



مقایسه میزان پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین در خانم‌های مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک و نمایه توده بدنی طبیعی با افراد سالم

صادم اکبرزاده^۱، محمد رضا کلاتر هرمزی^۲، صغیری قاسمی^۳، الهه شبانکاره^۴، نیايش کشوری^۵، نیلوفر معتمد^۶، مجتبی جعفری^۷، علی موحد^۸، پرویز بزی^۹، خلیل پور خلیلی^{۱۰}، زهرا اکبری^{۱۱}، نجمه حاجیان^{۱۲}، فائزه جهان‌پور^{۱۳}، نرگس عبیدی^{۱۴*}

^۱ گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۲ گروه پزشکی داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۳ گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۴ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۵ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۶ گروه ایمونولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۷ گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۸ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^۹ گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

^{۱۰} گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۱/۶/۱۵ - پذیرش مقاله: ۹۰/۱۲/۲۴)

چکیده

زمینه: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک از بیماری‌های شایع غدد اندوکرین است که ۵ تا ۱۰ درصد از زنان سینین باروری را در گیر می‌کنند. این سندروم با اختلالاتی از جمله دیابت نوع ۲، اختلالات چربی خون و چاقی همراه می‌باشد. پروگرانولین و ریلکسین آدیپوکاین‌هایی هستند که در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها دخالت دارند. اطلاعاتی از سطح پلاسمایی این فاکتورها در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک با نمایه توده بدنی نرمال وجود ندارد که بر این اساس، مطالعه مذکور طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: مطالعه کنونی از نوع توصیفی می‌باشد که طی آن تعداد ۳۹ زن مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک با نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵ بر اساس معیار روتردام به عنوان گروه بیمار و ۳۸ زن سالم نیز به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. غلظت‌های پروگرانولین و ریلکسین پلاسما توسط تکنیک الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: غلظت‌های پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین و بعضی از پارامترهای بیوشیمیایی در گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ولی افزایش معنی‌داری در میزان VLDL، تری‌گلیسیرید (P=۰/۰۴۶)، انسولین (P=۰/۰۱۶)، HOMA-IR (P=۰/۰۱۵)، تستوسترون (P=۰/۰۱) و دهیدروآپی اندروروسترون سولفات (P=۰/۰۳۴) در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه میزان پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. شاید بتوان چنین استنباط کرد که نمایه توده بدنی نرمال کمتر از ۲۵ و قندخون ناشتای کمتر از ۱۱۰، سطح پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین در افراد سندروم تخمدان پلی‌کیستیک را تغییر نمی‌دهد. از سوی دیگر تغییرات تستوسترون، انسولین، دهیدروآپی اندروروسترون سولفات و HOMA-IR بهترمی‌توانند پیشگویی کننده ابتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک و دیابت ناشی از آن باشند.

وازگان کلیدی: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، پروگرانولین، ریلکسین، نمایه توده بدنی

* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پیراپزشکی، گروه هماتولوژی

مقدمه

(۱۰). غلظت سرمی آن بالا فاصله پس از ورزش افزایش ۴۸ ساعت بعد از ورزش کاهش می‌یابد (۱۱). پروگرانولین یک فاکتور رشد است که در تومور زایی در سلطان‌های گوناگون شامل سرطان پستان، کارسینومای تخدمان و گلیوبلاستوما شرکت می‌کند (۵). ریلکسین از لحاظ ساختمانی با انسولین ارتباط دارد (۱۲) و یکی از اعضای فوق خانواده انسولین می‌باشد (۱۳). دو زن ریلکسین به نام‌های H1 و H2 در انسان مشخص شده است (۱۴). گیرنده ریلکسین متعلق به خانواده گیرنده G پروتئین می‌باشد (۱۲).

هورمون پیتیدی ریلکسین، علاوه‌بر ارگان‌های سیستم تولید مثلثی جنس ماده، اعمال گستردگی در مغز، قلب، کلیه و پوست انجام می‌دهد (۱۵).

