Original Article

Effect of BMI on anti-Mullerian hormone gene expression in granulosa cells and blood biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome

Nouri M[1], Gharemanzadh K[2], Bijanpour H[3], Aghadavod E[4*]

1- Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R, Iran.
2- Department of Clinical Laboratory, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R, Iran.
3- Cardiovascular Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R, Iran.
4- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R, Iran.

Received September 15, 2015; Accepted November 11, 2015

Abstract:

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) often induces reduced ovulation, infertility and hyperandrogenism. Many PCOS cases manifest different degrees of obesity. The increased body mass index (BMI) may interfere with a successful reproduction. The purpose of this study was to assess the effect of increasing BMI on anti-Mullerian hormone (AMH) gene expression in granulosa cells and also biochemical factors among PCOS cases.
Materials and Methods: This cross-sectional study was carried out on 80 patients (mean age 20-35 y with PCOS or other non-PCOS infertility disorders) referred to Tabriz-Alzahra Fertility Center. Based on obesity degree and its signs, the cases were divided to four groups. In the same day of isolating oocytes, granulosa cells and serum were taken for gene expression and the analysis of biochemistry factors, respectively.
Results: AMH gene expression level were higher in PCOS compared to normal cases (P<0.05). While increasing BMI in the patients didn't show a significant decrease of AMH gene expression (r=-0.07), a significant positive correlation was observed between AMH and insulin resistance (r= 0.34, P<0.05).
Conclusion: AMH gene expression in PCOS cases is affected by the disease phenotype. Insulin resistance plays an important role in increasing serum AMH.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, BMI, Anti-Mullerian hormone, Insulin resistance

* **Corresponding Author.**
Email: Aghadavod@kaums.ac.ir
Tel: 0098 913 412 2334
Fax: 0098 315 554 1112

Conflict of Interests: ***No***
Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April , 2016; Vol. 20, No 1, Pages 57-63

Please cite this article as: Nouri M, Gharemanzadh K, Bijanpour H, Aghadavod E. Effect of BMI on anti-Mullerian hormone gene expression in granulosa cells and blood biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. ***Feyz*** 2016; 20(1): 57-63.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

تاثیر ضریب توده بدن بر بیان ژن آنتی‌مولرین هورمون در سلول‌های گرانولوزا و فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک

محمد نوری [۱]، کاظم قهرمانزاده [۲]، حسین بیژن پور [۳]، عصمت آقاداود جلفائی [۴*]

خلاصه:

سابقه و هدف: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) اغلب باعث کاهش اوولاسیون، ناباروری و هیپرآندروژنیسم می‌گردد. بسیاری از زنان مبتلا چاقی را در درجات متفاوتی از خود نشان می‌دهند. افزایش شاخص توده بدن (BMI) ممکن است باعث اختلال در درمان موفق باروری شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر افزایش BMI بر بیان ژن آنتی‌مولرین هورمون (AMH) در سلول‌های گرانولوزا و فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی-مقطعی در سال ۱۳۹۰ بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به PCOS و یا بیماران با اختلالات نازایی دیگر به غیر از PCOS) با درجات متفاوت BMI و متوسط سن ۲۰-۳۵ سال که به مرکز باروری الزهرا تبریز مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران بر اساس چاقی و دارابودن علائم بیماری PCOS به چهار گروه تقسیم شدند. در روز برداشت اووسیت، سلول‌های گرانولوزا جهت بررسی بیان ژن آنتی‌مولرین و سرم خون بیماران جهت اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی جمع‌آوری گردید.

نتایج: میزان بیان ژن AMH در افراد بیمار به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد نرمال بود ($P<۰/۰۵$)، درحالی‌که با افزایش BMI در افراد بیمار میزان بیان ژن AMH کاهش معنی‌داری را نشان نداد ($P>۰/۰۵$ و $r=-۰/۰۷$). از طرف دیگر یک ارتباط مثبت و معنی‌دار بین AMH و مقاومت به انسولین وجود داشت ($P<۰/۰۵$ و $r=۰/۳۴$).

نتیجه‌گیری: میزان بیان ژن AMH تحت تاثیر فنوتیپ بیماری قرار داشته و میزان مقاومت به انسولین در بیماران PCOS نقش مهمی در افزایش مقدار AMH سرمی ایفا می‌کند.

