

ارزیابی دقت و صحت تشخیص شاخص‌های محصول تجمع لیپید، مقاومت به انسولین، دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

الهام زارعی^۱، حسن مهاجری شهربابکی^۱، دکتر فاطمه محمدزاده^۲، دکتر سپیده بخشنده نصرت^۳، دکتر آزادرضا منصوریان^۴*

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- استادیار، فوق تخصص غدد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴- استاد، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین و هتروژن با پاتوژنز پیچیده میان زنان در سنین باروری است. PCOS به عنوان یک اختلال متابولیکی مانند مقاومت به انسولین در نظر گرفته می‌شود. این مطالعه به منظور ارزیابی دقت و صحت تشخیص شاخص‌های محصول تجمع لیپید (LAP)، مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، دور کمر (WC) و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه مورد - شاهدهی اندازه‌گیری‌های آتروپومتریک، پارامترهای بیوشیمیایی، شاخص LAP و مقاومت به انسولین در ۴۳ زن مبتلا به PCOS و ۴۰ زن غیر مبتلا به PCOS انجام شد. LAP به صورت TG (mmol/l) آ [دور کمر (cm) منهای عدد ۵۸] تعریف شد. PCOS بر اساس معیار روتردام تشخیص داده شد و مقاومت به انسولین بر اساس HOMA-IR تعریف شد. مقادیر شاخص توده بدن، LAP، WC و WHR با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: در گروه مورد میانگین سن، شاخص توده بدن، WHR و شاخص LAP به ترتیب 26.71 ± 0.76 ، 24.07 ± 0.86 ، 0.81 ± 0.06 و 47.13 ± 4.13 تعیین شد. همبستگی مستقیم و معنی‌داری میان شاخص HOMA-IR با شاخص توده بدن، WC و LAP در گروه مورد وجود داشت. همچنین تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد مقدار cut-off بهینه LAP، شاخص توده بدن، WC و WHR برای تعریف حضور مقاومت به انسولین به ترتیب $67/93$ (حساسیت $67/4$ درصد، ویژگی 75 درصد)، $27/91$ (حساسیت $67/4$ درصد، ویژگی 75 درصد)، 93 (حساسیت $47/4$ درصد، ویژگی $91/7$ درصد) و $0/81$ (حساسیت $67/4$ درصد، ویژگی $58/3$ درصد) تعیین شد. شاخص توده بدن، WC و LAP بیشترین منطقه سطح زیر نمودار را نشان داد.

نتیجه‌گیری: شاخص WC، شاخص توده بدن و LAP شاخص‌های قابل تهیه آسان و با دقت بالا هستند که ممکن است برای غربالگری مقاومت به انسولین در جامعه بیماران مبتلا به PCOS مفید باشند.

کلید واژه‌ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک، شاخص مقاومت به انسولین، محصول تجمع لیپید، نسبت دور کمر به دور باسن، شاخص توده بدن، دور کمر

* نویسنده مسؤول: دکتر آزاد رضا منصوریان، پست الکترونیکی azad_r_mansourian@yahoo.com

نشانی: گرگان، کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری، مجموعه آموزش عالی دانشگاه علوم پزشکی گلستان (شادروان فلسفی)

دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۳۰۴۳۴، شماره ۳۲۴۴۰۲۲۵

وصول مقاله: ۱۳۹۵/۸/۲۲، اصلاح نهایی: ۱۳۹۵/۱۱/۲۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۱۲/۷

مقدمه

بیماری اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط متخصصین زنان آمریکایی به نام Stein و Leventhal توصیف شد و با حضور دو معیار از سه معیار الف) حضور هاپیر آندروژنیسم (بالینی یا بیوشیمیایی)، ب) نامنظمی قاعدگی (الیگوامنوره / آمنوره)، ج) سونوگرافی تخمدان پلی کیستیک (وجود تعداد ۱۲ فولیکول یا بیشتر با قطر ۲-۹ mm و یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۱۰mL در هر یک از تخمدان‌ها) تشخیص داده می‌شود. همچنین خروج از دیگر اختلالات که

