ). بین زیرگروه‌های PCOS با یکدیگر و با گروه شاهد اختلاف معناداری به لحاظ دریافت کاروتنوئیدها دیده نشد ( $KW; p > 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج پژوهش حاضر، پیشنهاد می‌شود که با تغییر در شیوه تغذیه بیماران PCOS و افزایش مصرف این ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدان 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، زینک، سلنیوم، کرومیوم و کاروتنوئید

### مقدمه

همچنین مشخص گردیده است که در پاتوفیزیولوژی تخمدان پلی‌کیستیک، یک زمینه التهابی خفیف و استرس اکسیداتیو نیز وجود دارد (۳ و ۴). تغذیه به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های 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 به‌وفور دیده می‌شود. این موضوع، در بیماران مبتلا به PCOS اهمیت دوچندانی پیدا می‌کند. اثرات آنتی‌اکسیدانی در چندی از ریزمغذی‌ها،

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)- شایع‌ترین اختلالات آندوکراین در زنان سنین باروری می‌باشد که در ایران با استفاده از معیار تشخیصی روتردام، شیوع نسبتاً بالای ۱۴/۶ درصدی در بین زنان، داشته است (۱). این بیماری، با توجه به عوارض تولیدمثلی، متابولیک و قلبی عروقی احتمالی از اهمیت بالایی برخوردار است (۲). در حال حاضر شناخته شده‌ترین علت پایه‌ای برای این بیماری، مقاومت به انسولین گزارش شده است (۲).

زنان یا غدد بیمارستان‌ها و مطب خصوصی منتخب، در صورتی که واجد شرایط ورود به مطالعه ما بودند، پس از پر کردن رضایت‌نامه آگاهانه انتخاب می‌شدند. معیارهای ورود به این پژوهش عبارت بودند از: نژاد ایرانی، سن ۴۰-۱۸ سال، عدم وجود بیماری‌های مزمن متابولیک و غیرمتابولیک مؤثر در رژیم غذایی از قبیل دیابت شیرین، کم‌کاری و پرکاری تیروئید، چربی خون و ...، عدم مصرف هرگونه داروی تأثیرگذار 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 تخمدان پلی‌کیستیک و گروه شاهد از بین زنان همان محدوده سنی که فاقد هر یک از معیارهای تشخیصی PCOS بودند و به علل دیگر به درمانگاه زنان مراجعه کرده بودند انتخاب می‌شدند و به‌صورت 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 رده‌بندی 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- (هایپراندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم) و/یا بیوشیمیایی به‌صورت سطوح افزایش‌یافته تستوسترون تام سرم و/یا اندکس آندروژن آزاد (FAIFree Androgen Index)

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

P- (شواهد سونوگرافیک از مورفولوژی PCOS در تخمدان‌ها) به‌صورت زیر تعریف شد (۲):

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. طبقه‌بندی وضعیت اقتصادی واحدهای پژوهش، به قرار زیر بود: سطح

شناخته شده‌اند، از آن جمله می‌توان به عناصر زینک، سلنیوم، کرومیوم و کاروتنوئیدها اشاره کرد (۱۰-۶). علاوه بر این شواهد حاکی از آن است که استرس اکسیداتیو می‌تواند به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار بر ایجاد مقاومت به انسولین و فزونی آندروژن سرم (هایپراندروژنمی) در نظر گرفته شود (۱۱). بر طبق نتایج حاصل از مطالعات انجام شده، آندروژن سرم در بین چهار زیرگروه مختلف PCOS، متفاوت دیده شده است (۱۲ و ۱۳). تا کنون مطالعات معدودی در زمینه مقایسه دریافت‌های غذایی بین افراد PCOS و سالم انجام گرفته است. با این وجود به دلیل تناقضات فراوان در نتایج گزارش شده از این مطالعات، درباره وجود یا عدم وجود تفاوت در دریافت‌های غذایی بین افراد PCOS و افراد سالم (۱۴ و ۱۵)، و اینکه به جرئت می‌توان گفت تاکنون بررسی دریافت غذایی ریزمغذی‌ها در بین تک‌تک زیرگروه‌های PCOS صورت نگرفته است، بر آن شدیم که میزان دریافت غذایی چهار ریزمغذی آنتی‌اکسیدان مذکور را در بین زیرگروه‌های این بیماری بررسی نماییم. در نتیجه این مطالعه با هدف مقایسه دریافت غذایی چهار ریزمغذی کرومیوم، سلنیوم، زینک و کاروتنوئیدها در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به تفکیک در هر چهار زیرگروه و مقایسه آن با افراد سالم طرح ریزی و اجرا گردید.