واژگان کلیدی: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، ضریب توده بدن، آنتی مولرین هورمون، مقاومت به انسولین

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۵، صفحات ۶۳-۵۷

مقدمه

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) polycystic ovary syndrome یک اختلال اندوکرینی شایع است که حدود ۸-۶ درصد زنان در سن تولید مثل را گرفتار می‌کند و اصلی‌ترین علت نازایی به‌دلیل عدم تخمک گذاری می‌باشد و پاتوژنز قطعی بیماری هنوز ناشناخته است [۱]. مطالعات اخیر بر این موضوع تاکید دارند که ممکن است چندین عامل در اختلالات فولیکوژنز اثر داشته باشند.

[۱] استاد، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۲] استادیار، اداره امور آزمایشگاه‌های بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۳] کارشناسی ارشد انگل شناسی، مرکز تحقیقات سلامت قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۴] استادیار، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

***نشانی نویسنده مسئول:**

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک

تلفن: ۰۹۱۳۴۱۲۲۳۳۴ **دورنویس:** ۰۳۱۵۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: Aghadavod@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۴/۸/۲۰

این سندروم باعث بروز ناباروری بدون تخمک گذاری در بین زنان قبل از سن منوپوز می‌گردد و دارای سه ویژگی اساسی است که شامل هیپرآندروژنیسم، حضور تعداد کیست‌های فولیکولی در داخل تخمدان و عدم تخمک گذاری مزمن می‌باشد [۲]. غالبا این‌طور تصور می‌شود که افزایش آندروژن‌ها باعث تداخل با مراحل بلوغ فولیکولی و به‌دنبال آن بروز فنوتیپ PCOS می‌گردد [۳]. فنوتیپ تخمدان در سندروم پلی‌کیستیک به‌صورت یک افزایش پشت سر هم تعداد فولیکول آنترال در زیر یک کپسول ضخیم شده می‌باشد که رشد این فولیکول‌ها در مرحله انتخاب فولیکول غالب، متوقف شده است؛ اکثریت این فولیکول‌ها مارکرهای بروز آترزی را نشان نمی‌دهند [۴]. یک تخمدان PCOS تخمدانی است که حاوی ۱۲ فولیکول و یا بیشتر بوده که قطر آنها ۲۹ mm و حجم تخمدان در بیماران حدود ۱۰ ml یا بیشتر است [۵]. آنتی‌مولرین هورمون یک عضو از سوپر خانواده Transforming growth factor ß- (TGF-ß) است که یک هومودیمر گلیکوپروتئینی با اتصالات دی-سولفیدی است و توسط سلول‌های گرانولوزا (خارجی‌ترین لایه فولیکول پری‌اوولاتور) تولید می‌شود [۶]. بیشترین مقدار تولید آنتی‌مولرین هورمون توسط سلول‌های گرانولوزا فولیکول‌های پره-آنترال و آنترال تولید می‌شود و از این‌رو به‌نظر می‌رسد که مقدار

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

این هورمون در بدن تحت تاثیر تعداد فولیکول آنترال در تخمدان می‌باشد [۷]. در مدل‌های آزمایشگاهی PCOS ثابت شده است که سطح تولید AMH توسط سلول‌های گرانولوزا افزایش می‌یابد، اما هنوز مشخص نشده است آیا مقدار افزایش یافته هورمون آنتی-مولرین در بیماری PCOS نتیجه افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال است و یا خود فولیکول‌ها مقادیر زیادی AMH را ترشح می‌کنند [۸]. مطالعات نشان می‌دهد فنوتیپ سندروم تخمدان پلی‌کیستیک و اثرات آن بر عملکرد تولید مثل به‌شدت تحت تاثیر چاقی است که در شروع دارای اثرات ژنتیکی و محیطی می‌باشد؛ سپس اغلب زنان دچار افزایش وزن می‌شوند. چاقی اثر منفی بر عملکرد متابولیسم هورمونی بدن دارد و زنان توزیع چربی بسیار متفاوتی را نشان می‌دهند [۹]. توزیع چربی به‌ویژه فرم شکمی همراه با اختلالات مقاومت انسولینی و نقص در تحمل گلوکز می‌باشد [۱۰]. به‌طور کلی زنان چاق بدون سندروم تخمدان پلی‌کیستیک دچار اختلالات باروری می‌گردند و در زنان چاق مبتلا به این بیماری مشکلات شدیدتر است؛ چرا که اغلب این زنان با پدیده هیپرانسولینمیا و درجات متفاوت هیپراندروژنمیا مواجه هستند که به‌طور مثبت و معنی‌داری با افزایش وزن ارتباط دارد [۱۱]. از طرف دیگر مطالعات نشان می‌دهد سندروم تخمدان پلی‌کیستیک ریسک بالا برای مقاومت انسولینی و هیپرآندروژنمیا در بیماران ایجاد می‌نماید و میزان آنها تحت تاثیر چاقی و افزایش وزن می-باشد [۱۲]. لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر افزایش شاخص توده بدن بر بیان ژن آنتی‌مولرین هورمون در سلول‌های گرانولوزا و هم‌چنین بررسی ارتباط بین افزایش وزن بر فاکتورهای بیوشیمیایی- کلینیکی بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها

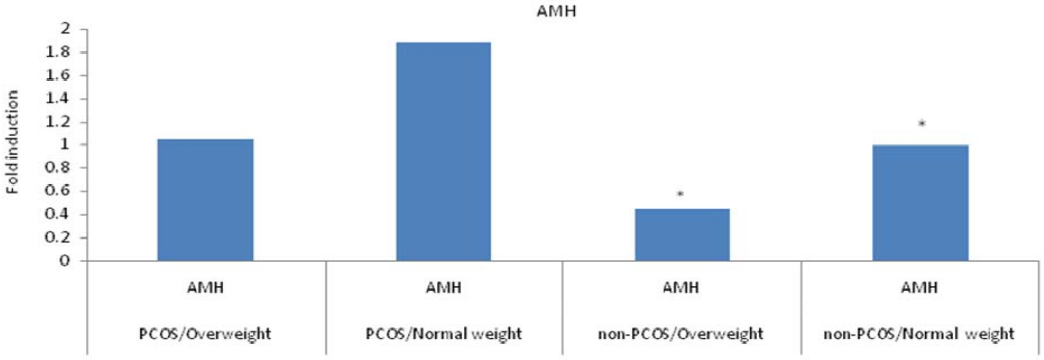
این مطالعه تحلیلی - مقطعی بر روی ۸۰ بیمار با متوسط سن ۲۰-۳۵ سال که به‌علت مشکل نازایی در سال ۱۳۹۰ به مرکز باروری الزهرا-تبریز مراجعه کرده بودند انجام شد. از کلیه بیماران فرم رضایت آگاهانه جهت شرکت در مطالعه تهیه شد. در طی مطالعه بیماران هیچ دارویی که با عملکرد طبیعی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس تداخل می‌کرد مصرف نکردند. بیماران برحسب معیار های سازمان بهداشت جهانی WHO و معیارهای Rotterdam به چهار گروه تقسیم شدند. معیارهای Rotterdam عبارتند از داشتن علائم اولیگومنوره یا آمنوره؛ بروز هیپرآندروژنیسم؛ و مشاهده حداقل ۱۰ الی ۱۲ عدد کیست در هر تخمدان توسط سونوگرافی. معیارهای ورود بیماران به این مطالعه در گروه بیماران PCOS، داشتن حداقل دو ویژگی از معیارهای Rotterdam بود و در گروه غیر PCOS بیمارانی که به‌علت مشکلات در باروری مردانه و یا به‌علت اختلالات توبول رحمی به مرکز باروری مراجعه کرده بودند، به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه سابقه ابتلا به بیماری‌های غدد آدرنال و یا تیروئید، سابقه ابتلا به بیماری‌های التهابی و سیستم ایمنی و سابقه هیپرپرولاکتینمی و سندروم کوشینگ بود. هم‌چنین، براساس شاخص توده بدن بیماران به زیر گروه‌های دارای وزن نرمال و داری افزایش وزن تقسیم شدند. به‌طور کلی بیماران به چهار گروه تقسیم شدند که عبارت بودند از: الف) بیماران PCOS با ۲۵≤BMI≤۲۹/۹ [Overweight]؛ ب) بیماران PCOS با مشخصه BMI≤۲۴/۹ ≤۱۸/۵ [Normal weight]؛ ج) بیماران غیر PCOS با مشخصه ۲۹/۹≤ BMI ≤ ۲۵ [Overweight]؛ و د) بیماران غیر PCOS با مشخصه ۲۴/۹≤ BMI ≤۱۸/۵ [Normal weight]. در روز نمونه‌گیری ابتدا از هریک از بیماران cc ۵ نمونه خون به‌منظور انجام آزمایشات خونی تهیه گردید. پس از برداشت اووسیت‌ها، مایع فولیکولی بیماران در لوله‌های استریل جمع‌آوری شده و به-سرعت به آزمایشگاه انتقال داده شد. پس از سانتریفوژ نمونه‌ها با دور rpm ۳۰۰۰ به‌مدت ۳ دقیقه، رسوب حاصل بر روی محلول فایکول جهت سانتریفوژ گرادیانت غلظتی انتقال داده شد و نمونه‌ها به‌مدت ۲۰ دقیقه با دور rpm ۴۰۰ سانتریفوژ گردید. سپس، سلول‌های گرانولوزا برداشت شده، ۲ الی ۳ مرتبه با محلول بافر فسفات شستشو داده شده و جهت انجام آزمایشات ملکولی در فریزر ۸۰- تا شروع آزمایشات ذخیره گردیدند. طراحی پرایمرهای ژن AMH و GAPDH (Housekeeping Gene) توسط نرم-افزار Beacon Designer و Oligo 7 انجام شد و پس از انجام برنامه BLAST، پرایمرها از شرکت تکاپوزیست ایران- تهران خریداری گردید. در شرایط استریل RNA نمونه‌ها با استفاده از کیت RNX-Plus از شرکت سیناکلون، ایران-تهران، استخراج گردید و کیفیت RNA با دستگاه NanoDrop ارزیابی گردید. سپس، نمونه‌ها با کیت MMLV-RTPCR از شرکت سیناکلون به cDNA تبدیل گردید. میزان بیان ژن AMH توسط دستگاه Bio-Rad iQ5 systems سنجیده شد. هم‌چنین، آنالیز نتایج QRT-PCR توسط روش Paffafi-qPCR انجام شد. آزمایشات سرمی نمونه‌ها شامل اندازه‌گیری سطح سرمی AMH، تستو-سترون، استرادیول، پروژسترون، LH، FSH، انسولین و گلوکز بود. آزمایشات اندازه‌گیری AMH، تستوسترون، استرادیول، پروژ-سترون و دیگر فاکتورهای مورد بررسی به روش ایمینواسی و با کیت (Architect Reagent Kits; Abbott Laboratories,