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین و هتروژن با پاتوژنز پیچیده میان زنان در سنین باروری است. شیوع PCOS وابسته به معیار تشخیصی آن است و از ۹ درصد مطابق با معیار تشخیصی NIH در سال ۱۹۹۰ تا ۱۸ درصد مطابق با معیار تشخیصی روتردام در سال ۲۰۰۳، از جمعیت زنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱، ۲). این

معیار ورود به مطالعه گروه شاهد شامل محدوده سنی باروری (۳۷-۱۵ سال)، سیکل تخمک‌گذاری طبیعی (28 ± 2) روز در هر سیکل، عدم نشانه از علائم بالینی و بیوشیمیایی هایپراآندروژنیسم یا PCOS بود. همه افراد گروه شاهد از لحاظ بالینی سالم بوده و هیچیک از بیماری حاد یا مزمن رنج نمی‌بردند و همگی یوتروئید بودند (۹).

معیار عدم ورود به مطالعه شامل وجود دیگر علل رایج هایپراآندروژنیسم یا اختلالات قاعدگی از جمله هایپرپرولاکتینمی یا افزایش مزمون PRL، هایپرپلازای مادرزادی آدرنال، سندرم کوشینگ، تومورهای ترشح‌کننده آدرنال، همچنین بیماری‌های سندرم کوشینگ، آکرومگالی، نقص تیروئید یا مقدار TSH غیرطبیعی، دیابت ملیتوس، نقص کبدی، نقص کلیوی، فشار خون بالا و دیگر بیماری‌های قلبی - عروقی، پائستگی و بارداری بود (۹).
نمونه‌گیری خون (۵ میلی‌لیتر) در اوایل فاز فولیکولار (روز ۳-۸ چرخه قاعدگی) طی یک نوبت خون دهی در بین ساعت‌های ۹ تا ۱۱ صبح بعد از یک شب ناشتایی (در حدود ۱۰ ساعت ناشتایی) از افراد گروه مورد و شاهد گرفته شد.

رضایت کتبی از بیمار، اطلاعات دموگرافیک، آنتروپومتریک و سابقه پزشکی بیمار در یک چک لیست ثبت شد. افراد مورد مطالعه از نظر سن (± 5) همسان‌سازی شدند. پس از خون‌گیری، نمونه خون را در لوله‌های آزمایش لخته ریخته و سپس در سانتریفوژ به مدت ۲۰ دقیقه و دور ۲۰۰۰ قرار دادیم که بلافاصله سرم جدا گردید. سپس سرم جداسازی شده را در چندین میکروتیوپ تقسیم‌بندی کرده و میکروتیوپ‌ها را تا زمان انجام آزمایشات بعدی تحت دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری کردیم. نمونه‌های سالم هم به همین شکل جمع‌آوری و تقسیم‌بندی شدند. قبل از انجام آزمایشات میکروتیوپ‌ها را از فریزر خارج کرده تا درجه حرارت نمونه‌ها به دمای اتاق رسیدند و از انجماد خارج شدند. بعد از نمونه‌گیری از گروه بیمار، افراد گروه کنترل نمونه‌گیری شدند.

برای اندازه‌گیری فشارخون از بازوبند متناسب با دور بازو و فشارسنج جیوه‌ای استفاده شد و فشارخون افراد در وضعیت نشسته از دست راست پس از حداقل پنج دقیقه استراحت گرفته شد. اندازه‌گیری وزن برای محاسبه شاخص توده بدن به وسیله وزنه دیجیتال استاندارد (روستیک مدل Personal، ساخت ایران) انجام شد. اندازه‌گیری قد برای محاسبه BMI به وسیله متر انجام شد. سپس BMI بر اساس نسبت وزن فرد برحسب کیلوگرم بر مجذور قد برحسب متر برای تمامی افراد محاسبه شد (۱۰).

