

Effect of Alpha-Lipoic Acid on Blood Hormonal Parameters and Follicular Fluid Oxidative Stress Factors in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection

Elham Asa^{1*} , Rahil Janatifar¹ , Marziye Alavi Soltani¹ , Atefe Verdi¹ ,
Masoumeh Janbazi¹ 

¹ Department of Reproductive Biology, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Qom, Iran.

*Corresponding Author:
Elham Asa; Department of Reproductive Biology, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Qom, Iran.

Email:
asa.elham@gmail.com

Received: 28 Apr, 2020
Accepted: 02 Aug, 2020

Abstract

Background and Objectives: Alpha-Lipoic Acid (ALA) is a dietary supplement with antioxidant and anti-inflammatory properties. The present study aimed to evaluate the effect of alpha-lipoic acid on hormonal parameters of blood plasma serum and follicular fluid oxidative stress factors in infertile women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection.

Methods: Patients were selected from infertile women with polycystic ovary syndrome within the age range of 35-35 referring to Qom University Jihad Infertility Treatment Center. Patients were randomly assigned to treatment and control groups. The control group received 1500 mg metformin daily, whereas the treatment group received 600 mg alpha-lipoic acid with 1500 mg metformin (MET) daily for 8 weeks. Thereafter, anthropometric characteristics, blood glucose, plasma serum hormonal parameters, and follicular fluid oxidative stress factors were measured. Independent t-test and paired t-test were used to analyze the data if it was normal, and the Mann-Whitney U test was utilized if the samples were not normal.

Results: Glucose and insulin levels were significantly reduced in the ALA treatment group ($P < 0.05$). LH also showed a significant decrease in the ALA treatment group ($P < 0.05$); nonetheless, the levels of Follicle-Stimulating Hormone (FSH), testosterone, and estradiol did not change ($P < 0.05$). A significant difference was observed between the control and treatment groups in terms of oxidative stress markers (MDA and TAC) ($P < 0.05$).

Conclusion: As evidenced by the obtained results, ALA+MET consumption is effective in the reduction of oxidative stress, glucose, insulin, and LH levels. This property can be used to prevent complications of this disease, including hyperglycemia and hormonal imbalance.

Keywords: Alpha-lipoic acid; Infertility; Lipogenesis; Oxidative stress; Polycystic ovary syndrome.

DOI: 10.29252/qums.14.5.49

تأثیر آلفالیپوئیک اسید بر پارامترهای هورمونی خون و فاکتورهای استرس اکسیداتیو مایع فولیکولی در زنان نابارور مبتلابه سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم

الهام آسا*^۱، راحیل جنتی فر^۱، عاطفه وردی^۱، مرضیه علوی سلطانی^۱، معصومه جانبازی^۱

چکیده

زمینه و هدف: آلفالیپوئیک اسید (ALA) نوعی مکمل غذایی است که خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی دارد. مطالعه پیش رو به منظور بررسی اثر آلفالیپوئیک اسید بر پارامترهای هورمونی سرم پلاسمای خون و فاکتورهای استرس اکسیداتیو مایع فولیکولی در زنان نابارور مبتلابه سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم انجام شد.

روش بررسی: بیماران از بین زنان نابارور مبتلابه سندرم تخمدان پلی کیستیک در محدوده سنی ۲۵ تا ۳۵ سال مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری جهاد دانشگاهی قم انتخاب شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تیمار و کنترل تقسیم شدند. گروه کنترل، روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم متفورمین و گروه تیمار روزانه ۶۰۰ میلی گرم آلفالیپوئیک اسید به همراه ۱۵۰۰ میلی گرم متفورمین به مدت ۸ هفته مصرف کردند. سپس ویژگی‌های تن سنجی، میزان قند خون، پارامترهای هورمونی سرم پلازما و فاکتورهای استرس اکسیداتیو مایع فولیکولی اندازه گیری شد. برای تحلیل داده‌ها در صورت نرمال بودن از آزمون تی مستقل و زوجی و در صورت نرمال نبودن نمونه‌ها از آزمون یومن ویتنی استفاده شد.

یافته‌ها: سطح گلوکز و انسولین به طور معنی داری در گروه تیمار با آلفالیپوئیک اسید کاهش یافت ($P < 0/05$). هورمون لوتئینی (LH: Luteinizing Hormone) نیز کاهش معنی داری در گروه تیمار با آلفالیپوئیک اسید نشان داد ($P < 0/05$). سطح هورمون محرک رشد فولیکولی (FSH: Follicle-Stimulating Hormone)، تستوسترون و استرادیول تغییری حاصل نکرد ($P > 0/05$). اختلاف معنی داری در میزان مارکرهای استرس اکسیداتیو (MDA و TAC) بین دو گروه کنترل و تیمار مشاهده شد ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: مصرف آلفالیپوئیک اسید همراه با متفورمین در کاهش میزان استرس اکسیداتیو، میزان گلوکز خون و هورمون‌های انسولین و هورمون لوتئینی مؤثر است و از این خاصیت می توان در پیشگیری از عوارض ناشی از این بیماری شامل افزایش قند خون و مشکلات هورمونی استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: استرس اکسیداتیو؛ آلفالیپوئیک اسید؛ سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ لیپوژنر، ناباروری.