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

USA) و اندازه‌گیری گلوکز به‌روش گلوکز اکسیداز انجام شد. لازم به‌ذکر است از بین نمونه‌های سرمی تهیه شده دو عدد از نمونه‌ها به‌علت همولیز و هایپرلیپیدمی بیماران و نتایج کاذب از مطالعه خارج شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ انجام شد و داده‌ها به‌صورت $\overline{X} \pm SD$ بیان گردید. تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از آزمون ANOVA One-way برای متغیرهای دارای توزیع نرمال و آزمون Kruskal-Wallis برای متغیرهای دارای توزیع غیر نرمال مورد بررسی قرار گرفت. ضریب همبستگی اسپیرمن برای تعیین ارتباط بین افزایش BMI با هریک از متغیرها به‌کار برده شد و در تمام موارد $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میزان بیان نسبی ژن AMH در مقایسه با ژن GAPDH در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱- Fold induction بیان ژن AMH به‌صورت $\overline{X} \pm SD$ نمایش داده شده است.

* تفاوت معنی‌دار گروه نسبت به گروه کنترل است ($P<۰/۰۵$)

نمودار شماره ۱ بیانگر نتایج qRT-PCR برای بیان mRNA ژن AMH بعد از نرمالیزه شدن با ژن GAPDH در هر گروه بیماران است و نشان می‌دهد که بیان ژن AMH در گروه بیماران PCOS با ضریب توده بدنی نرمال نسبت به گروه بیماران non-PCOS/Normal weight افزایش می‌یابد؛ درحالی‌که میزان بیان نسبی ژن AMH در گروه بیماران PCOS/overweight در مقایسه با گروه PCOS/Normal weight کاهش می‌یابد. نتایج آزمایشات کلینیکی و بیوشیمیایی سرم خون بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. جدول مذکور نشان می‌دهد مقدار سطح سرمی AMH در بیماران PCOS نسبت به بیماران Non-PCOS بالاتر است ($P<۰/۰۵$). هم‌چنین، سطح سرمی AMH در گروه بیماران PCOS/overweight نسبت به گروه PCOS/normal weight در حدود ۳۱ درصد کاهش نشان داد. سطح سرمی AMH در گروه بیماران Non-PCOS/overweight نسبت به گروه Non-PCOS/normal weight در حدود ۸ درصد کاهش نشان داد و این نشان می‌دهد که احتمالا افزایش شاخص توده بدن ممکن است باعث کاهش AMH در بیماران گردد. هم‌چنین، سطح سرمی LH در بیماران PCOS نسبت به بیماران Non-PCOS بالاتر بود ($P<۰/۰۵$) و سطح سرمی LH در گروه بیماران PCOS/overweight نسبت به گروه PCOS/normal weight در حدود ۲۰ درصد کاهش نشان داد و این مقدار در گروه بیماران Non-PCOS/overweight نسبت به گروه Non-PCOS/normal weight در حدود ۲۷ درصد کاهش داشت. سطح سرمی FSH در بیماران PCOS نسبت به بیماران Non-PCOS کمتر بود ولی مقدار آن در بیماران PCOS/overweight نسبت به گروه PCOS/normal weight تفاوت چندانی نشان نداد. هم‌چنین، سطح سرمی تستوسترون در هر یک از گروه‌های بیماران تفاوت فاحشی نداشت. در این مطالعه بررسی میزان همبستگی بین هریک از فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون با افزایش سن، وزن و فاکتور مقاومت به انسولین در جدول شماره ۲ بررسی شده است. این جدول نشان می‌دهد میزان همبستگی AMH با افزایش سن کاهش یافته و یک ارتباط منفی بین سطح سرمی AMH با افزایش BMI وجود دارد ($P<۰/۰۵$). هم‌چنین، سطح سرمی LH با افزایش BMI کاهش معنی‌دار می‌یابد ($P<۰/۰۵$).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