## روش کار

مطالعه حاضر که یک مطالعه از نوع مقایسه‌ای 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 شرکت‌کننده انجام گرفت. به این صورت که پیش از آغاز مطالعه، حجم نمونه بر مبنای حداقل همبستگی ۰/۵۰ بین مؤلفه‌های تغذیه‌ای و سطوح آندروژن سرمی به دست 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 نمونه‌گیری در این مطالعه در دسترس بود. به این ترتیب که افراد مورد مطالعه از بین مراجعین به بخش

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 تخمک‌گذاری مثبت در نظر گرفته می‌شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل آماری شد. به منظور همسان‌سازی بین گروه‌ها از آزمون‌های One-way ANOVA، (KW) Kruskal Wallis Chi Square ( $\chi^2$ ) استفاده شد. از تست Kruskal Wallis (KW) همچنین در مقایسه میزان مصرف ریزمغذی‌های مذکور 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 post-hoc Mann-Whitney (MW)، برای بررسی دو به دو بین زیرگروه‌ها و گروه شاهد جهت بررسی اختلاف معنادار بین دو گروه استفاده گردید. P معنادار برای post hoc Mann-Whitney، بر طبق قضیه تصحیح بن فرونی ۰/۰۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

بر طبق نتایج درج شده در جدول ۱ بین چهار زیرگروه مورد و گروه شاهد اختلاف معناداری از نظر سن ( $P=0.099$ ، (KW)، BMI ( $P=0.99$ ؛ One-way ANOVA؛ سطح تحصیلات ( $P=0.3$ ؛  $\chi^2$ ؛ و سطح اقتصادی ( $P=0.2$ ؛  $\chi^2$ ) و فعالیت فیزیکی ( $P=0.9$ ؛  $\chi^2$ ) وجود نداشت. بر طبق نتایج درج شده در جدول ۲، بین چهار زیرگروه مورد و گروه شاهد اختلاف معناداری به لحاظ دریافت کاروتنوئیدها وجود نداشت ( $P=0.4$ ، (KW). بر خلاف کاروتنوئیدها، بین زیرگروه‌های مورد و گروه شاهد، به لحاظ دریافت سلنیوم، کرومیوم و زینک به ترتیب با ( $P<0.001$ ، (KW)؛ ( $P=0.004$ ، (KW) و ( $P<0.001$ ، (KW)، اختلاف معناداری مشاهده گردید که بعد از پست‌هاک انجام شده نتایج مقایسه دو به دو گروه‌ها با هم به قرار زیر بود: بررسی زینک دریافتی رژیم غذایی، وجود اختلاف معناداری را بین تمامی زیرگروه‌های PCOS با گروه شاهد نشان داد ( $P<0.001$ ، (MW). دریافت

یک (ضعیف)، سطح دو (متوسط) و سطح سه (خوب). فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان، در سه سطح قرار می‌گرفت: سطح اول: در حد فعالیت‌های عادی روزانه و بدون برنامه ورزشی. سطح دوم: فعالیت بدنی متوسط (۱ تا ۲ بار فعالیت ورزشی در هفته، هر بار به مدت حداقل ۲۰ دقیقه). سطح سوم: فعالیت بدنی زیاد (۳ یا بیش از ۳ بار فعالیت ورزشی در هفته، هر بار به مدت حداقل ۲۰ دقیقه). برای تمامی نمونه‌ها پرسش‌نامه بسامد خوراکی (Food Frequency - FFQ Questionnaire) ۱۶۸ آیتمی که روایی و پایایی آن تأیید شده است، تکمیل گردید (۱۸-۱۶). این پرسش‌نامه به منظور دستیابی به رژیم معمول غذایی فرد طی یک سال گذشته تکمیل گردید. با استفاده از اطلاعات به دست آمده از پرسش‌نامه FFQ مقدار دریافت کرومیوم، سلنیوم، زینک و کاروتنوئیدها برای هر فرد تعیین شد. ارزیابی‌های آنتروپومتریک (قد، وزن، نمایه توده بدنی یا BMI - Body Mass Index)، سونوگرافی از تخمدان‌ها، ارزیابی هیرسوتیسم به‌عنوان نماد هایپراندرورژنیسم بالینی، آزمایش‌های هورمونی به منظور تعیین میزان آندروژن‌های سرم و پرسش درباره نظم قاعدگی انجام شد.

ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی: نمره Ferriman-gallway ۸ و بیشتر، به‌عنوان هیرسوتیسم (هایپراندرورژنیسم بالینی) تعریف شد (۱۹). هایپراندرورژنیسم به‌صورت تستوسترون تام بیشتر از ۰/۶۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و یا نمایه آندروژن آزاد بیشتر از ۵/۳۶ درصد تعریف شد (۲۰). هیچ‌کدام از شرکت‌کنندگان، نباید به مدت سه ماه قبل از شروع مطالعه، دارویی که با سطوح هورمونی‌شان تداخل داشته باشد، دریافت می‌کردند. روش انجام ارزیابی آزمایشگاهی تستوسترون تام و SHBG، به روش الکتروکمی لومینسانس و با استفاده از کیت شرکت Roche آلمان توسط دستگاه کوباس E411 اندازه‌گیری شدند. FAI از تقسیم تستوسترون تام (نانو مول بر لیتر) بر میزان SHBG (نانو مول بر لیتر) ضرب در ۱۰۰ به دست آمد (۱۹). حجم تخمدانی بیشتر از ۱۰ سانتی‌متر مکعب در حداقل یک تخمدان و یا

جدول ۱- مقایسه مؤلفه‌های دموگرافیک بین گروه‌ها در آغاز مطالعه

p	شاهد n = 31	H + O (D) n = 37	O + P (C) n = 40	H + P (B) n = 33	H + P + O (A) n = 41	مؤلفه دموگرافیک
*./۰۹	۲۹(۸)	۲۸(۹)	۲۶(۹)	۲۷(۶/۵)	۲۸(۷/۵)	سن (سال)، Median(IQR)
**./۰۹	۲۴/۹ ± ۴/۸	۲۵ ± ۳/۹	۲۵ ± ۴/۲	۲۵/۳ ± ۵/۳	۲۵/۴ ± ۵/۲	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع) Mean ± SD
فعالیت فیزیکی (ورزش)، N (%)						
§ ./۰۹	۲۰(۶۴/۵)	۲۵(۶۷/۶)	۲۵(۶۲/۵)	۲۰(۶۰/۶)	۲۳(۵۶/۱)	ندارد
	۵(۱۶/۱)	۵(۱۳/۵)	۷(۱۷/۵)	۶(۱۸/۲)	۶(۱۴/۶)	۱-۲ بار در هفته
	۶(۱۹/۴)	۷(۱۸/۹)	۸(۲۰)	۷(۲۱/۲)	۱۲(۲۹/۳)	< ۳ بار در هفته
سطح تحصیلات، N (%)						
§ ./۰۳	۲(۶/۵)	۲(۵/۴)	۴(۱۰)	۳(۹/۱)	۴(۹/۸)	زیر دیپلم
	۱۴(۴۵/۲)	۱۶(۴۳/۲)	۱۰(۲۵)	۵(۱۵/۲)	۹(۲۲)	دیپلم
	۱۰(۳۲/۳)	۱۵(۴۰/۵)	۲۰(۵۰)	۱۶(۴۸/۵)	۱۹(۴۶/۳)	فوق دیپلم و لیسانس
	۵(۱۶/۱)	۴(۱۰/۸)	۶(۱۵)	۹(۲۷/۳)	۹(۲۲)	فوق لیسانس و دکترا
وضعیت اقتصادی، N (%)						
§ ./۰۲	۱۷(۵۴/۸)	۲۱(۵۶/۸)	۲۳(۵۷/۵)	۲۳(۶۹/۷)	۱۶(۳۹)	ضعیف
	۷(۲۲/۶)	۷(۱۸/۹)	۱۱(۲۷/۵)	۵(۱۵/۲)	۱۶(۳۹)	متوسط
	۷(۲۲/۶)	۹(۲۴/۳)	۶(۱۵)	۵(۱۵/۲)	۹(۲۲)	خوب

#: 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. P < 0.05 معنادار در نظر گرفته شد.