اندازه‌گیری دور کمر و دور باسن برای محاسبه شاخص WHR به وسیله متر انجام شد. سپس WHR یا نسبت دور کمر به دور باسن به وسیله تقسیم حداقل محیط کمر به محیط باسن برای تمامی افراد محاسبه گردید (۱۰).

می‌تواند باعث نامنظمی قاعدگی و هایپراآندروژنیسم شود (۳). PCOS به عنوان یک اختلال متابولیکی، مانند مقاومت به انسولین نیز در نظر گرفته می‌شود و یک عامل خطر مستقل برای اختلالات متابولیکی متعدد شامل دیس‌لیپیدمی، تحمل گلوکز معیوب، افزایش فشار خون، بیماری قلبی - عروقی و سندرم متابولیک بوده که از ویژگی‌های رایج در این بیماران است (۴ و ۵).

شاخص محصول تجمع لیپید (LAP) مبنی بر ترکیبی از دور کمر و مقدار تری‌گلیسرید ناشتا و به عنوان یک شاخص ساده برای تجمع زیاد لیپید در میان بزرگسالان به کار می‌رود. بر اساس مطالعه Kahn در مقایسه با شاخص توده بدنی، LAP ممکن است برای شناسایی US بزرگسالان در خطرات قلبی - عروقی بهتر باشد (۶). با توجه به پیچیدگی و هزینه استاندارد طلایی روش کالمپ هیپرانسولینمیک - یوگلیسمیک، تشخیص اشتباه از سطوح انسولین ناشتا که هیچ دامنه مرجعی برای سطوح انسولین ندارد؛ آن را ضروری ساخته تا شاخص‌های قابل حصول آسان برای غربال کردن مقاومت به انسولین مانند دور کمر (WC)، شاخص توده بدن (BMI) و LAP استفاده شود (۷). تصور می‌شود LAP یک نشانگر ارزان برای برآورد خطرات کاردیومتابولیک در افراد مبتلا به PCOS باشد؛ ولی قدرت تشخیص شاخص LAP را در مقایسه با دیگر شاخص‌های آنتروپومتریک مانند BMI، WC و WHR را ارزیابی نمی‌کند (۸). این مطالعه به منظور ارزیابی دقت و صحت تشخیص شاخص‌های محصول تجمع لیپید، مقاومت به انسولین، دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن به عنوان مارکر مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مورد - شاهدهی روی ۴۳ زن مبتلا به PCOS و ۴۰ زن غیرمبتلا به PCOS مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و کلینیک تخصصی و فوق تخصصی زیبایی شهر گرگان طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ انجام شد.

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (کد ۳۱۰۷۸۶۹۳۱۲۲۴۱۳) دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت.

تشخیص PCOS براساس حضور دو معیار از سه معیار الف) حضور هایپراآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی، ب) عدم تخمک‌گذاری مزمون یا الیگو منوره (کمتر از ۶ سیکل در ۱۲ ماه یا سیکل‌های قاعدگی بیش از ۳۵ روز)، ج) تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد (۹).

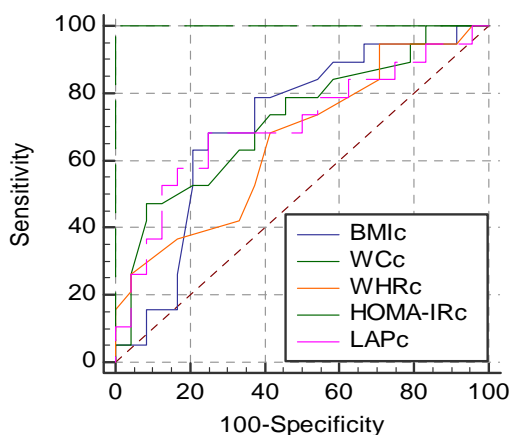
معیار ورود به مطالعه گروه مورد شامل محدوده سنی باروری (۳۷-۱۵ سال) مطابق با معیارهای پیشنهاد شده در سال ۲۰۰۳ روتردام توسط انجمن امریکایی طب تولید مثل (ASRM) و انجمن اروپایی تولید مثل انسانی و جنین‌شناسی (ESHRE) بود. همچنین همه زنان یوتروئید بودند و سابقه مصرف سیگار و الکل نداشتند.