جدول شماره ۱- نتایج آزمایشات کلینیکی و بیوشیمیایی سرم خون بیماران مورد مطالعه

فاکتورها	PCOS/ Overweight	PCOS/ Normal weight	Non-PCOS/ Overweight	Non-PCOS/ Normal weight
تعداد افراد	۲۰	۱۹	۱۹	۲۰
سن (سال)	۲۹±۴/۹	۲۸/۱±۴/۱	۲۸±۲/۳	۲۸/۹±۴/۲
BMI (kg/m^2)	۲۸/۴±۲/۷	۲۳±۱/۹	۲۸/۱±۲/۱	۲۲/۵±۱/۲
FSH (IU/L)	۵/۶±۱/۷ [b]	۵/۹±۱/۷ [c,d]	۷±۲/۵	۷/۲±۲/۳
LH (IU/L)	۷/۴±۴/۵ [a,b]	۹/۲±۶/۵ [c,d]	۴/۸±۲/۱ [e]	۶/۵±۳
LH/FSH	۱/۴±۰/۹ [b]	۱/۶±۰/۸ [c,d]	۰/۹±۰/۱	۱/۰±۰/۲
Estradiol (pg/ml)	۶۱/۲±۳۱/۱ [b]	۵۰/۲±۱۹/۱ [c,d]	۸۲/۵±۲۲/۲	۸۱/۷±۲۰/۳
Progesterone(ng/ml)	۱/۲±۰/۶	۱/۱±۰/۵	۰/۸±۰/۲	۰/۷±۰/۴
AMH (ng/ml)	۲/۷±۱/۵ [a]	۳/۹±۱/۳ [c]	۲/۶±۲/۱	۲/۸±۱/۸
Testosterone(ng/ml)	۱/۹±۰/۴	۲±۰/۷	۱/۷±۰/۴	۱/۲±۰/۵
Glucose (mg/dl)	۱۳۱/۹۶±۳۰/۵	۱۱۰/۹۶±۱۴/۵ [c]	۱۲۰/۴۶±۳۱ [c]	۹۵/۴۲±۱۴/۳۲
Insulin(µmol/L)	۲۴/۷±۹/۶ [a]	۱۱/۶±۲/۵ [c]	۱۹/۶±۱/۸ [e]	۱۳/۷±۲/۷
HOMA-IR	۷/۳±۱/۴ [a]	۵/۸±۰/۹ [c,d]	۲/۵±۱/۱	۲/۳±۰/۴
NO. Follicle	۱۲/۷±۳ [a,b]	۱۷/۲±۴ [c,d]	۷/۲±۱/۲	۹/۱±۲/۱

مقدارها به‌صورت $\overline{X} \pm SD$ نشان داده شده است و $P<۰/۰۵$ به‌عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

a: تفاوت معنی‌دار بین PCOS/overweight با PCOS/normal weight؛ b: تفاوت معنی‌دار بین PCOS/overweight با Non-PCOS/overweight؛ c: تفاوت معنی‌دار بین PCOS/normal weightبا Non-PCOS/normal weight؛ d: تفاوت معنی‌دار بین PCOS/normal weight با Non-PCOS/overweight؛ و e: تفاوت معنی‌دار بین PCOS/normal weight با Non-PCOS/normal weight