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Asa E, Janatifar R, Alavi Soltani M, Verdi A, Janbazi M. Effect of Alpha-Lipoic Acid on Blood Hormonal Parameters and Follicular Fluid Oxidative Stress Factors in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. Qom Univ Med Sci J 2020;14(5):49-58. [Full Text in Persian]

^۱ گروه پژوهشی بیولوژی تولیدمثل، واحد تحقیقات جهاد دانشگاهی، قم، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

الهام آسا؛ گروه پژوهشی بیولوژی تولیدمثل، واحد تحقیقات جهاد دانشگاهی، قم، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
asa.elham@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۰۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۱۲

مقدمه

دارد (۱۲،۱۳)، تحقیقات قبلی نشان داده‌اند تغییر در آندروژن‌های آدرنال یا تخمدان، ناشی از چاقی شکمی در خانم‌های سندروم تخمدان پلی‌کیستیک هستند. ذخیره زیاد لیپید در بافت چربی شکمی می‌تواند باعث اختلال در بافت چربی، افزایش سایتوکاین‌های سیستمیک یا موضعی و استرس اکسیداتیو شود.

آلفالیپوئیک اسید نوعی ترکیب طبیعی حاوی سولفور است که از اسید اکتانویک مشتق شده و یک مولکول طبیعی بی‌خطر است (۱۴). آلفالیپوئیک اسید آنتی‌اکسیدان زیستی قوی‌ای است و به‌عنوان یک کوفاکتور در کمپلکس آنزیمی دهیدروژناز میتوکندریایی در متابولیسم و تولید انرژی فعالیت دارد (۱۴). خصوصیات آنتی‌اکسیدانی آلفالیپوئیک اسید با اثرات شبه‌انسولینی همراه است، به طوری که می‌تواند در کاهش برخی عوامل مؤثر بر سندرم متابولیک کمک کند (۱۵). بدین ترتیب اثر آلفالیپوئیک اسید با سایر محرک‌هایی که سبب افزایش برداشت گلوکز می‌شوند متفاوت است و به دلیل اثر مستقیم بر مسیر انسولین، در بین درمان‌های رایج علیه هایپرگلیسمی نقش منحصر به فردی دارد (۱۶).

ترشح نامناسب گنادوتروپین‌ها با شکل کلاسیک سندرم پلی‌کیستیک تخمدان ارتباط دارد. در مقایسه با مرحله فولیکولی چرخه طبیعی قاعدگی، زنان مبتلا به سندرم پلی‌کیستیک تخمدان افزایش ترشح نامناسب هورمون لوتهینی و ترشح نسبتاً کم هورمون محرک رشد فولیکولی را نشان می‌دهند. در سندرم پلی‌کیستیک تخمدان، نسبت هورمون لوتهینی به هورمون محرک رشد فولیکولی می‌تواند به بیش از ۲/۵ برابر، حتی در چرخه تخمک‌گذاری افزایش یابد (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد متفورمین به‌تهدایی می‌تواند باعث بهبود فاکتورهای شیمیایی و هورمونی نظیر انسولین، هورمون لوتهینی و تستوسترون شود؛ اما همراهی متفورمین با داروهای آنتی‌اکسیدانی نظیر ان‌استیل سیستین این اثرات را بیشتر بهبود می‌بخشد (۱۸).

در مطالعه‌ای که تجویز هم‌زمان آلفالیپوئیک اسید و میواینوزیتول بررسی شده است، نشان داده شد این دارو می‌تواند در بهبود

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS: Polycystic Ovary Syndrome) از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز است (۱). این سندرم نوعی اختلال چندعاملی است که در اثر تعامل اختلال ژنتیکی و محیطی به وجود می‌آید (۲). علت دقیق آن کاملاً مشخص نیست، اما نوعی اختلال هورمونی است که با افزایش آندروژن و کاهش عملکرد دستگاه تولیدمثل زنان همراه است (۳). بیماری سندروم تخمدان پلی‌کیستیک با عدم تخمک‌گذاری مزمن، قاعدگی نامنظم، ویژگی‌های سندروم متابولیک مانند مقاومت به انسولین، عدم تحمل گلوکز، هیرسوتیسم، چاقی، دیابت نوع دو، نقص عملکردی سلول‌های بتا در لوزالمعده و تغییر در سطح هورمون‌های مترشحه از بافت چربی همراه است. افراد مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک سطح بالاتری از هورمون لوتهینی (LH: Luteinizing Hormone)، تستوسترون، کلسترول و تری‌گلیسرید و سطح پایین‌تری از هورمون محرک رشد فولیکولی (FSH: Follicle-Stimulating Hormone)، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin) و لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا نسبت به افراد سالم دارند (۴-۷). از طرف دیگر، به دلیل عدم تخمک‌گذاری مزمن و در معرض قرار گرفتن استروژن بدون همراهی با پروژسترون دارای افزایش خطر بروز سرطان رحم و دهانه رحم هستند. میزان شیوع آن بسته به تعریف استفاده‌شده، از ۴ تا ۵۲ درصد گزارش شده است (۸). شیوع این عارضه بر اساس معیار جهانی، در ایران ۴۱/۶ درصد گزارش شده است (۹،۱۰).