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

مقایسه دو به دو **P-value	*p	شاهد n = 31	H + O (D) n = 37	O + P (C) n = 40	H + P (B) n = 33	H + P + O (A) n = 41	ریز مغذی
-	./۰۴	± ۱۱۴۸۶/۷۷	± ۱۱۰۰۴/۸۱	± ۸۶۸۸/۲۶	± ۶۲۸۰/۲۳	± ۱۰۵۹۳/۵۵	کاروتنوئید
		۱۵۶۶۹/۸۱	۱۲۰۸۵/۴۶	۱۲۹۷۶/۹۷	۱۲۱۰۸/۳۳	۱۱۸۵۴/۹۷	(میکروگرم در روز)
P= ./۰۰۰۱ و شاهد: A	< ./۰۰۰۱	۱۲۸/۱۵ ± ۲۷/۶۵	۸۳/۹۹ ± ۴۷/۱۳	۱۰۶/۵۶ ± ۳۹/۵۲	۹۳/۳۷ ± ۳۴/۲۸	۱۰۰/۵۷ ± ۴۹/۰۴	سلنیوم
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: B							(میکروگرم در روز)
P= ./۰۰۰۱ و شاهد: C							
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: D							
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: D	P= ./۰۰۰۴	./۱۰ ± ./۰۰۶	./۰۴ ± ./۰۰۶	./۰۷ ± ./۰۰۷	./۰۸ ± ./۰۰۸	./۰۷ ± ./۰۰۹	کرومیوم
							(میکروگرم در روز)
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: A	P< ./۰۰۰۱	۱۴/۱۷ ± ۳/۶۶	۹/۳۸ ± ۴/۵۲	۱۰/۷۵ ± ۲/۹۵	۹/۹۹ ± ۳/۲۱	۹/۸۰ ± ۵/۱۶	زینک
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: B							(میکروگرم در روز)
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: C							
P< ./۰۰۰۱ و شاهد: D							

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- post hoc Whitney می‌باشد. طبق قضیه تصحیح بن فرونی P < ./۰۰۰۵ برای مقایسه دو به دو معنا دار در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است فقط نتایج معنادار در جدول وارد شده است.

دریافت کرومیوم، تنها در زیرگروه D نسبت به افراد شاهد به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P < ./۰۰۰۱) (MW;).

### بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، زنان PCOS در تمام زیرگروه‌ها نسبت به زنان شاهد، دریافت کمتری از سلنیوم و زینک داشتند. در زیرگروه D، نسبت به گروه

زینک در تمامی زیرگروه‌های PCOS نسبت به افراد شاهد به‌طور معنی‌داری کمتر بود. مقایسه سلنیوم دریافتی رژیم غذایی بیانگر وجود اختلاف معنادار در هر دو زیرگروه‌های B و D با گروه شاهد (MW; P < ./۰۰۰۱) و نیز A و C با گروه شاهد (MW; P = ./۰۰۰۱) بود به‌نحوی که هر چهار زیرگروه PCOS، نسبت به افراد شاهد، به‌طور معنی‌داری دریافت سلنیوم کمتری داشتند. لیکن

۲۷ نفر (پلاسبو)، علیرغم اثرات تئوریک سلنیوم، دریافتند که تجویز مکمل سلنیوم به بیماران PCOS نه تنها بهبود بخش وضعیت این بیماران نیست بلکه وضعیت مقاومت به انسولین را در آنها بدتر می‌کند (۲۵). لیکن جمیلیان و همکاران، در نتایج کارآزمایی بالینی خود بر روی ۷۰ نفر بیمار PCOS ۱۸ تا ۴۲ ساله به منظور بررسی تأثیر مکمل درمانی سلنیوم بر روی وضعیت بیماران PCOS به نتایج متفاوتی دست یافتند (دو گروه ۳۵ نفره برای تجویز مکمل سلنیوم و پلاسبو). آن‌ها دریافتند تجویز ۲۰۰ میکروگرم در روز از مکمل سلنیوم به مدت هشت هفته به بیماران PCOS اثرات سودبخشی در پارامترهای متابولیسم انسولین و سطوح تریگلیسرید و VLDL سرم دارد (۲۶) که با توجه به نتایج ایشان می‌توان گفت که کمبود دریافت غذایی سلنیوم در بیماران PCOS نسبت به افراد سالم می‌تواند توجیه پذیر باشد. فرخیان و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ دریافتند که تجویز ۲۰۰ میکروگرم در روز از مکمل سلنیوم به مدت هشت هفته به این بیماران، می‌تواند باعث کاهش سطوح انسولین پلازما، شاخص HOMA-IR و HOMA-B و CRP سرمی شود (۲۷). نتایج این محققان نیز نشان‌دهنده تأثیر سودبخش سلنیوم بر مقاومت به انسولین است، فلذا کمبود دریافت غذایی سلنیوم در بیماری‌هایی با افزایش مقاومت به انسولین مانند PCOS ممکن است به‌عنوان یک عامل کمکی در کنار سایر علل باعث ایجاد و وخامت این بیماری گردد. نتیجه متناقض در مطالعه جمیلیان و همکاران می‌تواند به علت حجم نمونه اندک آن مطالعه باشد.