جدول شماره ۲- بررسی میزان همبستگی بین هریک از فاکتورهای بیوشیمیایی سرم خون بیماران مورد مطالعه با فاکتورهای کلینیکی

	Age	BMI(kg/m^2)	HOMA-IR
AMH(ng/ml)	-۰/۲۳*	-۰/۰۷	۰/۳۴*
Testosterone(ng/ml)	۰/۰۲	۰/۰۹	۰/۱۲
FSH(IU/L)	-۰/۱۵	-۰/۱۴	-۰/۱۴
LH(IU/L)	-۰/۱۰	-۰/۴۰*	۰/۳۶*
Estradiol(pg/ml)	۰/۰۱	۰/۱۳	۰/۱۴
Progesterone(ng/ml)	۰/۱۸	۰/۳۶*	۰/۳۹*
Follicle	۰/۰۶	-۰/۱۶	-۰/۰۸

نتایج میزان همبستگی (r) در جمعیت بیماران تحت مطالعه (n=۷۸) را نشان می‌دهد. * بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۵$ می‌باشد.

این جدول هم‌چنین نشان می‌دهد یک ارتباط مثبت و معنی‌داری بین AMH و HOMA-IR وجود دارد. نتایج بررسی همبستگی بین بیان ژن AMH با فاکتورهای کلینیکی و بیوشیمیایی نشان داد همبستگی بین بیان این ژن با افزایش BMI (r=-۰/۴۹ و $P<۰/۰۱$) و با مقاومت به انسولین (r=۰/۳۴ و$P<۰/۰۱$) وجود دارد. هم‌چنین، نتایج نشان داد یک ارتباط منفی بین بیان این ژن با افزایش سن (r=-۰/۰۶ و $P>۰/۰۵$) وجود دارد. ارتباط بیان ژن AMH با سایر فاکتورهای کلینیکی و بیوشیمیایی نیز بررسی شد که به‌دلیل معنی‌دار نبودن نتایج نشان داده نشده است.

بحث

بنابر نتایج مطالعات انجام شده در ۷۰-۳۰ درصد موارد زنان مبتلا به PCOS چاقی را با درجات متفاوت از خود بروز می‌دهند. یکی از اختلالات اصلی در بیماری PCOS اختلال در فولیکوژنز طبیعی است. مطالعات نشان می‌دهد که در تخمدان‌های پلی‌کیستیک یک منبع عظیم از فولیکول‌های در حال رشد از کلاس ۵-۱ (فولیکول‌های با قطرکمتر از ۵ میلی‌متر) وجود دارد. هم‌چنین، مراحل انتخاب فولیکول غالب و به‌دنبال آن بلوغ فولیکول انجام نمی‌شود که علت این تغییرات هنوز ناشناخته است [۳]. این‌طور گمان می‌رود که AMH ممکن است در به‌خدمت گرفتن فولیکول‌های پریموردیال و آغاز رشد سیکلیک فولیکول‌های در حال رشد دخالت داشته باشد؛ بنابراین AMH ممکن است در اختلالات فولیکوژنز در بیماران PCOS دخیل باشد [۱۳]. لذا، می‌توان بیان کرد که مقدار AMH سرمی با تعداد فولیکول‌های نابالغ موجود در تخمدان ارتباط دارد و بنابراین افزایش مقدار AMH سرمی باعث اختلال در انتخاب فولیکول غالب می‌گردد. در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است که میزان بیان ژن AMH در گروه بیماران PCOS افزایش می‌یابد ولیکن افزایش بیان ژن AMH تحت تاثیر فنوتیپ بیماری قرار دارد. هم‌چنین، نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد افزایش بیان ژن AMH در بیماران PCOS/-Overweight نسبت به بیماران non-PCOS/Normal weight