با توجه به اینکه در دنیا اطلاعات موجود در مورد ارتباط پروگرانولین و ریلکسین در زنان با نمایه توده بدنی نرمال مبتلا به این سندروم (نمایه توده بدنی کمتر یا مساوی ۲۵) اندک بود به همین دلیل مارکرهای بیوشیمیایی و سطح پارامترهای مذکور و تغییرات مرتبط با آن را در این گروه از بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی^۲ بود. به طور کلی ۷۷ زن در دو گروه تقریباً مساوی تحت گروه تیمار و کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. به این افراد در مورد انجام آزمایشات و پژوهش مذکور توضیح داده شد و با همکاری و رضایت ایشان، پارامترهای انترپومنتریک و بیوشیمیایی مورد ارزیابی قرار گرفت. تعداد ۳۹ زن (۱۵-۳۴ ساله) مبتلا به سندروم تخدمان پلی‌کیستیک

سندروم تخدمان پلی‌کیستیک از اختلالات رایج غدد اندوکرین می‌باشد که شمار زیادی از زنان در سنین باروری به آن مبتلا می‌شوند. این بیماری با قاعده‌گی نامنظم و هیپرادرگونیسم^۱ مشخص می‌گردد و با مقاومت انسولینی، اختلالات سلول بتای پانکراس، عدم تحمل گلوکز، دیابت نوع ۲، اختلالات لیپیدی و چاقی احساسی همراه می‌باشد (۱ و ۲).

سندروم‌های متابولیک با تجمع و ازدیاد توده چربی مرکزی در ارتباط هستند و بافت چربی، علاوه‌بر ذخیره سازی انرژی، تولید هورمون‌های مختلف و سیتوکاین‌هایی که آدیپوکاین نامیده می‌شود را بر عهده دارد (۳).

آدیپوکاین‌ها نقش گستردگی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها ایفا می‌کنند و به نظر می‌رسد نقش مهمی در پاتوزنر مقاومت به انسولین، دیابت و آترواسکلروز داشته باشند (۴). پروگرانولین یک گلیکوپروتئین ۵۷۶ اسید آمینه‌ای در انسان است (۵) که زن آن بر روی کروموزوم ۱۷ قرار گرفته است (۶) و پیوسته در تعدادی از سلول‌های اپی تلیال بهویژه پوست، دستگاه گوارشی، سیستم تولید مثلی، سلول‌های ایمنی و نورون‌های ویژه در مغز بیان می‌شود (۷) و ممکن است نقش تکثیری و توسعه‌ای در طی گاسترولاسیون و توسعه اپیدرم جنین، سیستم عصبی و رگ خونی داشته باشد (۸). افزایش غلظت‌های سرمی پروگرانولین در ارتباط با چاقی شکمی، افزایش گلوکز پلاسمایی و اختلالات لیپیدی می‌باشد (۹).

غلظت پروگرانولین سرم در زنان و مردان تفاوتی ندارد و به نظر نمی‌رسد که تغییرات آن وابسته به سن باشد

² Cross-Sectional

^۱ Hyperandrogenism

تا زمان انجام آزمایشات در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

پارامترهای بیوشیمیایی نظیر گلوكز، تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL-C و کراتینین توسط دستگاه اتو آنالیزر Selectra 2 و کیت پارس آزمون اندازه‌گیری شد. LDL-C توسط فرمول فرید والد Total cholesterol - (HDL-C+TG/5) به دست آمد و VLDL-C از طریق فرمول TG/5 محاسبه گردید (۱۷ و ۱۸). غلاظت انسولین پلاسمما، تستوسترون و دهیدروایپ اندرودسترون سولفات (شرکت DRG آلمان)، ریلکسین (AdipoGen Bensheim AG) و پروگرانولین (HOMA-IR) و تخریب پانکراس توسط تکنیک الیزا^۳ اندازه‌گیری گردید. ارزیابی مقاومت انسولینی (HOMA-IR)^۴ و تخریب پانکراس (HOMA-B)^۵ به ترتیب توسط فرمول‌های زیر محاسبه شدند (۱۹ و ۲۰).