زینک نیز علاوه بر بهبود متابولیسم قند و لیپید، در کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می‌کند (۲۸). این عنصر نقش مهمی در ساختار بسیاری از آنزیم‌ها دارد و در حفظ تمامیت و یکپارچگی غشای سلولی و فعالیت برخی کانال‌های یونی مؤثر است و همچنین به‌عنوان یک تنظیم‌گر اختصاصی در مکانیسم برخی از اعمال داخل سلولی فعالیت می‌کند (۲۹). تاکنون برخی مطالعات به بررسی سطوح سرمی زینک در بیماران

شاهد کمبود معنادار دریافت کرومیوم مشاهده شد. در حال حاضر ثابت شده است که یک زمینه التهابی و استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی PCOS نقش دارد (۳ و ۴). سلنیوم یک عنصر ضروری در بسیاری از مکانیسم‌های مهم فیزیولوژیک می‌باشد. از آن جمله می‌توان به محافظت از استرس اکسیداتیو و التهاب اشاره کرد (۲۱ و ۲۲). تاکنون مطالعات زیادی به بررسی میزان سلنیوم خون در افراد PCOS پرداخته‌اند. کوسکان و همکاران در مطالعه خود کاهش سلنیوم خون در افراد PCOS را گزارش کردند (۲۳). تا کنون مطالعه‌ای که به بررسی دریافت غذایی سلنیوم در افراد PCOS بپردازد انجام نشده است. اخیراً ونگ و همکاران، در پژوهش خود به بررسی ارتباط میزان دریافت غذایی سلنیوم با مقاومت به انسولین پرداختند. آن‌ها در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که هنگامی که میزان دریافت غذایی سلنیوم کمتر از ۱/۶ میکروگرم بر کیلوگرم در روز باشد یک ارتباط منفی معنادار بین میزان مصرف این عنصر غذایی با مقاومت به انسولین وجود دارد (۲۴). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دریافت غذایی این عنصر آنتی‌اکسیدان، فارغ از میزان آن در خون، در بین همه زیرگروه‌های این بیماران نسبت به افراد سالم کاهش آشکاری نشان می‌دهد. نتایج مطالعات فوق می‌تواند مؤید نتیجه مطالعه حاضر باشد که ممکن است به اثرات آنتی‌اکسیدانی سلنیوم مربوط باشد. بنابراین کمبود دریافت غذایی سلنیوم در رژیم غذایی بیماران PCOS، و در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو، ممکن است در ایجاد بیماری و وخامت شرایط این بیماران مؤثر باشد.

البته تاکنون تناقضات فراوانی در نتایج مطالعات صورت گرفته در زمینه تأثیر تجویز مکمل سلنیوم بر درمان و بهبود وضعیت بیماران PCOS مشاهده شده است. حسین زاده و همکاران بر روی ۵۳ نفر بیمار PCOS ۱۸ تا ۴۲ ساله کارآزمایی بالینی‌ای به منظور بررسی اثر تجویز مکمل سلنیوم، بر وضعیت هموستاز گلوکز در این بیماران انجام داده بودند. بعد از ۱۲ هفته مداخله، بر روی ۲۶ نفر (تجویز ۲۰۰ میکروگرم در روز از مکمل سلنیوم) و

گلوکز و انسولین ناشتای سرم، کاهش شاخص‌های مقاومت به انسولین مانند HOMA-IR و HOMA-B و افزایش شاخص QUICKI می‌گردد. کاهش آشکار و معنادار VLDL کلسترول و تری گلیسرید سرم در بیماران با دریافت مکمل نیز از دیگر یافته‌های این محققان بود و همه این‌ها مشخص می‌کند که دریافت زینک مکمل می‌تواند به بهبود وضعیت این بیماران کمک کند (۳۵). با نگاه دقیق‌تر به این نتایج، می‌توان به این نتیجه رسید که اگر نتوانیم بگوییم که کمبود دریافت غذایی زینک در رژیم بیماران PCOS نسبت به افراد سالم که از نتایج این مطالعه می‌باشد، از علل محیطی تغذیه‌ای ایجاد PCOS است، لاقلاً می‌توان عنوان کرد که شاید با فراهم‌سازی شرایط ایجاد و وخامت اوضاع این بیماران ارتباط دارد؛ اما جمیلیان و همکاران اخیراً در مداخله‌های هشت هفته‌ای (بر روی دو گروه ۲۴ نفره یکی تجویز پلاسبو و دیگری تجویز مکمل زینک) با تجویز روزانه ۲۲۰ میلی‌گرم مکمل خوراکی سولفات زینک حاوی ۵۰ میلی‌گرم زینک به بیماران PCOS مشاهده کردند، علی‌رغم بهبود مشکل آلپسی و هیرسوتیسم (هایپراندرژیسم) در این بیماران، هیچ‌گونه تغییری در پروفایل هورمونی، سایتوکاین‌های التهابی و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ایجاد نمی‌گردد (۳۶). نتایج مطالعه این افراد همسو با نتایج مطالعه حاضر نمی‌باشد. حجم اندک نمونه و تفاوت در مدت کار می‌توانند از علل احتمالی تفاوت در نتایج آن‌ها باشند.