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

معنی‌دار نبود ($P>$۰/۰۵). در این مطالعه نشان داده شد که سطح سرمی AMH در بیماران PCOS/Normal weight افزایش قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با گروه بیماران غیر PCOS دارد (جدول شماره ۱) و این نتایج تایید کننده آزمایشات ملکولی مطالعه مذکور می‌باشد. از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که در حالت طبیعی با رشد فولیکول و رسیدن آن به مرحله آنترال سطح AMH کاهش می‌یابد و فولیکول‌ها نسبت به FSH حساس می‌شوند، ولیکن در افراد PCOS سطح مقدار AMH بسیار بالا است و حتی مقدار آن در مرحله فولیکول بالغ نیز بالاتر از افراد نرمال است و این با نتایج ما مطابقت دارد [۱۴]. بنابراین می‌توان گفت افزایش تولید AMH توسط سلول‌های گرانولوزا یک اختلال ذاتی در این سلول‌ها می‌باشد که حتی بعد از بلوغ فولیکولی نیز به تولید AMH ادامه می‌دهند [۱۵]. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که یکی از عوامل مهم اثرگذار بر مقدار AMH سرمی میزان مقاومت به انسولین در این بیماران می‌باشد و شدت آن بستگی به عوامل مختلف دارد. هم‌چنین، مطالعات نشان می‌دهد مقاومت به انسولین به‌عنوان یک مهارکننده فولیکوژنز است که به‌طور غیراختصاصی در توقف رشد فولیکولی در افراد PCOS دخیل می‌باشد. افزایش BMI باعث افزایش شدید در مقاومت به انسولین در این بیماران می‌گردد و این با نتایج ما کاملا مطابقت دارد [۱۶]. لازم به‌ذکر است عوامل متعددی بر مقاومت به انسولین دخیل می‌باشند که برخی از آنها هنوز ناشناخته می‌باشند. جدول شماره ۲ بیانگر میزان همبستگی مقاومت به انسولین با فاکتورهای هورمونی نظیر LH (r=۰/۳۶) و پروژسترون (r=۰/۳۹) می‌باشد؛ هم‌چنین، این جدول نشان می‌دهد که میزان همبستگی مقاومت به انسولین با AMH سرمی (r=۰/۳۴ و $P<$۰/۰۵) اهمیت بیشتری نسبت به میزان همبستگی BMI با AMH سرمی (r=-۰/۰۷ و $P>$۰/۰۵) دارد. مطالعات نشان می‌دهد سطح بیان ژن AMH و مقدار سرمی آن در افراد PCOS بالاتر از افراد نرمال است و یک ارتباط منفی بین افزایش BMI با مقدار AMH وجود دارد [۱۷] و این یافته با مطالعه ما مطابقت دارد. مطالعه ما نشان می‌دهد که سطح سرمی AMH با افزایش سن کاهش می‌یابد و این بیان می‌کند که AMH نمادی از ذخیره تخمدانی است (جدول شماره ۲). در یک مطالعه مشخص شد که افزایش BMI بر روی موفقیتIVF و برداشت فولیکول‌ها اثر منفی دارد [۱۸]؛ مکانیسم اثر آن هنوز ناشناخته است و این‌طور تصور می‌شود که از طریق تداخل با آدیپونکتین در سلول‌های گرانولوزا می‌باشد. آدیپونکتین‌ها از بافت چربی سفید ترشح می‌شوند و سطح سرمی آنها در افراد چاق کاهش می‌یابد. این ترکیبات در مایع فولیکولی نیز یافت می‌شوند و گیرنده‌های آنها بر روی سلول‌های گرانولوزا شناسایی شده است [۱۹]. این ترکیبات باعث القا سنتز فاکتور رشد عروق آندوتلیال و تغییر شکل دادن آنزیم‌های مسیر سنتز استروئیدها و کاهش بیان آنزیم آروماتاز می‌گردد؛ بنابراین، تغییر مقدار آدیپونکتین‌ها باعث تغییر مراحل القا اوولاسیون می‌گردد [۲۰]. در جدول شماره ۲ نشان داده شده است که یک ارتباط منفی بین افزایش BMI و تعداد فولیکول‌های برداشت شده وجود دارد که اگرچه این ارتباط معنی‌دار نبود اما قابل اغماض نیست ($P\geq$۰/۰۵، r=-۰/۱۶). از طرف دیگر در برخی مطالعات نشان داده شده است که یک ارتباط مثبت بین افزایش BMI و افزایش تستوسترون در بیماران PCOS و غیر PCOS وجود دارد [۲۱]. لازم به‌ذکر است که این یافته در مطالعه ما کاملا مشهود نبود (جدول شماره ۲) و بیان شده است که فنوتیپ بیماران PCOS در جوامع مختلف متفاوت می‌باشد که این موضوع می‌تواند توجیهی بر نتایج مطالعه ما باشد [۲۲]. در جامعه مورد مطالعه ما نقش مقاومت به انسولین اهمیت بیشتری نسبت به افزایش تستوسترون در بیماران مبتلا به PCOS ایفا می‌کند و در این بیماران با افزایش BMI میزان مقاومت به انسولین در مقایسه با افزایش تستوسترون، افزایش قابل توجهی را نشان داد (جدول شماره ۱).