مطالعات نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو طی دو دهه گذشته توجه زیادی را به خود جلب کرده است؛ زیرا محققان پی برده‌اند که وضعیت اکسیداسیون غیرطبیعی در بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی و سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مرتبط است (۱۱). استرس اکسیداتیو به‌عنوان عامل بالقوه‌ای در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک پاتوژنز است و تعاملات نزدیکی با ویژگی‌های سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مانند مقاومت به انسولین، هایپر آندروژنیک و التهاب مزمن

و آلفالیپوئیک اسید برای بیماران بر اساس مقاله ارائه شده در این زمینه تجویز شد (۲۰). در این مطالعه افراد گروه کنترل (۲۰ بیمار) به مدت ۸ هفته تحت درمان متفورمین (MET) ۳ عدد قرص ۵۰۰ میلی گرم به صورت روزانه مصرف کردند و گروه تیمار (۲۰ بیمار) (متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید) به مدت ۸ هفته تحت درمان آلفالیپوئیک اسید (۶۰۰ میلی گرم در روز) به همراه ۳ عدد متفورمین با دُز ۵۰۰ میلی گرم به صورت روزانه بود. این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با شماره IR.IAU.QOM.REC. 1398.024 تصویب شد. سپس در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT20191210045681N1 ثبت شد.

وزن افراد با حداقل پوشش و بدون کفش با استفاده از وزنه سکا با دقت ۱۰۰ گرم اندازه گیری و ثبت شد. قد افراد با استفاده از قدسنج سکا با دقت ۰/۵ سانتی متر در وضعیت ایستاده و بدون کفش درحالی که کتفها در شرایط عادی قرار داشتند، اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی نیز محاسبه شد. فشار خون هر بیمار قبل از ورود به درمان در سومین روز سیکل قاعدگی اندازه گیری و ثبت شد. به منظور سنجش قند خون ناشتا و هورمون‌ها از بیماران به صورت ناشتا یک نوبت روز سوم سیکل قاعدگی قبل از شروع درمان و یک نوبت در روز جمع آوری تخمک، نمونه خون گرفته شد. بعد از جمع آوری، نمونه‌های خون بلافاصله با دور ۱۵۰۰ گریز از مرکز به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط سانتریفوژ شد (EBA20; Hattic, Germany) و سرم به دست آمده در فریزر ۷۰- درجه سانتی گراد تا زمان تحلیل ذخیره شد. به منظور سنجش هورمون محرک رشد فولیکولی، هورمون لوتئینی، تستوسترون، انسولین و قند ناشتا خون از کیت تجاری Abnova mIU/ml, Cat.N.DE1288 و دستگاه GmbH, Germany Demeditec Diagnostics بر اساس دستورالعمل استفاده شد. سطح مالون دی آلدئید (MDA) در مایع فولیکولی با استفاده از روش رنگ‌سنجی تیوباریتوریک اسید (TBA) با کیت TBARS(KA1381) (شرکت Abnova، تایوان) اندازه گیری شد. سنجش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) با استفاده از روش الایزا انجام شد.