دیده شده است که تجویز روزانه مکمل کرومیوم با دوز بالا (۱۰۰۰ میکروگرم) در زنان PCOS به‌صورت حساس‌کننده به انسولین عمل می‌کند (۳۷). بر طبق نتایج یک متآنالیز که اخیراً انجام شده است، تجویز مکمل کرومیوم به بیماران PCOS باعث کاهش BMI، انسولین ناشتا و تستوسترون آزاد شده است بدون هیچ‌گونه تأثیری بر نمره FG، تستوسترون تام، DHEA، LH و FSH (۳۸). امر و همکاران در کارآزمایی بالینی خود با تجویز روزانه ۱۰۰۰ میکروگرم مکمل کرومیوم به بیماران PCOS به مدت شش ماه به این نتیجه دست یافتند که تجویز مکمل کرومیوم

PCOS پرداخته و میزان آن را کمتر از سطوح سرمی زینک در افراد سالم گزارش کرده‌اند (۳۰ و ۳۱). گولر و همکاران، در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که سطح سرمی زینک در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان سالم به‌طور معناداری کمتر بود. آن‌ها همچنین دریافتند که همین میزان، در زنان مبتلا به PCOS با مقاومت به انسولین نسبت به بیماران PCOS با تست تحمل گلوکز نرمال، به‌طور معناداری کمتر بود (۳۰). سهرابوند و همکاران، در مطالعه خود به نتایج متفاوتی دست یافتند. آن‌ها مشاهده کردند که سطوح خونی زینک در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد شاهد تفاوت معناداری نداشت (۳۲). البته به نظر می‌رسد حجم نمونه اندک در این مطالعه (دو گروه ۵۰ نفره از افراد مبتلا به نازایی. گروه مورد مبتلا به PCOS و گروه شاهد غیر مبتلا به PCOS بودند) و انتخاب افراد گروه شاهد از بین افراد مبتلا به نازایی و نه افراد سالم، می‌تواند تفاوت نتایج این محققان را با نتایج مطالعه حاضر توجیه کند.

فاکتورهای گوناگونی در جذب این عنصر مهم، نقش دارند. نتایج برخی مطالعات بر تأثیر مثبت و منفی برخی عناصر غذایی بر جذب زینک دلالت دارد (۳۳). علاوه بر دیگر فاکتورهای مؤثر در میزان جذب زینک، دریافت غذایی این عنصر نیز می‌تواند در سطوح سرمی آن اهمیت بسزایی داشته باشد. هرچه میزان دریافت غذایی زینک افزایش یابد میزان جذب آن بیشتر می‌گردد (۳۴). در جستجوی به عمل آمده در بین مطالعات مختلف در زمینه بررسی اثر تجویز مکمل زینک بر وضعیت بیماران PCOS، نتایج متفاوتی مشاهده شد. فروزان فرد و همکاران بر روی ۵۲ نفر بیمار PCOS ۱۸ تا ۴۰ ساله کارآزمایی بالینی‌ای به‌منظور بررسی اثر تجویز مکمل زینک، بر وضعیت مارکرهای مقاومت به انسولین و پروفایل لیپیدی در این بیماران انجام داده بودند. بعد از ۱۲ هفته مداخله، بر روی ۲۶ نفر (تجویز ۲۲۰ میلی‌گرم در روز از مکمل زینک سولفات حاوی ۵۰ میلی‌گرم زینک) و ۲۶ نفر (پلاسبو)، دریافتند که تجویز مکمل زینک به بیماران PCOS باعث کاهش

### تقدیر و تشکر

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

### منابع

1. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseiniapanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol*; 2011 Mar 25;9:39.
2. JS. B. Berek & Novak's Gynecology. 15 ed. Golban Nashr Company; 2012.
3. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*; 2012 Jan;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 May-Jun;19(3):268-88.
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 Mar;47(3):232-8.
6. Mahan L, Escott-Stump S. Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. 11 ed 2004.
7. Anderson RA, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM, Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*; 2001 Jun;20(3):212-8.
8. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med*; 1990;8(3):281-91.
9. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med*; 2003;24(6):345-51.
10. Zeng H. Selenium as an essential micronutrient: roles in cell cycle and apoptosis. *Molecules*; 2009 Mar 23;14(3):1263-78.
11. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006 Jan;91(1):336-40.
12. 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.

