

مقایسه سطح CRP و ESR در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه شاهد

دکتر مینو یغمایی* - دکتر مژگان مختاری* - دکتر مسعود رودباری** - دکتر مهدی هراتی*** - دکتر حمیرا رشیدی**** - دکتر سروش دبیری***** - دکتر زهرا مودی*****

*استادیار گروه بیماری‌های زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

**استادیار آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

***استادیار گروه بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

****استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

*****دکترای علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه رفرانس استان سیستان و بلوچستان

*****استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۲/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۱۶

چکیده

مقدمه: التهاب خفیف مزمن می‌تواند افراد در خطر بیماری عروق کرونر قلب (CHD) و دیابت تیپ ۲ را پیش‌گویی کند. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) مقاومت به انسولین داشته بنابراین در معرض افزایش خطر ابتلا به (CHD) و دیابت تیپ ۲ هستند. هدف: بررسی ارتباط بین شاخص‌های التهاب خفیف مزمن با PCOS.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مورد-شاهدی روی ۲۷ زن مبتلا به PCOS با معیار تشخیصی اختلال قاعدگی و افزایش آندروژن (وجود علائم بالینی هائیرآندروژنیسم یا هائیرآندروژنیا) و ۲۷ زن سالم که از نظر BMI و سن با گروه مورد همسان بودند انجام شد. در کلیه افراد دو گروه مقادیر CRP، SHBG، ESR و تستوسترون اندازه‌گیری شد. بررسی مقاومت به انسولین با محاسبه نسبت قند خون ناشتا به انسولین ناشتا انجام شد. میانگین تستوسترون، ESR، SHBG، CRP و نسبت قند خون ناشتا / انسولین در دو گروه به وسیله t-test و ارتباط بین BMI، تستوسترون، SHBG و نسبت قند خون ناشتا به انسولین ناشتا و CRP و ESR با ضریب هم بستگی پیرسون بررسی شد.

نتایج: میانگین مقادیر CRP در دو گروه به طور معنی داری متفاوت و در گروه مورد بالاتر بود ($p=0/001$)، $2566/7 \pm 1730/22$ و $549/67 \pm 378/38$ و مقادیر ESR در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب $14/85 \pm 12/27$ و $7/74 \pm 3/6$ و تفاوت آن‌ها معنی دار بود ($p=0/007$). همچنین نتایج نشان داد که مقادیر Log CRP و Log ESR با BMI ارتباط معنی دار و با SHBG ارتباط معنی دار و معکوس دارند. بین Log ESR و Log CRP با تستوسترون ارتباطی وجود نداشت.

ارتباط FBS/ Fasting Insulin با Log CRP معنی دار و با Log ESR غیر معنی دار بود. نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که سطح CRP و ESR در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان با سیکل‌های قاعدگی و سطوح آندروژن طبیعی بالاتر است. به نظر می‌رسد که در زنان مبتلا به PCOS می‌توان از التهاب خفیف مزمن به عنوان عامل مشارکت‌کننده در افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر و دیابت تیپ ۲ نام برد.

کلید واژه‌ها: پروتئین راکتیوسی / سدیماتاسیون اریتروسیت / سندرم پلی کیستیک تخمدان

مقدمه

تخمدان پلی کیستیک اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط اشتین (Stein) و لونتال (Leventhal) توصیف شد (۱). سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال اندوکرین زنان است و بین ۵ تا ۱۰٪ زنان در سنین قبل از یائسگی به آن مبتلا هستند (۲ و ۳). همچنین این سندرم علت ۵۰ تا ۶۰٪ ناباروری‌های زنان با علت عدم

تخمک گذاری را تشکیل می‌دهد (۴). پاتوفیزیولوژی PCOS با مقاومت به انسولین، یعنی اختلال در عملکرد انسولین در برداشت و متابولیسم گلوکز، آغاز شده و در پی آن عدم تحمل به گلوکز به وجود می‌آید (۲). اختلال عملکرد انسولین و افزایش سطح متعاقب آن (۵) سبب کاهش سنتز دو پروتئین

پیش‌بینی کند (۱۶). همچنین دیده شده که در افراد با سطح CRP پایین، خطر ابتلا به سکته قلبی نصف افراد با سطح CRP بالاتر است (۱۷). در افراد با آنژین ناپایدار (unstable angina) با بررسی سطح CRP، می‌توان ارزیابی خطر را نسبت به آنچه با اندازه‌گیری Troponin حاصل می‌شود ارتقاء بخشید (۱۸).