در این مطالعه تحریک تخمدانی بیماران از طریق پروتکل کوتاه

فاکتورهای هورمونی در بیماران مبتلا به سندرم پلی کیستیک نقش داشته باشد (۱۹). امروزه با توجه به افزایش سندروم تخمدان پلی کیستیک در زنان، هنوز مطالعه‌های کاملی در زمینه تأثیر این آنتی‌اکسیدان در این بیماری صورت نگرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات مثبت آلفالیپوئیک اسید بر میزان قند خون، انسولین، پارامترهای هورمونی و کاهش میزان استرس اکسیداتیو انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی شدند. مطالعه حاضر نوعی کارآزمایی بالینی تصادفی یک‌سویه کور بود. بیماران شامل ۴۰ زن نابارور در محدوده سنی ۲۵ تا ۳۵ سال مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری رؤیا (جهاد دانشگاهی استان قم) بودند که پزشک متخصص زنان بر اساس پروتکل روتردام، سندرم تخمدان پلی کیستیک را در آنها تأیید کرده بود. شرکت کنندگان پس از بررسی پرونده و داشتن تمام شرایط مدنظر انتخاب شدند. قرار گرفتن بیماران در گروه کنترل و تیمار به صورت تصادفی انجام گرفت، به طوری که برای تصادفی سازی، در یک شیشه رنگی ۴۰ عدد گوی با شماره‌های ۱ تا ۴۰ ریخته شد و برای هر بیمار برحسب تصادف و قرعه یک گوی با شماره زوج یا فرد اختصاص داده شد. بیماران با عدد زوج در گروه تیمار و با عدد فرد در گروه کنترل قرار گرفتند. پس از بیان اهداف مطالعه و گرفتن رضایت کتبی و آگاهانه از افراد، اطلاعات جمعیت‌شناختی و تاریخچه پزشکی شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI)، میزان فعالیت بدنی، نوع و مقدار داروهای مصرفی و سابقه ابتلا به بیماری‌های مختلف توسط پرسش‌گر با مصاحبه و استفاده از پرسش‌نامه گردآوری شد. وجود سابقه بیماری‌های کبدی، کلیوی، پرکاری یا کم کاری تیروئید، نوسانات شدید قند خون، مصرف سیگار، مصرف انسولین یا مصرف هرگونه مکمل ویتامین و املاح طی سه ماه قبل از شروع مطالعه و ناباروری با عامل مردانه باعث حذف افراد از مطالعه شد. سپس دو گروه برحسب سن، داروهای دریافتی و شاخص توده بدنی، میزان فعالیت بدنی و ... همسان‌سازی شدند. دُز استفاده شده از متفورمین

معنی داری از نظر آماری وجود نداشت ($P > 0/05$).

مقایسه گلوکز و فاکتورهای هورمونی بین دو گروه درمان با متفورمین و درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید

طبق نتایج آزمون تی مستقل، کاهش معنی داری در سطح گلوکز ناشتا (FBS: Fasting Blood Sugar)، انسولین ناشتا در گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید نسبت به گروه درمان با متفورمین مشاهده شد ($P < 0/05$). همچنین کاهش معنی داری در سطح هورمون لوتئینی مایع فولیکولی در گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید در جدول ۲ مشاهده شد ($P < 0/05$)؛ اما تفاوت معنی داری در سطح هورمون محرک رشد فولیکولی، استرادیول و تستوسترون مایع فولیکولی وجود نداشت ($P > 0/05$). جدول ۲ نتایج آزمون تی زوجی قبل و بعد از مداخله را در هر گروه نشان می‌دهد.

مقایسه فاکتورهای استرس اکسیداتیو بین دو گروه درمان با متفورمین و درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید

در مطالعه حاضر مشاهده شد که سطح مالون دی‌آلدئید در گروه درمان با آلفالیپوئیک اسید به‌طور معنی داری کاهش یافت (جدول ۳، نمودار ۱). این در حالی است که میزان ظرفیت تام اکسیدانی بعد از درمان با آلفالیپوئیک اسید به‌طور معنی داری افزایش یافت (جدول ۳، نمودار ۲).

در نمودار ۱ میزان مالون دی‌آلدئید در گروه درمان با آلفالیپوئیک اسید به‌طور معنی داری کاهش داشت ($P < 0/05$). در نمودار ۲ میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه درمان با آلفالیپوئیک اسید به‌طور معنی داری افزایش داشت ($P < 0/05$).

(آنتاگونیست) انجام شد. روز سوم سیکل، روزی ۱ تا ۳ عدد آمپول سینال اف ۷۵ میلی گرمی تزریق شد. از بیماران سونوگرافی واژینال گرفته شد. وقتی حداقل دو فولیکول ۱۷-۱۸ و تعدادی فولیکول ۱۴-۱۶ میلی متری مشاهده شد، دو عدد آمپول دکاپیتیل ۰/۱ میلی گرم زیرجلدی تزریق و ۳۴ تا ۳۶ ساعت بعد تخلیه فولیکولی تحت بیهوشی انجام شد (۲۱).

برای سنجش مالون دی‌آلدئید و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، روز عمل تخمک‌کشی به‌منظور انجام تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم، به دنبال اسپیراسیون فولیکول، مایع فولیکولی از اولین دیشی که فولیکول جدا شد، جمع‌آوری شد. ضمناً مایع جمع‌آوری‌شده نباید خونی باشد. بلافاصله مایع فولیکولی با دور ۱۵۰۰ گریز از مرکز به مدت ۱۰ دقیقه در دمای محیط سانتریفوژ شد و سرم به‌دست‌آمده در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری فاکتورهای هورمونی تا زمان تحلیل ذخیره شد.

برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. برای بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. برای تحلیل داده‌ها در صورت نرمال بودن از آزمون تی مستقل و زوجی و در صورت نرمال نبودن نمونه‌ها از آزمون یومن‌ویتنی استفاده شد. اختلاف آماری در سطح $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌های کمی به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد.

یافته‌ها

مقایسه خصوصیات بین دو گروه درمان با متفورمین و درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید

میانگین وزن، قد و شاخص توده بدنی قبل و بعد از مطالعه بین گروه درمان با متفورمین و درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید در جدول ۱ آورده شده است که اختلاف

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین تن‌سنجی بین دو گروه درمانی

شاخص	گروه درمان با متفورمین		گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید	
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله
وزن (کیلوگرم)	$70/90 \pm 11/967$	$69/13 \pm 3/1$	$72/60 \pm 13/23$	$71/53 \pm 2/7$
قد (سانتی‌متر)	$161/32 \pm 1/1$	$161/32 \pm 1/1$	$160/53 \pm 1/3$	$160/53 \pm 1/3$
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	$27/6 \pm 4/2$	$26/8 \pm 4$	$28/02 \pm 5/37$	$27/1 \pm 5/17$

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین گلوکز و فاکتورهای هورمونی در دو گروه قبل و بعد از مداخله

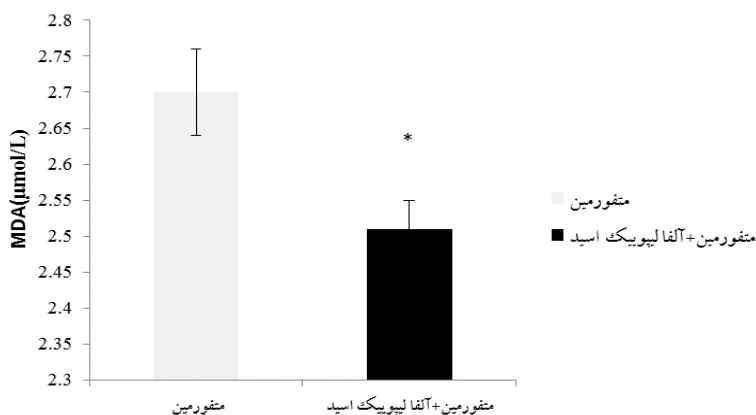
فاکتورهای هورمونی	گروه درمان با متفورمین			گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری
گلوکز ناشتا (میلی گرم بر دسی لیتر)	۹۸/۵±۲/۹۳	۹۵/۴۲±۲/۲۱	p = ۰/۰۴	۹۷/۴±۲/۳	۹۱/۳±۳/۵	p = ۰/۰۱
انسولین (mIU/L)	۶/۳۹±۴/۶۲	۵/۰۲±۳/۷۲	p = ۰/۰۳	۷/۰۵±۲/۷۴	۴/۱۴±۷/۷۵	p = ۰/۰۰۲
هورمون لو تینی (mIU/L)	۱۰/۵۳±۰/۳۸	۹/۱۳±۰/۲۲	p = ۰/۰۹	۱۱/۵۳±۰/۳۱	۷/۳±۰/۴۴	p = ۰/۰۱
هورمون محرک رشد فولیکولی (mIU/L)	۵/۱۸±۰/۱۲	۵/۰۸±/۲۲	p = ۰/۱۵	۶/۶۸±۰/۲۲	۵/۰۶±۰/۴۵	p = ۰/۰۸
نسبت هورمون لو تینی به هورمون محرک رشد فولیکولی	۲/۰۳±۰/۱۲	۱/۰±۷۹/۱۶	p = ۰/۰۹	۱/۷۲±۰/۲۱	۱/۳۸±۰/۳۴	p = ۰/۰۱
استرادیول (Pg/ml)	۷۱/۵۵±۴/۳۱	۶۹/۲۳±۳/۸۸	p = ۰/۱۴	۶۹/۵۳±۳/۳۱	۶۷/۲۳±۳/۳۷	p = ۰/۱۵
تستوسترون (ng/ml)	۲/۱۳±۰/۱۸	۱/۹±۰/۱۱	p = ۰/۰۹	۱/۱۳±۰/۱۴	۰/۹±۰/۱۱	p = ۰/۰۹

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

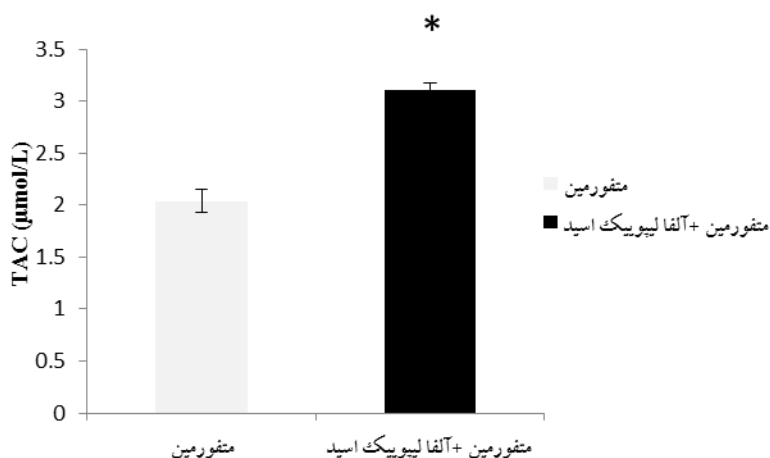
جدول شماره ۳: بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی (مالون دی آلدئید و ظرفیت تام اکسیدانی) در دو گروه قبل و بعد از مداخله