باعث کاهش حجم تخمدانی، تعداد فولیکول‌ها و تستوسترون آزاد می‌شود اما تغییر معناداری در نمایه توده بدنی، آکنه و هیرسوتیسم دیده نشد (۳۹). نتایج مطالعات فوق می‌تواند با نتیجه مطالعه حاضر همسو باشد.

با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی ریزمغذی‌های بررسی شده و با توجه به ریشه التهابی و زمینه استرس اکسیداتیو در بیماران PCOS، اگر نتوان گفت که کمبود دریافت غذایی این عناصر، در رژیم غذایی این بیماران که از نتایج مطالعه حاضر است، یک عامل محیطی تغذیه‌ای در ایجاد و پیشرفت PCOS است، حداقل می‌توان عنوان کرد اصلاح دریافت عناصر تغذیه‌ای در بهبود شرایط بیماران PCOS می‌تواند کمک‌کننده باشد؛ زیرا عادات تغذیه‌ای یکی از عوامل قابل اصلاح تأثیرگذار در روند بیماری است.

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌های ذیل می‌باشد: (۱) در این مطالعه به علت محدودیت در بودجه اختصاص داده شده، سطح خونی این عناصر ریزمغذی در بیماران PCOS، کنترل نشده است که در صورت بررسی آن‌ها به غنای علمی مطالعه افزوده می‌گردید و قدرت تفسیر نتایج را افزایش می‌داد. (۲) تا کنون مطالعه‌ای که به بررسی دریافت غذایی این ریزمغذی‌ها در بیماران PCOS به‌طور کلی و یا به تفکیک در چهار زیرگروه این بیماری پردازد، انجام نگردیده است و مطالعات حاضر صرفاً بر روی سطح سرمی این عناصر تمرکز داشته‌اند؛ بنابراین لاجرم نتایج این مطالعه با نتایج به دست آمده از آن مطالعات مقایسه شده است. پیشنهاد می‌شود مطالعات دیگری همراه با بررسی هم‌زمان سطوح سرمی و یا کارآزمایی بالینی به‌منظور بررسی تأثیرگذاری بهبود دریافت غذایی این عناصر بر روند بیماری PCOS انجام گردد.

با توجه به کمبود دریافت غذایی این ریزمغذی‌های آنتی‌اکسیدان در بیماران PCOS نسبت به افراد سالم و تأثیرات بهبود بخش تئوریک این عناصر بر جنبه‌های مختلف این بیماری، به نظر می‌رسد قبل از هرگونه اقدام، بهینه‌سازی مصرف غذایی این عناصر در رژیم غذایی بیماران PCOS عاقلانه‌تر باشد.