همچنین دیده شده که CRP در افراد مبتلا به دیابت تیپ ۲ افزایش می‌یابد (۱۹) و مارکرهای Low grade chronic inflammation می‌توانند افراد در معرض خطر ابتلا به دیابت تیپ ۲ را به صورت غیروابسته پیش‌بینی کنند (۲۰ و ۲۱).

ESR (Erythrocyte Sedimentation rate) یکی دیگر از شاخص‌های وجود و شدت یک فرآیند التهابی است (۲۲).

علیرغم ارتباط موجود بین PCOS و مقاومت به انسولین، بین مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت تیپ ۲ و CRP و بیماری قلبی عروقی و دیابت تیپ ۲ (۱۱)، تا سال ۲۰۰۱ هیچ مطالعه‌ای در مورد ارتباط بین این مارکرها و PCOS انجام نشد (۱۵).

در این مطالعه ما فرضیه افزایش غلظت CRP و ESR در مبتلایان به PCOS در مقایسه با افراد سالم بررسی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی در سال‌های ۱۳۸۳ و ۱۳۸۴ در بیمارستان دانشگاهی علی‌ابن‌ابی طالب (ع) زاهدان انجام شد. کلیه مراجعه‌کنندگان به درمانگاه تخصصی زنان که تشخیص PCOS داشتند تا تکمیل تعداد نمونه‌ها (۲۷ نفر) در گروه مورد وارد شدند. برای هر نفر از گروه مورد یک زن سالم داوطلب که از نظر شاخص توده بدنی (BMI) با دو درجه اختلاف، و سن (در گروه‌های ۵ ساله) همسان بودند انتخاب شد. به کلیه افراد شرکت‌کننده (مورد و شاهد) در مورد مطالعه

binding مهم یعنی Insulin-like growth factor binding protein-I (IGFBP-I) و Sex hormone globulinbinding، که اولی به IGF-I, II و دومی به آندروژن‌ها متصل می‌شود، می‌گردد. کاهش این پروتئین‌ها سبب افزایش غلظت لیگاندهای آزاد و افزایش IGF-I, II سبب افزایش تولید آندروژن از طریق افزایش LH (Luteinizing hormone) می‌شوند (۶). انسولین هم در غلظت‌های بالا سبب فعال‌کردن گیرنده‌های IGF-I می‌شود (۷).

PCOS در تیپ ۲ اختلالات تخمک‌گذاری سازمان بهداشت جهانی (WHO) یعنی عدم تخمک‌گذاری با استروژن طبیعی normo estrogenic anovulation طبقه‌بندی می‌شود (۸). تشخیص PCOS براساس هاپیرآندروژنیسم بالینی یا هاپیرآندروژنیا و اختلال یا عدم تخمک‌گذاری مزمن و رد سایر علل ثانویه صورت می‌گیرد (۲، ۳، ۹ و ۱۰).

خطراتی که سلامت عمومی زنان مبتلا به PCOS را تهدید می‌کند ناشی از مقاومت به انسولین در این افراد است (۱۱). مقاومت به انسولین سبب هاپیرانسولینیا، دیس‌لیپیدمیا، فشارخون و افزایش خطر ابتلا به دیابت و بیماری عروق کرونر (CHD) می‌شود (۱۱). در واقع می‌توان PCOS را نوع وابسته به جنس سندرم متابولیک دانست (۱۲). ارتباط بسیار محکمی بین مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیوم (Endothelial dysfunction) وجود دارد (۱۳). صدمه به اندوتلیوم به علت مجموع آثار تخریبی التهاب مزمن تحت بالینی، استرس اکسیداتیو و هاپیرگلیسمی است (۱۴).