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Insulin } (\mu\text{IU}) \cdot \text{FBS } (\text{mg dl})}{405}$$

$$\text{HOMA - B} = \frac{20 \cdot \text{Insulin} \cdot \text{FBS } (\mu\text{IU ml})}{\text{FBS } (\text{mmol ml}) - 3.5}$$

وزن و قد با استفاده از تکنیک‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی با فرمول [مترمربع]^۶ (قد/کیلوگرم) وزن] محاسبه گردید. برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) استفاده شد. از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کمی استفاده شد. با توجه به نرمال نبودن توزیع ریلکسین، از لگاریتم آن که دارای توزیع نرمال بود

طی مراجعه به متخصص زنان و زایمان درمانگاه تخصصی ابوالفضل بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام ۲۰۰۳ به عنوان گروه تیمار مورد بررسی قرار گرفتند. فرد مبتلا باید دو معیار از این ۳ معیار (عدم تحمل‌گذاری یا تحمل‌گذاری کم، هیپرآندروژنیسم به صورت بالینی و یا آزمایشگاهی، تخدمان پلی‌کیستیک در سونوگرافی) را داشته باشد (۱۶). علاوه‌بر این ۳۸ زن (۱۸-۳۹ ساله) با سونوگرافی طبیعی لگنی، قاعده‌گی منظم، بدون هیرسوتیسم و آکنه، و بی‌دلیل برای ناباروری به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. هر دو گروه از لحاظ نمایه توده بدنی با هم هماهنگ بودند و پرسشنامه طراحی شده برای همه آنها توسط پرسش‌گر تکمیل گردید.

تمامی افراد شرکت کننده در طرح فاقد بیماری تیروئید، نئوپلاسم، بیماری قلبی عروقی، دیابت، هیپرتانسیون و اختلالات کلیوی بودند و حداقل برای ۶ ماه داروهای پیشگیری از بارداری، گلوكورتیکوئیدها، داروهای محرک تحمل‌گذاری، داروهای ضد دیابت، ضد چاقی، ضد فشارخون، استروژن‌ها و آنتی آندروژن‌ها مصرف نکرده بودند. افراد با قندخون ناشتا ای بالای ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، نمایه توده بدنی بالای ۲۵ و سن بیشتر از ۴۰ سال از مطالعه حذف گردیدند.

خون‌گیری در فاز فولیکولار (روز اول تا چهارم قاعده‌گی) بعد از ۱۲ ساعت ناشتا ای شبانه انجام شد. نمونه خون وریدی بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح در لوله‌های حاوی اتیلن در آمین تترا استیک‌اسید دی‌سدیک (۱ میلی‌گرم به‌ازای هر میلی‌لیتر) جمع‌آوری شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۰۰۰g در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ گردید و فوراً پلاسمای حاصله به ویال‌های مختلف انتقال یافت و

^۳ ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

^۴ HOMA-A: Homeostasis assessment model for insulin resistance

^۵ HOMA-B: Homeostasis assessment model for B cell function

تفاوت معنی دار در میزان پلاسمایی پروگرانولین، ریلکسین، قندخون ناشتا، کلسترول، کراتینین، LDL، HOMA-B، BUN، HDL، VLDL معنی دار در میزان انسولین ($P=0.016$) و VLDL ($P=0.015$)، و تری گلیسرید، VLDL ($P=0.046$)، تستوسترون ($P=0.01$) و دهیدرو اپی اندرودسترون سولفات ($P=0.034$) در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل دیده شد (جدول ۲).

جدول ۲) میزان پارامترهای بیوشیمیابی در خانم های مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و نمایه توده بدنی طبیعی

با افراد سالم

P-value	گروه بیمار	گروه کنترل	پارامترها
.0/.۴۶	۹۲±۳۴/۳۳	۷۷/۷۱±۲۶/۸۵	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
.۰/۵۴۲	۱۵۵/۲۶±۲۷/۷۹	۱۵۱/۳۳±۲۸/۶۰	کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
.۰/۰۶۴	۴۱/۳۲±۹/۴۲	۴۵/۳۱±۹/۲۱	(mg/dl) HDL-C
.۰/۲۶۱	۹۵/۳۷±۲۴/۴۲	۸۹/۴۷±۲۱/۱۷	(mg/dl) LDL-C
.۰/۰۴۶	۱۸/۴۰±۶/۸۶	۱۵/۵۴±۵/۳۷	(mg/dl) VLDL-C
.۰/۴۰۴	۱۱/۵۶±۲/۶۱	۱۱/۰۰±۳/۲۵	(mg/dl) BUN
.۰/۰۹۳	۹۶/۹۷±۸/۲۴	۹۳/۸۴±۷/۹۲	قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
.۰/۰۱۶	۱۷/۵۸±۷/۰۲	۱۳/۹۵±۵/۸۶	انسولین (میکرو بیونیت در میلی لیتر)
.۰/۰۱۵	۴/۰۶±۱/۱۸	۳/۲۴±۱/۱۸	HOMA-IR
.۰/۲۹۸	۱۹۶/۹۹±۹۷/۰۵	۱۷۴/۲۱±۹۳/۴۷	HOMA-B
.۰/۴۹۶	۰/۷۲±۰/۶۵	۰/۶۱±۰/۷۳	ریلکسین (پیکو گرم در میلی لیتر)
.۰/۲۴۸	۱۰۰/۸۸±۱۹/۸۰	۱۰۱/۰۵±۲۴/۶۱	پروگرانولین (پیکو گرم در میلی لیتر)
.۰/۰۳۴	۳/۷۰±۲/۲۲	۲/۷۲±۱/۷۰	دهیدرو اپی اندرودسترون سولفات (میکرو گرم در میلی لیتر)
.۰/۰۱	۰/۴۸±۰/۱۶	۰/۳۸±۰/۱۳	تستوسترون (نانو گرم در میلی لیتر)
.۰/۴۵۹	۰/۷۲±۰/۱۳	۰/۷۵±۰/۱۳	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)