- Newfoundland population. *PloS One*; 2017. 12(4):e0171419.
25. Mohammad Hosseinzadeh F, Hosseinzadeh-Attar MJ, Yekaninejad MS, Rashidi B. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis and free androgen index in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. *J Trace Elem Med Biol*; 2016 Mar.34:56-61.
26. Jamilian M, Razavi M, Fakhrie Kashan Z, Ghandi Y, Bagherian T, Asemi Z. Metabolic response to selenium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol*; 2015 Jun.82(6):885-91.
27. Farrokhian A, Bahmani F, Taghizadeh M, Mirhashemi SM, Aarabi MH, Raygan F, et al. Selenium supplementation affects insulin resistance and serum hs-CRP in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Horm Metab Res*; 2016 Apr.48(4):263-8.
28. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci*; 2018 Jan.68(1):19-31.
29. Baltaci AK, Yuce K, Mogulkoc R. Zinc metabolism and metallothioneins. *Biol Trace Elem Res*; 2017 Aug 15.183(1): 22–31.
30. Guler I, Himmetoglu O, Turp A, Erdem A, Erdem M, Onan MA, et al. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biol Trace Elem Res*; 2014 Jun.158(3):297-304.
31. Zheng G, Wang L, Guo Z, Sun L, Wang L, Wang C, et al. Association of serum heavy metals and trace element concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population. *Biol Trace Elem Res*; 2015 Sep.167(1):1-10.
32. Sohrabvand F, Shirazi M, Shariat M, Mahdiyin F. Serum zinc level in infertile women with and without polycystic ovary syndrome: a comparative study. *Tehran Uni Med J*; 2013.71(3):157-63.
33. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr*; 2000 May.130(5S Suppl):1378S-83S.
34. Mills CF. *Zinc in Human Biology*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin; 1989. 388 p.
35. Foroozanfard F, Jamilian M, Jafari Z, Khassaf A, Hosseini A, Khorammian H, et al. Effects of zinc supplementation on markers of insulin resistance and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 2015 Apr.123(4):215-20.
36. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaei R, Monavari M, Asemi Z. Effects of zinc supplementation on endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, Coll Antropol; 2013 Jun.37(2):477-82.
13. 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, Greece)*; 2014 Apr-Jun.13(2):213-21.
14. Barr S, Hart K, Reeves S, Jeanes Y. Dietary intake, body composition and physical activity levels in women with polycystic ovary syndrome compared with healthy controls. *J Hum Nutr Diet*; 2008.4(21):377.
15. Wright CE, Zborowski JV, Talbott EO, McHugh-Pemu K, Youk A. Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*; 2004 Aug.28(8):1026-32.
16. Asghari G, Rezaeizadeh 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 Sep 28.108(6):1109-17.
17. 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. *Int J Epidemiol*; 2010.20(2):150-8.
18. 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 May.13(5):654-62.
19. 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 Oct.100(4):1081-8.
20. 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.
21. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*; 2012 Apr 01.16(7):705-43.
22. Kose SA, Naziroglu M. Selenium reduces oxidative stress and calcium entry through TRPV1 channels in the neutrophils of patients with polycystic ovary syndrome. *Biol Trace Elem Res*; 2014 May.158(2):136-42.
23. Coskun A, Arikan T, Kilinc M, Arikan DC, Ekerbicer HC. Plasma selenium levels in Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2013 Jun.168(2):183-6.
24. Wang Y, Lin M, Gao X, Pedram P, Du J, Vikram C, et al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the

double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Trace Elem Res*; 2016 Apr.170(2):271-8.

37.Lydic ML, McNurlan M, Bembo S, Mitchell L, Komaroff E, Gelato M. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 2006 Jul.86(1):243-6.

38.Fazelian S, Rouhani MH, Bank SS, Amani R. Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Trace Elem Med Biol*; 2017 Jul.42:92-6.

39.Amr N, Abdel-Rahim HE. The effect of chromium supplementation on polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*; 2015 Apr.28(2):114-8.



## Dietary intake of micronutrients in four phenotypes of polycystic ovary syndrome separately based on Rotterdam criteria

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

**Saeedeh Ziaei**, MD, Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Reproductive Health, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

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

**Hamid Alizadeh Otaghvar**, MD, Associate Professor of General Surgery, Trauma and Injury Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

**\*Azadeh Mottagh**, PhD, Assistant Professor of Nutrition, Research Center for Prevention of Cardiovascular Disease, Institute of Endocrinology & Metabolism, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (\*Corresponding author). mottaghi.azadeh@gmail.com

### Abstract

**Background:** Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder with inflammatory and oxidative stress foundation in reproductive-age women in Iran. Some micronutrients have anti-oxidant effects. For the first time, the present study aimed to compare the dietary intake of these anti-oxidant micronutrients 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 according to the Rotterdam criteria: A (n=41), B (n=33), C (n=40), D (n=37) and control (without PCOS) (n=31). Dietary intake assessment of zinc, selenium, chromium and carotenoids was carried out by a 168 item Food Frequency Questionnaire. Statistical analysis was performed using SPSS22 software and Kruskal-Wallis (KW) test followed by appropriate post hoc test, Mann-Whitney U (MW). Significant P-value was considered <0.05 for KW test and <0.005 for MW (based on Bonferroni correction).

**Results:** Dietary intakes of zinc and selenium were significantly lower in all phenotypes of PCOS than control group (MW; p<0.005). Chromium intake was significantly lower in phenotype D of PCOS compared to the control group (MW; p<0.001). No significant difference was found between PCOS phenotypes and the control group (KW; p> 0.05).

**Conclusion:** Regarding the research results, it is suggested that modification of the nutritional status of PCOS patients and the increased consumption of these antioxidant micronutrients in the diet will considerably reduce the intensity of PCOS. It will improve the situation of these patients.

**Keywords:** Phenotypes, PCOS, Zinc, Selenium, Chromium, Carotenoids