افزایش سطح CRP (C-reactive protein) به عنوان شاخص Low grade chronic inflammation می‌تواند افراد در خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CHD) و دیابت تیپ ۲ را پیش‌بینی کند (۱۵). یک مطالعه نشان داد افزایش CRP می‌تواند اتفاقات قلبی عروقی را هم در جمعیت با خطر پایین و هم در جمعیت با خطر بالا

توضیح داده شد و رضایت آنها برای شرکت در مطالعه دریافت شد.

تشخیص PCOS بر اساس وجود اختلال قاعدگی (کمتر از ۸ سیکل) در سال یا آمنوره بر اساس شرح حال فرد و افزایش آندروژن (بر اساس علایم بالینی) هاپیرآندروژنیسم با Score ۶ یا بالاتر، هیرسوتیسم با معیار تشخیصی modified Ferriman Gallway score و یا هاپیر آندروژنیا با معیار تشخیصی تستوسترون تام بالا یا Free Androgen Index بالا (۸ و ۲۳) بود.

در کلیه این افراد برای رسیدن به تشخیص PCOS موارد non classic congenital adrenal hyperplasia [با اندازه گیری سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون-17 (OHP در اول صبح و شرح حال و معاینه فیزیکی)]، کوشینگ (با شرح حال و معاینه فیزیکی)، هاپیرپرولاکتینیا (با اندازه گیری سطح پرولاکتین خون)، هاپیوتیروئیدیسم (با اندازه گیری TSH) تومورهای ترشح کننده آندروژن در فوق کلیه و تخمدان (با شرح حال، معاینه فیزیکی و اندازه گیری آندروژن های خون) رد شد (۲۳ و ۲۷).

کلیه زنان گروه شاهد دارای سیکل های قاعدگی منظم، عدم وجود هیرسوتیسم در معاینه فیزیکی و شرح حال و سطح طبیعی مقادیر اندازه گیری شده در آزمایش ها بودند.

معیارهای خروج از مطالعه، مصرف سیگار، مصرف هر گونه دارو (۲۸ و ۲۹) و وجود مدارکی دال بر عفونت اخیر یا فعلی در شرح حال یا معاینه فیزیکی بود.

برای افراد هر دو گروه مورد و شاهد مقادیر تستوسترون، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون، دی هیدرواپی آندروژن سولفات (DHEAS)، پرولاکتین، قند خون ناشتا (FBS)، انسولین، SHBG، TSH، CRP و ESR اندازه گیری شد.

آزمایش ها در افراد با سیکل قاعدگی مرتب در اوایل مرحله فولیکولار و در افراد با اولیگومنوره، پس از رد

احتمال بارداری در صورت نیاز، حداقل ۸ هفته بعد از آخرین خون ریزی قاعدگی انجام شد.

برای انجام آزمایش ها از هر فرد به صورت ناشتا ۲ سی سی خون سیراته و ۶ سی سی خون لخته گرفته شد. آزمایش ها FBS و ESR بلافاصله پس از خون گیری انجام شد و نمونه ها برای انجام مابقی آزمایش های در دمای ۲۰- درجه ی سانتی گراد نگهداری شد. برای جلوگیری از باقی ماندن طولانی مدت نمونه ها در حالت انجماد این آزمایش ها در سه مرحله انجام شد.