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت میزان بیان ژن AMH تحت تاثیر فنوتیپ بیماری قرار داشته و از طرف دیگر میزان مقاومت به انسولین در بیماران PCOS یک نقش مهم در میزان AMH سرمی ایفا می‌کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از حمایت مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان تبریز به جهت کمک در اجرایی پژوهش حاضر تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Shorakae S, Boyle J, Teede H. Polycystic ovary syndrome: a common hormonal condition with major metabolic sequelae that physicians should know about. ***Intern Med J*** 2014; 44(8): 720-6.

[2] Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 2014; 43(1): 123-47.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]

[3] Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Metabolomics in polycystic ovary syndrome. ***Clin Chim Acta*** 2014; 429: 181-8.
[4] Cassar S, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE, Harrison CL, Strauss BJ, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Anti-Mullerian Hormone: Role of insulin resistance, androgens, obesity and gonadotropins. ***Clin Endocrinol (Oxf)*** 2014; 81(6): 132-8.
[5] Kazemi A, Hasan Zahraei R, Nasr Esfahani MH, Ahmadi M, Bashardoost N. Comparison of outcome of assisted reproductive methods in patient with polycystic ovaries syndrome and tubal factor. ***J Shahrekord Univ Med Sci*** 2006; 8(1): 1-7 (1): 1-7. [in Persian]
[6] Kwon SK, Kim SH, Yun SC, Kim DY, Chae HD, Kim CH, et al. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study. ***Fertil Steril*** 2014; 101(2): 435-41.
[7] Fonseca HP, Brondi RS, Piovesan FX, Miklos TG, Aldrighi JM. Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. ***Gynecol Endocrinol*** 2014; 30(9): 667-70.
[8] Li X, Shao R. PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. ***Am J Cancer Res*** 2014; 4(1): 73-9.
[9] Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Amiri M, Khafri S, Pasha NG. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. ***Int J Adolesc Med Health*** 2014; 26(4): 559-65.
[10] Niu Z, Lin N, Gu R, Sun Y, Feng Y. Associations between insulin resistance, free fatty acids, and oocyte quality in polycystic ovary syndrome during in vitro fertilization. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2014; 99(11): E2269-76.
[11] Chen L, Xu WM, Zhang D. The association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. ***Fertil Steril*** 2014; 102(4): 1167-1174.
[12] Hojlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. ***Dan Med J*** 2014; 61(7): B4890.
[13] Sunj M, Canic T, Jeroncic A, Karelovic D, Tandara M, Juric S, et al. Anti-Mullerian hormone, testosterone and free androgen index following the dose-adjusted unilateral diathermy in women with polycystic ovary syndrome. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*** 2014; 179: 163-9.
[14] Lan VT, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Mullerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. ***Reprod Biomed Online*** 2013; 27(4): 390-9.
[15] El-Mazny A, Abou-Salem N. Anti-Mullerian hormone and antral follicle count for prediction of ovarian stimulation response in polycystic ovary syndrome. ***Gynecol Endocrinol*** 2013; 29(9): 826-9.
[16] Cankaya S, Demir B, Aksakal SE, Dilbaz B, Demirtas C, Goktolga U. Insulin resistance and its relationship with high molecule weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history. ***Fertil Steril*** 2014; 102(3): 826-30.
[17] Caserta D, Adducchio G, Picchia S, Ralli E, Matteucci E, Moscarini M. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. ***Gynecol Endocrinol*** 2014; 30(6): 397-402.
[18] Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. ***Diabetes*** 2014; 63(4): 1270-82.
[19] Spanos N, Tziomalos K, Macut D, Koiou E, Kandaraki EA, Delkos D, et al. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. ***Obesity Facts*** 2012; 5(4): 495-504.
[20] Svendsen PF, Christiansen M, Hedley PL, Nilas L, Pedersen SB, Madsbad S. Adipose expression of adipocytokines in women with polycystic ovary syndrome. ***Fertil Steril*** 2012; 98(1): 235-41.
[21] Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. ***Obes Rev*** 2013; 14(2): 95-109.
[22] Ramanand SJ, Ghongane BB, Ramanand JB, Patwardhan MH, Ghanghas RR, Jain SS. Clinical characteristics of polycystic ovary syndrome in Indian women. ***Indian J Endocrinol Metab*** 2013; 17(1): 138-45.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-07]