وقتی رابطه پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین با

استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین پروگرانولین و ریلکسین با متغیرهای آنتروپومتریک و بیوشیمیابی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. از رگرسیون لجستیک برای بررسی ارتباط سندروم تخمدان پلی کیستیک با سطوح پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین با کنترل متغیرهای مداخله گر استفاده شد. SPSS داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS (USA, II, Chicago, Inc) ویرایش ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از نظر آماری، ($P<0.05$) معنی دار تلقی شد.

یافته ها

نتایج حاصله از بررسی های آنتروپومتریک بیانگر نبود اختلاف معنی داری بین سن، وزن و نمایه توده بدنی در دو گروه تیمار و کنترل می باشد ($P>0.05$) در حالی که کاهش معنی داری از لحاظ قد ($P=0.046$) در گروه تیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (جدول ۱).

جدول ۱) مقادیر آنتروپومتریک در خانم های مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و نمایه توده بدنی طبیعی با افراد سالم

P-value	گروه بیمار	گروه کنترل	پارامترها
.۰/۱۳۱	۲۱/۸۷±۳/۹۲	۲۳/۲۹±۴/۲۲	سن (سال)
.۰/۹۴۳	۵۶/۵۱±۶/۵۰	۵۶/۶۱±۶/۲۵	وزن (کیلو گرم)
.۰/۰۴۶	۱۵۷/۸۹±۶/۴۸	۱۶۰/۷۳±۵/۷۵	قد (سانتی متر)
.۰/۰۸۷	۲۲/۶۵±۲/۱۰	۲۱/۸۸±۱/۷۹	نمایه توده بدنی (کیلو گرم بر مجدور متر)

اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

نتایج میزان قندخون ناشتا، تری گلیسیرید، کلسترول، کراتینین، BUN، HDL-C، LDL-C، VLDL-C، HOMA-B، HOMA-IR تستوسترون و دهیدرو اپی اندرودسترون سولفات در هر دو گروه تیمار و کنترل در جدول ۲ خلاصه شده است. اطلاعات حاصله از این بررسی بیانگر نبود

پلی کیستیک، نمایه توده بدنی بالا داشتند. مطالعات بیان کرده‌اند که دلیل چاقی در افراد سندرم تخمدان پلی کیستیک معلوم نیست ولی تصور می‌شود که چاقی ممکن است نقش پاتولوژیک در ایجاد سندرم در افراد مستعد بازی کند (۲۴) با توجه به یافته‌های فوق می‌توان چنین نتیجه گرفت که ممکن است نمایه توده بدنی نرمال، عدم وجود رابطه معنی‌دار در پروفایل چربی گروه بیمار و کنترل و قندخون ناشتای کمتر از ۱۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر عواملی باشند که در این مطالعه مانع تغییرات پروگرانولین و ریلکسین در افراد سندرم تخمدان پلی کیستیک شده‌اند. در تأیید نتایج حاصله مطالعات اشاره بر این دارند که افزایش غلظت‌های سرمی پروگرانولین در ارتباط با چاقی شکمی، افزایش گلوکز پلاسمما و اختلالات لیپیدی می‌باشد و به عنوان یک مارکر جدید التهاب مزمن در چاقی و دیابت نوع ۲ می‌باشد. همچنین یک مولکول مهم در پاسخ التهابی است و التهاب مزمن در ارتباط با چربی مرکزی و اختلال آن می‌باشد (۹).