روش، دستگاه ها و کیت های مورد استفاده و مقادیر طبیعی و واحد اندازه گیری آزمایش های انجام شده به این شرح بود: اندازه گیری CRP با کیت شرکت dbc، به روش الیزا و با دستگاه Anthos 2020 کشور اتریش، اندازه گیری ESR به روش Westergren و اندازه گیری ۱۷- هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون، دی هیدرو اپی آندروژن سولفات، پرولاکتین و TSH با کیت شرکت کاوشیار و با روش رادیو ایمنو اسی با دستگاه گاما کانتیر Kontron کشور سوئیس انجام شد. بر اساس کیت های مورد استفاده مقادیر طبیعی ۱۷- هیدروکسی پروژسترون ۰/۱۵ تا ۱/۱ نانوگرم / میلی لیتر، تستوسترون ۰/۰۷ تا ۰/۶۵ نانومول / لیتر، دی هیدرواپی آندروژن سولفات ۳۰ تا ۳۳۳ پیکوگرم / دسی لیتر و پرولاکتین ۶۶ تا ۷۲۱ میلی واحد بین المللی / لیتر و TSH ۰/۴ تا ۴ میلی واحد بین المللی / لیتر بود. اندازه گیری FBS با روش گلوکز اکسیداز با دستگاه Technicon RA 1000 کشور ایرلند انجام شد. مقادیر طبیعی آن ۷۵ تا ۱۱۵ میلی گرم / دسی لیتر در نظر گرفته شد. اندازه گیری انسولین و SHBG با کیت شرکت IBL آلمان و به روش الیزا با دستگاه Anthos 2020 کشور اتریش انجام شد. مقادیر طبیعی برای انسولین ۵ تا ۱۹ میلی واحد بین المللی / میلی لیتر و برای SHBG ۱۵ تا ۱۲۰ نانومول / لیتر در نظر گرفته شد.

پس از انجام آزمایش‌های کلیه افراد هر دو گروه مورد و شاهد مقادیر FBS/Fasting Insulin برای بررسی مقاومت به انسولین (۸ و ۳۰) و Free Androgen Index $\text{Total Testosterone} / \text{SHBG} \times 100$ = محاسبه شد.

سپس میانگین و انحراف معیار سن، BMI، مقادیر تستوسترون، SHBG، CRP، ESR و نسبت Fasting Insulin / FBS کلیه افراد مورد مطالعه و دو گروه به طور مجزا محاسبه و میانگین‌های دو گروه توسط t-test با هم مقایسه شد. ارتباط بین متغیرهای BMI، تستوسترون، SHBG و نسبت Fasting Insulin / FBS با CRP و ESR نیز با استفاده از ضریب هم‌بستگی پیرسون بررسی شد.

از آنجا که برای گرفتن هم‌بستگی بین دو متغیر باید هر دو دارای توزیع نرمال باشند و مقادیر CRP و ESR دارای توزیع نرمال نبود ابتدا با استفاده از تبدیل لگاریتم این متغیر به توزیع نرمال تبدیل شد و سپس ارتباط بین BMI، تستوسترون، SHBG و نسبت Fasting Insulin / FBS با لگاریتم CRP و ESR بررسی شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار سن، BMI، مقادیر تستوسترون، SHBG، CRP، ESR و نسبت Fasting Insulin / FBS کلیه افراد مورد مطالعه و دو گروه مورد و شاهد به طور مجزا و نتایج مربوط به مقایسه میانگین‌های دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است.

همان طور که مشاهده می‌شود دو گروه از نظر BMI تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p = 0.892$) ولی میانگین سن گروه مورد از گروه شاهد بیشتر بوده به ترتیب 30.3 ± 9.05 و 28.2 ± 6.76 ($p = 0.045$). محل تقریبی جدول ۱

طبق پیش‌بینی میانگین مقادیر تستوسترون در افراد گروه مورد (1.81 ± 1.05) به صورت معنی‌داری بالاتر از افراد گروه شاهد (0.47 ± 0.13) بود ($p < 0.001$). همچنین میانگین مقادیر SHBG در افراد گروه مورد

به صورت معنی‌داری متفاوت بود (0.25 ± 0.11 و 0.13 ± 0.06) ($p < 0.001$). نتایج نشان داد که میانگین مقادیر CRP در دو گروه به طور معنی‌داری متفاوت (549.67 ± 378.38 و 256.67 ± 173.02) ($p < 0.001$) و در گروه مورد بالاتر بود. مقادیر ESR هم در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب 14.85 ± 12.27 و 7.74 ± 3.6 و تفاوت آن‌ها معنی‌دار بود ($p < 0.007$).