فاکتورهای بیوشیمیایی	گروه درمان با متفورمین			گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری	قبل از مداخله	بعد از مداخله	سطح معنی داری
مالون دی آلدئید (میکرومول بر لیتر)	۱/۱۴±۰/۱۱	۱/۱۱±۰/۰۸	p = ۰/۰۸	۲/۰±۷۰/۰۴	۲/۵۱±۰/۰۲	p = ۰/۰۱
ظرفیت تام اکسیدانی (میکرومول بر لیتر)	۲/۵۵±۰/۴۱	۲/۸۸±۰/۲۲	p = ۰/۰۶	۲/۰۴±۰/۰۶	۳/۱۱±۰/۱۱	p = ۰/۰۰۲

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.



نمودار شماره ۱: میزان مالون دی آلدئید در گروه درمان با آلفالیپوئیک اسید



نمودار شماره ۲: میزان ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در گروه درمان با آلفالیپوئیک اسید

بحث

اگرچه سندرم تخمدان پلی کیستیک بیماری نسبتاً شایع خانم‌ها در سن باروری (۱۵ تا ۴۵ سال) است و در این بیماری اختلالات هورمونی، تغییرات سیکل قاعدگی، وضعیت و توانایی باروری و شکل ظاهری خانم‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۲)، هنوز هم تأثیر این بیماری بر مشکل ناباروری و نتیجه حاصل از درمان‌های ناباروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از چالش برانگیزترین موضوعات تحقیق است.

این مطالعه با هدف بررسی اثر ترکیبی آلفالیپوئیک اسید و متفورمین بر پارامترهای هورمونی خون و فاکتورهای استرس اکسیداتیو مایع فولیکولی در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان میکرواینجکشن انجام شد. یافته‌ها نشان داد مصرف هم‌زمان آلفالیپوئیک اسید به همراه متفورمین در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک موجب کاهش معنی‌دار میزان هورمون لوتئینی، انسولین، گلوکز خون و میزان مالون دی‌آلدئید مایع فولیکولی و افزایش معنی‌دار ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در مایع فولیکولی نسبت به گروه مصرف متفورمین به تنهایی می‌شود.

مطالعات پیشین نشان دادند در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، سطوح سرمی هورمون لوتئینی افزایش می‌یابد که با افزایش دامنه و تکرار ضربات همراه است. این اتفاق می‌تواند به علت یک اختلال نوروآندوکرینی باشد که به افزایش ترشح هورمون رهاکننده گنادوتروپین منجر می‌شود. از آنجایی که هورمون لوتئینی به روش ضربانی ترشح می‌شود، میزان طبیعی آن دستخوش تغییرات شاخص توده بدنی است و با آن رابطه معکوسی دارد (۲۳، ۲۴). نتایج این مطالعه نشان داد میزان کاهش هورمون لوتئینی در بیمارانی که تنها از متفورمین استفاده می‌کردند معنی‌دار نبود که این نتیجه هم‌راستا با مطالعه فروزنده و همکاران است (۲۵). در بیمارانی که گروه تیمار متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید میزان هورمون لوتئینی کاهش معنی‌دار داشت. در این مطالعه میزان هورمون محرک رشد فولیکولی، تستوسترون و استرادیول تغییر معنی‌دار بین دو گروه تیمار و کنترل در مقایسه با قبل از درمان نشان نداد. نسبت هورمون لوتئینی/هورمون محرک رشد فولیکولی در گروه

متفورمین قبل و بعد از مصرف دارو تفاوت معنی‌داری نداشت، در صورتی که در گروه آلفالیپوئیک اسید به همراه متفورمین این نسبت کاهش و معنی‌دار بود.