غلظت آن در افراد دیابتی $1/4$ برابر بیشتر می‌باشد. غلظت پروگرانولین سرم با نمایه توده بدنی، توده چربی کل بدن و چربی شکمی ارتباط دارد و گزارش گردیده A1C که ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین پروگرانولین و CRP با حساسیت بالا وجود دارد (۱۰). مشخص گردیده است که تغییر الگوی آدیپوکاین در گردش می‌تواند نقص ابتدایی در چاقی باشد و ممکن است در بیماری مرتبط با چاقی شامل نقص متابولیسم گلوکز و ایجاد دیابت نوع ۲ شرکت نماید (۲۵).

افزایش غلظت پروگرانولین سرم در ارتباط با چاقی شکمی، گلوکز پلاسمما و اختلالات لیپیدی می‌باشد (۹). اختلاف معنی‌داری بین پروگرانولین و سن در این مطالعه مشاهده نشد و در مطالعات مشابه گزارش شده

پارامترهای اندازه‌گیری شده در گروه تیمار و کنترل با یکدیگر (به‌طور کلی) بررسی شدند، ارتباط معنی‌داری بین این پارامترها با سایر پارامترهای بیوشیمیایی اندازه‌گیری شده یافت نشد ($P > 0.05$).

بحث

در این مطالعه افزایش معنی‌داری در میزان انسولین در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل مشاهده شد که با مطالعه کیم (Kim) و همکاران هم‌خوانی داشت. نتایج حاصل از مطالعه کیم و همکاران بر روی میزان مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نشان داد که سطح انسولین ناشتا و HOMA-IR به‌طور معنی‌داری در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۲۱). در مطالعه که توسط Shroff.R و همکاران انجام شد پارامترهای متابولیک در زنان جوان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی شد که در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین پارامترهای سندرم متابولیک در ۲ گروه یافت نشد اما مقاومت به انسولین در زنان سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل بیشتر بود (۲۲) که با مطالعه ما هم‌خوانی داشت.

در مطالعه‌ای که توسط آزیز (Azziz) و همکاران صورت گرفت شیوع سندرم متابولیک در زنان سندرم تخمدان پلی کیستیک را نسبت به گروه کنترل بیشتر گزارش کرد (۲۳). در مطالعه یاد شده میزان HDL در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود که از این جنبه با مطالعه ما هم‌خوانی نداشت. در مطالعه فوق میانه سنی در زنان سندرم تخمدان پلی کیستیک ۲۷ سال و در گروه کنترل ۴۳ سال بود و ۲ گروه بیمار و کنترل از لحاظ نمایه توده بدنی محدود نشده بودند به‌طوری که $72/3$ درصد از افراد سندرم تخمدان

ریلکسین با هورمون‌های درگیر با سندروم تخمدارن پلی‌کیستیک نظیر تستوسترون، دهیدروآپی اندرودسترون سولفات نیز ارتباطی نداشت. ریلکسین پلی‌پتیدی است که بر روی بافت‌های تولید مثلی پستانداران و عموماً بر روی انبساط سرویکس و انقباض رحم مؤثر می‌باشد. منبع ساخت ریلکسین در بین گونه‌ها متغیر می‌باشد اما جایگاه غالب جسم زرد، جفت و رحم می‌باشد (۱۵). بسته به گونه‌ها، تشخیص ریلکسین در خون محیطی همیشه محدود به زنان حامله نمی‌شود، هر چند در سگ *domestic* به عنوان هورمون ویژه وابسته به حاملگی شناخته شده است (۳۳ و ۳۴).

در این بررسی میزان پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. شاید بتوان چنین استنباط کرد که نمایه توده بدنی کمتر از ۲۵ و قندخون ناشایی کمتر از ۱۱۰ و عدم تغییر آنها در گروه تیمار و کنترل موجب عدم تغییر سطح پلاسمایی پروگرانولین و ریلکسین در افراد سندروم تخمدارن پلی‌کیستیک می‌گردد و در چنین شرایطی تغییرات تستوسترون، انسولین، دهیدروآپی اندرودسترون سولفات و HOMA-IR بهتر می‌توانند پیشگویی کننده ابتلا به سندروم تخمدارن پلی‌کیستیک و دیابت ناشی از آن باشند.