ضریب هم‌بستگی پیرسون نشان داده شد که بین مقادیر BMI و Log CRP ارتباط معنی‌داری موجود است ($r = 0.6$ و $p < 0.01$).

هم‌چنین بین مقادیر تستوسترون و Log CRP ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

ارتباط بین مقادیر SHBG و Log CRP ($P < 0.01$) و $r = 0.627$ و مقادیر نسبت Fasting Insulin / FBS و Log CRP ($r = -0.559$ و $p < 0.01$) معنی‌دار ولی معکوس بود. طبق نتایج بین مقادیر Log ESR و BMI و هم‌چنین مقادیر Log ESR و SHBG ارتباطی معنی‌دار (به ترتیب $p < 0.05$ و $r = 0.03$ ، $P = 0.035$ و $r = -0.288$) وجود داشت. ولی بین مقادیر Log ESR و تستوسترون و Log ESR و نسبت Fasting Insulin / FBS ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. (به ترتیب $p = 0.245$ و $r = 0.161$ ، $r = 0.564$ و $P = -0.08$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد غلظت CRP و همچنین ESR در خانم‌های مبتلا به PCOS در مقایسه با خانم‌های سالم با قاعدگی طبیعی و سطوح آندروژن طبیعی به طور واضحی بالاتر است.

اولین مطالعه در مورد بررسی التهاب خفیف مزمن در بیماران مبتلا به PCOS در سال ۲۰۰۱ انجام شد. این

مطالعه نشان داد که غلظت CRP در خانم‌های مبتلا به PCOS در مقایسه با خانم‌های سالم با قاعدگی طبیعی و سطوح آندروژن طبیعی (پس از اصلاح برای شاخص توده بدنی) به طور واضحی بالاتر است (۱۵).

مطالعه ما هم همانند مطالعات قبلی نشان داد که در گروه شاهد و گروه مورد غلظت CRP با شدت چاقی ارتباط مستقیم و با حساسیت به انسولین نسبت معکوس داشت ولی با غلظت تستوسترون تام ارتباطی نداشت (۳۱ و ۳۲).

در مورد ESR ارتباط با BMI به طور مشابه معنی دار و مستقیم بود ولی ارتباط معنی داری با نسبت FBS/ Fasting Insulin وجود نداشت.

این مطالعه نشان داد که شاخص توده بدنی در خانم‌های مبتلا به PCOS و گروه شاهد با غلظت CRP و ESR ارتباط دارد ولی جالب است که در سال ۲۰۰۰ یک مطالعه مقطعی روی ۱۶۸ مرد نشان داد که چاقی احشایی بدون ارتباط با چاقی تام با غلظت CRP ارتباط دارد (۳۳).

نتایج حاصل از مطالعه فوق با نظریه دخالت Tumor necrosis factor- α و اینترلوکین-۶ مشتق از بافت چربی در ایجاد التهاب خفیف مزمن هماهنگی دارد. به عبارت دیگر تجمع بافت چربی احشایی ممکن است عامل کلیدی در پیری تظاهرات سندرم متابولیک و التهاب خفیف مزمن باشد (۱۵). این مطالعات همچنین می‌توانند ارتباط بین CRP با حساسیت به انسولین را هم توجیه کنند (۳۲).

هرچند در این مطالعه مقادیر چربی احشایی اندازه‌گیری نشده ولی در خانم‌های مبتلا به PCOS احتمالاً توده چربی احشایی در مقایسه با افراد گروه شاهد (با BMI یکسان) بیشتر است. زیرا اغلب نسبت کمر به باسن این افراد بیشتر است (۳۴).