نتایج این مطالعه نشان داد میزان انسولین و قند خون ناشتا در بیماران گروه درمان با متفورمین به همراه آلفالیپوئیک اسید به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه درمانی با متفورمین کاهش می‌یابد. این نتایج هم‌راستا با نتایج مطالعه پیشین است که نشان‌دهنده تأثیر مثبت مصرف آلفالیپوئیک اسید بر کاهش انسولین و میزان گلوکز خون و در نتیجه کاهش مقاومت به انسولین در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک است (۲۶). در مدل‌های حیوانی و انسانی، بیماران دیابت نوع ۲ میزان بیان لیپوئیک اسید سنتتاز (Lipoic Acid Synthetase) کاهش می‌یابد که مسئول ساخت آلفالیپوئیک اسید در میتوکندری پستانداران است. کاهش ساخت آلفالیپوئیک اسید در میتوکندری بر میزان جذب گلوکز در سلول‌های اسکلتی تأثیر منفی دارد که در نهایت به مقاومت انسولینی منجر می‌شود (۲۷). در حقیقت آلفالیپوئیک اسید مصرف گلوکز را از طریق افزایش پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK: AMP-Activated Protein Kinase) در ماهیچه اسکلتی و ازدیاد ژن ۴ گلوکز GLUT-4: Glucose Transporter type 4) بالا می‌برد. به نظر می‌رسد درمان با متفورمین نیز AMPK را فعال می‌کند (۲۸).

در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، افزایش انسولین موجب القا و افزایش $\alpha 17$ هیدروکسیلاز و در نتیجه کاهش کیفیت تخمک می‌شود. همچنین افزایش سطح هورمون لوتئینی و افزایش میزان گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) و کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی که در این بیماران گزارش شده است، نیز بر کیفیت و بلوغ تخمک‌ها تأثیر منفی دارد (۱۹)؛ بنابراین، تنظیم ترشحات غدد درون‌ریز می‌تواند موجب تعدیل یا کاهش عوارض ناشی از بیماری شود (۱۹). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد در گروه آلفالیپوئیک اسید به همراه متفورمین، میزان مالون دی‌آلدئید مایع فولیکولی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه متفورمین کاهش یافت. همچنین میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در اثر مصرف آلفالیپوئیک اسید در گروه آلفالیپوئیک اسید به همراه متفورمین به‌طور معنی‌داری

زایمان زودرس جلوگیری کند.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه کنونی نشان می‌دهد مصرف آلفالپوئیک اسید می‌تواند به‌عنوان نوعی آنتی‌اکسیدان مفید در کاهش قند خون، کاهش میزان مقاومت به انسولین و اصلاح اختلالات هورمونی و در نتیجه پیشگیری از عوارض بیشتر تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر باشد. از آنجایی که آلفالپوئیک اسید می‌تواند موجب احیا و ساخت آنتی‌اکسیدان‌های دیگر شود، میزان ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در این بیماران افزایش می‌یابد. این موضوع می‌تواند موجب افزایش کیفیت تخمک‌های به‌دست‌آمده و در نتیجه بهبود نتایج روش‌های کمک‌باروری شود. البته نیاز است مطالعات مولکولی بیشتری در زمینه نقش آلفالپوئیک اسید بر کنترل بیوشیمیایی مسیرهای متابولیکی زنان نابارور مبتلا به سندرم پلی‌کیستیک انجام شود و آنتی‌اکسیدان‌های بیشتری بررسی شوند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کارکنان سخت‌کوش مرکز فوق تخصصی درمان ناباروری جهاد دانشگاهی قم تشکر و قدردانی می‌شود که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند.

نسبت به گروه کنترل (متفورمین) افزایش داشت که این نتایج هم‌راستا با مطالعه جنازانی و همکاران است (۲۶).

مطالعات نشان می‌دهد افزایش استرس اکسیداتیو با میزان مقاومت به انسولین در ارتباط است و از آنجایی که آلفالپوئیک اسید عنصر اصلی آنزیم‌های میتوکندری و مسئول متابولیسم اکسیداتیو گلوکز و تولید انرژی سلول است، هنگامی که به‌صورت دارو استفاده می‌شود، آلفالپوئیک اسید به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان بی‌خطر و مؤثر عمل می‌کند، ویتامین‌های C و E را بازیافت می‌کند، سطح گوتاتیون را بالا می‌برد، موجب افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی می‌شود، گونه‌های اکسیژن فعال را کم می‌کند و در نتیجه میزان مالون دی‌آلدید را کاهش می‌دهد که نتیجه حملات رادیکال‌های آزاد به غشای سلولی است. مطالعات کشت سلولی نشان می‌دهد آلفالپوئیک اسید اثرات استرس اکسیداتیو را معکوس می‌کند و عملکرد انسولین را بهبود می‌بخشد (۲۶).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد تجویز متفورمین همراه با آلفالپوئیک اسید به‌عنوان مکمل دارویی می‌تواند نه تنها عوارض ناشی از سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مانند اختلال متابولیسم گلوکز را کاهش دهد، بلکه موجب کاهش میزان استرس اکسیداتیو و افزایش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی می‌شود و با اصلاح موارد فوق، امید می‌رود موجب بازده بهتر نتایج حاصل از روش‌های کمک‌بارداری شود و از دیابتی شدن و سقط جنین یا

References:

- Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008;60(1):39-51. [PMID: 18277351](#)
- Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006;30(1):19-26. [PMID: 17185788](#)
- DuRant EM, Leslie NS, Critch EA. Managing polycystic ovary syndrome: a cognitive behavioral strategy. *Nurs Womens Health* 2009;13(4):292-300. [PMID: 19686552](#)
- Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(7):273-9. [Link](#)
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45. [PMID: 16940456](#)
- Ruby LA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to reducing metabolic consequences. *J Nurse Practitioners* 2008;4(9):697-704. [Link](#)

7. Sharma A, Atiomo W. Recent developments in polycystic ovary syndrome. *Curr Obstet Gynaecol* 2003;13(5):281-6. [Link](#)
8. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:5-11. [PMID: 27151631](#)
9. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9(1):39. [PMID: 21435276](#)
10. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97(1):28-38.e25. [PMID: 22153789](#)
11. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8589318. [PMID: 26770659](#)
12. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005;26(2):251-82. [PMID: 15561799](#)
13. Papanlou O, Victor VM, Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 2016;22(18):2709-22. [PMID: 26881435](#)
14. Huerta AE, Fernández-Galilea M, Prieto-Hontoria PL, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Alpha-lipoic acid: a dietary supplement with therapeutic potential for obesity and related metabolic diseases. Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements. Massachusetts: Academic Press; 2019. [Link](#)
15. Mendoza-Núñez VM, García-Martínez BI, Rosado-Pérez J, Santiago-Osorio E, Pedraza-Chaverri J, Hernández-Abad VJ, et al. The effect of 600 mg alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress, inflammation, and RAGE in older adults with type 2 diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:3276958. [PMID: 31285784](#)
16. Yeh JI, Gulve EA, Rameh L, Birnbaum MJ. The effects of wortmannin on rat skeletal muscle dissociation of signaling pathways for insulin-and contraction-activated hexose transport. *J Biol Chem* 1995;270(5):2107-11. [PMID: 7836438](#)
17. Piltonen TT, Giacobini P, Edvinsson A, Hustad S, Lager S, Morin-Papunen L, et al. Circulating antimüllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term. *Fertil Steril* 2019;111(3):588-96.e1. [PMID: 30630591](#)
18. Cheraghi E, Mehranjani MS, Shariatzadeh MA, Esfahani MH, Ebrahimi Z. Co-administration of metformin and N-acetyl cysteine fails to improve clinical manifestations in PCOS individual undergoing ICSI. *Int J Fertil Steril* 2014;8(2):119-28. [PMID: 25083175](#)
19. Genazzani A, Despini G, Santagni S, Prati A, Rattighieri E, Chierchia E, et al. Effects of a combination of alpha lipoic acid and myo-inositol on insulin dynamics in overweight/obese patients with PCOS. *Endocrinol Metab Synd* 2014;3(140):2161-71. [Link](#)
20. Ebada MA, Fayed N, Fayed L, Alkanj S, Abdelkarim A, Farwati H, et al. Efficacy of alpha-lipoic acid in the management of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Pharm Res* 2019;18(4):2144-56. [PMID: 32184879](#)
21. Mehrafza M, Raoufi A, Abdollahian P, Nikpouri Z, Nasiri M, Hosseini A. In vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome treated with GnRH analogue. *Tehran Univ Med J* 2013;71(8):518-23. [Link](#)
22. Cheraghi E, Mehranjani MS, Shariatzadeh MA, Esfahani MH, Ebrahimi ZJ. N-Acetylcysteine improves oocyte and embryo quality in polycystic ovary syndrome patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: an alternative to metformin. *Reprod Fertil Dev* 2016;28(6):723-31. [PMID: 25482371](#)
23. Genazzani AD, Prati A, Simoncini T, Napolitano A. Modulatory role of D-chiro-inositol and alpha lipoic acid combination on hormonal and metabolic parameters of overweight/obese PCOS patients. *Eur Gynecol Obstet* 2019;1:29-33. [Link](#)

24. Foroozandeh M, Hosseini S. Effects of metformin and ginger rhizome extract on the pituitary-gonad function in adult female rats with polycystic ovary syndrome. *Armaghane Danesh* 2017;22(3):337-49. [Link](#)
25. Genazzani A, Shefer K, Della Casa D, Prati A, Napolitano A, Manzo A, et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest* 2018;41(5):583-90. [PMID: 29090431](#)
26. Lu CC, Chiang JH, Tsai FJ, Hsu YM, Juan YN, Yang JS, et al. Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by activating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling. *Int J Oncol* 2019;54(4):1271-81. [PMID: 30720062](#)
27. Han G, Gong H, Wang Y, Guo S, Liu K. AMPK/mTOR-mediated inhibition of survivin partly contributes to metformin-induced apoptosis in human gastric cancer cell. *Cancer Biol Ther* 2015;16(1):77-87. [PMID: 25456211](#)