References:

- Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
- Wild RA, Painter RD, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-51.
- Tan BK, Chen J, Lehnert H, et al. Raised serum adipocyte and adipose tissue retinol binding protein 4 in overweight women with polycystic ovary syndrome: effect of gonadal and adrenal steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2764-72.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
- Ong CH, Bateman A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell derived growth factor, acrogranin) in proliferation and tumorigenesis. *Histol Histopathol* 2003; 18: 1275-88.
- Bhandari V, Bateman A. Structure and chromosomal location of the human granulin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 188: 57-63.
- Daniel R, He Z, Carmichael KP, et al. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 999-1009.
- Daniel R, Daniels E, He Z, et al. Progranulin

که غلظت سرمی این پارامتر در زنان و مردان تفاوتی ندارد و به نظر نمی‌رسد که تغییرات آن وابسته به سن باشد (۱۰). در این مطالعه تغییر قابل ملاحظه‌ای بین میزان ریلکسین در گروه تیمار و کنترل مشاهده نشد و همچنین ارتباط معنی‌داری بین این پارامتر و کلیه فاکتورهای مورد مطالعه مانند عوامل مرتبط با دیابت نظیر انسولین مشاهده نشد اگر چه مطالعات نشان داده‌اند که ریلکسین از لحاظ ساختمانی با انسولین ارتباط دارد (۱۲) و یکی از اعضای فوق خانواده انسولین می‌باشد (۱۳). ریلکسین به نظر می‌رسد در بافت‌های تولید مثلی از طریق متابولیسم cAMP عمل نماید. (فعال شدن آدنیلات سیکلаз، فعال شدن پروتئین کیناز A و مهار فسفودی استراز). اما نوع ویژه مکانیسم سیگنال ترانس داکشن از طریق نیتریک اسید، سیگنال وابسته به فسفولیپید و تنظیم کانال یونی نیز عمل می‌کند (۲۶-۲۸).

ریلکسین به مقدار قابل ملاحظه‌ای در انسان و پریمات‌های غیر انسانی در طی فاز لوთال تولید می‌شود (۲۹ و ۳۰). رشد رحم را تحریک می‌کند و می‌تواند مسیر سیگنالین ریپتور استروژن را فعال کند (۳۱). درمان اولیه با استروژن عملکرد ریلکسین در جوندگان را افزایش می‌دهد (۳۲). با وجود این عوامل

- (acrogranin/PC cell-derived growth factor/granulin-epithelin precursor) is expressed in the placenta, epidermis, microvasculature, and brain during murine development. *Dev Dyn* 2003; 227: 593-9.
9. Youn BS, Bang SI, Kolting N, et al. Serum Progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue. *Diabetes* 2009; 58: 627-36.
 10. Kamei N, Tobe K, Suzuki R, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006; 281: 26602-14.
 11. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008; 88: 1379-406.
 12. Hsu SY, Nakabayashi K, Nishi S, et al. Activation of orphan receptors by the hormone relaxin. *Science* 2002; 295: 671-4.
 13. Soloff MS, Gal S, Hoare S, et al. Colonizing characterization and expression on the rat relaxin gene. *Gene* 2003; 323: 149-55.
 14. Hudson P, John M, Crawford R, et al. Relaxin gene expression in human ovaries and the predicted structure of human preprorelaxin by analysis of cDNA clones. *EMBO J* 1984; 3: 2333-9.
 15. Sherwood OD. Relaxin. In: knobil E, Neill JD, editors. *The physiology of Reproduction*. San Diego, CA: Raven press; 1988: p. 861-1009.
 16. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
 17. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
 18. Parck AC, Jung DH. Free and total cholesterol. In: Bauer ID, editor. *Clinical laboratory methods*. 9th ed. Missouri: Mossby Co; 1982: p. 546-9.
 19. Akbarzadeh S, Nabipour I, Jafari SM, et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Prac* 2012; 95: 132-8.
 20. Sun G, Bishop J, Khalili S, et al. Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down regulated by overfeeding in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 399-404.
 21. Kim YA, Noh JH, Kim DJ, et al. Serum adiponectin, TNF- α , IL-6 and resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J Korean Diabetes Assoc* 2006; 30: 104-11.
 22. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, et al. Young women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4609-14.
 23. Azziz R. How prevalent is metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 132-3.
 24. Escobar Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6364-9.
 25. van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444: 875-80.
 26. Bani D, Baccari MC, Nistri S, et al. Relaxin up-regulates the nitric oxide biosynthetic pathway in the mouse uterus: involvement in the inhibition of myometrial contractility. *Endocrinol* 1999; 140: 4434-41.
 27. Peters CA, Maizels ET, Robertson MC, et al. Induction of relaxin messenger RNA expression in response to prolactin receptor activation requires protein kinase C delta signaling. *Mol Endocrinol* 2000; 14: 576-90.
 28. Meera P, Anwer K, Monga M, et al. Relaxin stimulates myometrial calcium-activated potassium channel activity via protein kinase A. *Am J Physiol* 1995; 269: C312-7.
 29. Garibay-Tupas JL, Csizsar K, Fox M, et al. Analysis of the 5'-upstream regions of the human relaxin H1 and H2 genes and their chromosomal localization on chromosome 9p24.1 by radiation hybrid and breakpoint mapping. *Mol Endocrinol* 1999; 23: 355-65.
 30. Einspanier A, Zarreh-Hoshyari-Khah MR, Balvers M, et al. Local relaxin biosynthesis in the ovary and uterus through the oestrous cycle and early pregnancy in the female marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Hum Reprod* 1997; 12: 1325-37.
 31. Yan W, Ryan PL, Bartol FF, et al. Uterotrophic effects of relaxin related to age and estrogen receptor activation in neonatal pigs. *Reproduction* 2006; 131: 943-50.
 32. Vasilenko P 3rd, Frieden EH, Adams WC. Effect of purified relaxin on uterine glycogen and protein in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 163: 245-8.
 33. Steinetz BG, Goldsmith LT, Lust G. Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs. *Biol Reprod* 1987; 37: 719-25.
 34. Steinetz BG, Goldsmith LT, Harvey HJ, et al. Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin-treated pregnant bitches: detection of relaxin as a marker of pregnancy. *Am J Vet Res* 1989; 50: 68-71.