نبود ارتباط بین CRP و ESR و تستوسترون تام در گروه‌های شاهد و مورد پیشنهادکننده نبود ارتباط

هایپرآندروژنیا با التهاب خفیف مزمن است. در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده که بین غلظت تستوسترون تام و غلظت لیپیدها و اجزای آن‌ها در زنان مبتلا به PCOS ارتباط وجود ندارد (۳۵). این مشاهدات با نتایج یک مطالعه آینده‌نگر که نشان داد که دفع زیاد آندروژن‌ها در خانم‌ها با افزایش خطر بیماری عروق کرونر همراه نیست مطابقت دارد (۳۶).

امروزه می‌دانیم که CRP تنها یک شاخص وجود التهاب خفیف مزمن نیست بلکه می‌تواند به طور مستقیم با اختلال در عملکرد اندوتلیوم و فعال کردن کمپلمان‌ها در فرآیند آتروژنز موثر باشد (۳۷ و ۳۸).

مدارک افزایشده‌ای در مورد نقش التهاب در پاتوژنز بیماری قلبی عروقی وجود دارد. چندین مطالعه آینده‌نگر نقش التهاب مزمن خفیف که با افزایش مداوم و متوسط (ولی در محدوده نرمال) CRP نشان داده می‌شود، را در پیش‌بینی حملات ایسکمیک و سکته قلبی به صورت مستقل نشان داده‌اند (۴۱-۳۹).

این پدیده در افراد سالم (با یا بدون عوامل مستعدکننده کلاسیک بیماری قلبی عروقی) و همچنین در بیماران با بیماری عروقی اثبات شده گزارش شده است (۴۲ و ۴۳).

باتوجه به این مطالعه و مطالعات قبلی می‌توان نتیجه گرفت که در زنان مبتلا به PCOS می‌توان از التهاب خفیف مزمن به عنوان عامل مشارکت کننده در افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر و دیابت تیپ ۲ نام برد.

با توجه به نتایج مطالعه پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی در مورد استفاده از CRP و ESR در ارزیابی کارایی روش‌های درمانی در بیماران مبتلا به PCOS انجام شود. البته یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ نشان داد که مقادیر CRP در افراد مبتلا به PCOS که برای ۶ ماه متفردین دریافت کرده بودند به طور واضحی از $0.7 \pm$ میلی گرم/لیتر به 2.6 ± 1.52 میلی گرم/لیتر $0.8/3$ میلی گرم/لیتر

($p=0/006$) کاهش می‌یابد که این موضوع خصوصاً در آن دسته از مبتلایان که چاق هستند، بارزتر بود (۴۴). همچنین پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در مورد اینکه در صورت کاهش مقادیر ESR و CRP در هنگام درمان PCOS، دقیقاً کدام جزء فرآیند درمان سبب کاهش میزان ESR و CRP، و عوارض مربوط به التهاب مزمن خفیف، می‌شود، نیز انجام شود. مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ با هدف بررسی اثر کنترل قند در غلظت CRP در ۲۴۰ نفر از مبتلایان به دیابت تیپ ۲ انجام شد که نتایج آن نشان داد که کنترل قند تاثیر متوسطی روی کاهش غلظت CRP در این دسته از افراد داشت (۴۵). انجام مطالعاتی در مورد اینکه آیا در خانم‌های مبتلا به PCOS چربی احشایی مستقل از چربی کل بدن پیشگویی‌کننده غلظت ESR و CRP است یا خیر نیز

ضروری به نظر می‌رسد.

همچنین محققان حاضر نتوانستند توجیهی برای عدم ارتباط ESR و نسبت FBS/ Fasting Insulin (علیرغم وجود این ارتباط بین CRP و نسبت FBS/ Fasting Insulin) پیدا کنند.

تشکر و قدردانی: در اینجا بر خود واجب می‌دانیم از کلیه همکاران حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان و شورای پژوهشی دانشکده پزشکی که طرح اولیه را (به شماره ۶۵۶) تصویب کرده و حمایت مالی پژوهش را به عهده داشتند؛ از سرکار خانم بتول واعظی که نهایت همکاری را در انجام امور آزمایشگاهی با مجریان طرح داشتند و از سرکار خانم فرزانه منتظری‌فر که از همفکری ایشان استفاده کردیم سپاسگزاری نمائیم.

منابع

- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea Associated with Bilateral Polycystic Ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.
- Nestler JE. Polycystic Ovary Syndrome: a Disorder for the Generalist. *Fertil Steril* 1988; 70: 811-812.
- Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-780.
- Nestler JE. The Insulin Resistance Syndrome and PCOS: Clinical Implications. In: *The First Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*; 2003 Nov 20-22; Los Angeles, California, USA.
- Kelly CJG, Connell JMC, Cameron IT, Gould GW, Hyall H. The Long Term Health Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1327-1338.
- Voutilainen R, Franks S, Mason HD. Expression of Insulin- Like Growth Factor (IGF), IGF-Binding Protein, and IFG Receptor Messenger Ribonucleic Acids in Normal and Polycystic Ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 818-822.
- Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspective and Management. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 81:818-822.
- Richard SL. Diagnostic Criteria in Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med* 2003; 21(3): 267-275.
- Zawadzski JK, Dunaif A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. In: Dunaif A, (editors). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992:377-384.
- Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luomo MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A Modern Medical Quandary: Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Oral Contraceptive Pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1927-1932.
- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141-146.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- Cooke JP. Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance: A Vicious Cycle?. In: *The First Annual World Congress on the Insulin Resistance Syndrome*; 2003 Nov 20-22; Los Angeles, California, USA.

14. Tsilchorozidou T, Overton G, Conway GS. The Path Physiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60(1):1-17.
15. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell MC, Sattar N. Low Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2453-2455.
16. Ridker PM. Evaluating Novel Cardiovascular Syndrome: Can we Better Predict Heart Attacks? *Ann Intern Med* 1999; 130:933-937.
17. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long- Term Effects of P ravastatin on Plasma Concentration of C-reactive Protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-235
18. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Vegne P, Wallentin L. Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long-Term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-1147.
19. Kluft C, de Maat MP. Determination of the Habitual Low Blood Level of C-Reactive Protein in Individuals. *Heart J* 2001; 2:172-180.
20. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C- Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
21. Freeman D, Norrie J, Sattar N. The Determinations of Diabetes in the WOSCOPS Cohort Study. *Circulation* 2001; 103:357-362.
22. Wallach J. Interpretation of Diagnostic tests. 7th ed. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2000:50-57.
23. Slowey MJ. Polycystic Ovary Syndrome: New Perspective on an Old Problem. *South Med J* 2001; 94(2):190-196.
24. Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN. Which Hormone Tests for the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome?. *Br J Clin Endocrinol Metab* 1992; 99:232-238.
25. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Yredway D. Hirsutism: Implications, Etiology, and Management. *Is J Obstet Gynecol* 1981; 140:815-830.
26. Nestler JE. Sex Hormone-Binding Globulin: a Marker for Hyperinsulinemia and/or Insulin Resistance? [Editorial; comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:273-274.
27. Ehrmann DA. Medical Progress Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1123-36.
28. Bazzano LA, He J, Munter P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship Between Cigarette Smoking and Novel Risk Factors for Cardiovascular Disease in the United States. *ANN Intern Med* 2003; 138: 891-897.
29. Seirksma RC, Van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF. Moderate Alcohol Consumption Reduces Plasma C- Reactive Protein and Fibrinogen Levels; a Randomized Diet Controlled Intervention Study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1130-1136.
30. Lergo RS, Finegood D, Dunaif A. A Fasting Glucose to Insulin Ratio is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-2698.
31. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C- Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations with Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction: a Potential Role for Cytokines Originating from Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-978.
32. Festa A, D Agostino RJ, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insuline Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
33. Despers JP, Pascot A, Bergeron J. Abdominal Obesity: The Critical Correlate of Elevated Plasma C-Reactive Protein Levels Associated with Features of the Insuline Resistance Syndrome in Men. *Atherosclerosis* 2000; 151:98.
34. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric Variables and Metabolism in Polycystic Ovarian Disease. *Horm Metab Res* 1989; 21:391-397.
35. Pirwani I, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and Lipoprotein Subfractions in Women with PCOS. *Clin Endocrinol* 2001; 54:447-454.
36. Gorgels WJ, Graaf Y, Blankenstein MA, Collette HJ, Erkelens DW, Banga JD. Urinary Sex Hormone Excretions in Premenopausal Women and Coronary Heart Disease Risk: Anested Case-Referent Study in the DOM-Cohort. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:275-281.
37. Paseri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct Proinflammatory Effect of C-reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000; 102:2165-2168.
38. Legrand WK, Visser CA, Hermens WT. C- Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor: More than an Epiphenomenon?. *Circulation* 1999; 100:96-102.
39. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C Reactive Protein and Other Markers of