Original Article

Plasma progranulin and relaxin levels in PCOS women with normal BMI compared to control healthy subjects

S. Akbarzadeh¹, MR. Kalantar Hormozi², S. Ghasemi³, E. Shabankareh⁴,
N. Keshvari⁴, N. Motamed⁵, SM. Jafari⁶, A. Movahed¹, P. Bazzy⁷,
Kh. Poorkhalili⁸, Z. Akbari⁸, N. Hajian¹, F. Jahanpour⁹, N. Obeidi^{10*}

¹Department of Biochemistry, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

²Department of Internal Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

³Department of Obstetric and Gynecology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁴School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁵Department of Community Medicine, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁶Department of Immunology, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁷Department of Anatomy, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁸Department of Physiology, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁹Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

¹⁰Department of Hematology, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

(Received 14 Mar, 2012 Accepted 5 Sep, 2012)

Abstract

Background: Poly Cystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most commonly encountered endocrine gland disease affecting 5-10% of women at their reproductive age. This syndrome is associated with type 2 diabetes, dyslipidemia, and obesity. Progranulin and relaxin are adipokines that are related with carbohydrate and lipid metabolism. Due to limited data about progranulin and relaxin plasma levels' in women with PCOS and normal BMI, this study was conducted.

Material and Methods: This study is a cross-sectional. During the study 39 women with PCOS and BMI<25 on the basis of Rotterdam criteria were chosen as the patient group and 38 healthy women were selected as the control group. The concentration of progranulin and relaxin were measured by ELISA technique.

Results: The difference in Plasma concentration of progranulin and relaxin, and also some of the biochemical parameters in the patient group versus to the control group was not significant, but there was significant difference in the concentrations of VLDL, triglyceride ($p=0.046$), insulin ($p=0.016$), HOMA-IR ($p=0.015$), testosterone ($p=0.01$), and DHEAS ($p=0.034$) in the patients group compared to the control group.

Conclusion: In this study, the difference in Plasma concentration of progranulin and relaxin in the patient group compared to the control group was not significant. It could be inferred that lack of change in plasma level of progranulin and relaxin in women with PCOS is related to BMI<25 and FBS<110. Moreover, estrogens, insulin, DHEAS and HOMA-IR changes could be better predictors of PCOS and its associated diabetes.

Keywords: Poly Cystic Ovarian Syndrome (PCOS), progranulin, relaxin, Body Mass Index (BMI)

*Address for correspondence: Department of Hematology, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN; E-mail: n.obeidi@bpums.ac.ir

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>