- Inflammation in the Production in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
40. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective Study of C-Reactive Protein and the Risk of Future Cardiovascular Events Among Apparently Healthy Women. *Circulation* 1998; 98:731-733.
41. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, Aspirin, and the Risk of Cardiovascular Disease in Apparently Healthy Men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979.
42. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-Reactive Protein and Risk of Coronary Events in Stable and Unstable Angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-466.
43. Koenig W, Sund M, Frohlich M. C-Reactive Protein a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men: Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237-242.
44. Morin- Papunen L, Rautio K, Ruukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin Reduces Serum C-Reactive Protein Level in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10):4649-54.
45. Rodriguez- Moran M, Guerrero- Romero F. Elevated Concentrations of C-Reactive Protein in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus are Moderately Influenced by Glycemic Control. *J Endocrinol Invest* 2003; 26(3):216-21.

Comparison of the CRP and ESR Levels between Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Control Group

Yaghmaei M. (MD), Mokhtari M. (MD), Roudbari M (PhD), Harati M. (PhD), Rashidi H. (MD), Dabiri S. (PhD), Moodi Z. (MD)

Abstract

Introduction: Low grade chronic inflammation can predict persons with risk of coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes. Women with Poly cystic ovarian syndrome (PCOS) are insulin resistant and have high risk for CHD and type 2 diabetes.

Objective: Evaluate the correlation between low grade chronic inflammation and PCOS.

Materials and Methods: This case-control study was done on 27 women with PCOS who were defined base on irregular menstruation and elevated androgen (clinical hyperandrogenism or hyperandrogenemia) and 27 healthy women who were matched as a control group base on similar body mass index (BMI) and age. CRP, ESR, SHBG and Testosterone were measured in all women in both groups. Determine of insulin resistance was assessed by estimation the ratio of FBS/ to Fasting insulin. The mean of testosterone, SHBG, CRP, ESR and the ratio of FBS/ to Fasting Insulin in the two groups were compared by t- test and the correlation between BMI, testosterone, SHBG and ratio of FBS/ to fasting insulin with CRP and ESR were analyzed by Pearson correlation coefficient.

Results: The finding showed: the mean of CRP was significantly difference in two groups and it was more in case group. ($549/67 \pm 378/38$ & $2566 \pm 10/22$, $P<0/001$). The mean of ESR was $14/85 \pm 12/22$ and $7/74 \pm 3/6$ in case & control groups respectively and there was significant difference between them ($P<0/007$). Also, there were significantly relation between log CRP and log ESR with BMI, there were a reversed significant relation between them and SHBG. There wasn't any relationship between log CRP & log ESR with testosterone. The collorate with FBS/Fasting Insulin and log CRP was significant and with log ESR was no significant.

Conclusion: This study indicated that level of CRP and ESR in patients is higher than control group. It seems that low grade of chronic inflammation is a contributor factor to increase risk of CHD and type2 diabetes.

Key words: C- reactive protein/ Erythrocyte Sedimentation rate/ Polycystic ovary syndrome