یافته‌ها

میانگین و خطای معیار شاخص توده بدن $26/61 \pm 4/34$ و دور کمر $88/08 \pm 10/86$ تعیین شد. مقدار میانگین WHR، WC، FPG، HOMA-IR و LAP در زنان گروه مورد نسبت به زنان گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر بود ($P < 0/05$). همچنین درصد IR در گروه مورد (۱۹ مورد، ۴۴/۲ درصد) نسبت به گروه شاهد (۸ مورد، ۲۰ درصد) به طور معنی داری بالاتر بود ($P < 0/019$) (جدول یک). شیوع شاخص توده بدن بیشتر یا مساوی ۲۵ معادل ۵۱/۸ درصد (۴۳ مورد) و شاخص چاقی شکمی (دور کمر بیشتر یا مساوی ۹۱ سانتی متر) ۲۸/۹ درصد (۲۴ مورد) تعیین شد. شیوع مقاومت به انسولین در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۴۴/۲ درصد و ۲۰ درصد حاصل شد (جدول یک).

متوسط شاخص LAP در گروه مورد $47/13 \pm 4/13$ و در گروه شاهد $23/32 \pm 4/21$ بود. همبستگی مستقیم و معنی داری میان HOMA-IR با BMI، WHR، WC و LAP در گروه مورد نسبت به گروه شاهد وجود داشت. ولی HOMA-IR با WHR در گروه مورد همبستگی معنی داری نشان نداد (جدول ۲).

همچنین تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد مقدار cut-off بهینه LAP، BMI، WC و WHR برای تعریف حضور مقاومت به انسولین به ترتیب $46/93$ (حساسیت ۶۸/۴ درصد، ویژگی ۷۵ درصد)، $27/91$ (حساسیت ۶۸/۴ درصد، ویژگی ۷۵ درصد)، 93 (حساسیت ۴۷/۴ درصد، ویژگی ۹۱/۷ درصد) و $0/81$ (حساسیت ۶۸/۴ درصد، ویژگی ۵۸/۳ درصد) تعیین شد. BMI، WC و LAP بیشترین منطقه سطح زیر نمودار را نشان داد (جدول ۳). در میان گروه مورد سطح زیر نمودار ROC برای WHR، BMI، WC و WHR به ترتیب $0/708$ ، $0/721$ ، $0/712$ و $0/658$ تعیین شد که در این میان بالاترین قدرت تمایز برای WC در مقایسه با دیگر شاخص‌ها بود (جدول ۴ و شکل یک).



شکل ۱: منحنی‌های ROC برای WHR، WC، BMI، LAP با شاخص HOMA-IR $2/30$ به عنوان مقاومت به انسولین در افراد PCOS

گلوکز خون با استفاده از روش رنگ‌سنجی آنزیمی گلوکز اکسیداز و با دستگاه فتومتر اندازه‌گیری شد. پروفایل لیپید از جمله کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسیرید (TG) و HDL-C با کیت سنجش تجاری (شرکت پارس آزمون، تهران) اندازه‌گیری شد. TC و TG به ترتیب با استفاده از آزمون رنگ‌سنجی آنزیمی با کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز و گلیسرول فسفات اکسیداز مورد سنجش قرار گرفت. HDL-C پس از رسوب آپولیپوپروتئین B حاوی لیپوپروتئین با اسید فسفوتنگستیک اندازه‌گیری شد. انسولین با استفاده از کیت تشخیصی Monobind آمریکا به روش ایزا ساندویچ اندازه‌گیری شد و توسط دستگاه ایزا ریدر خوانده شد. مقاومت به انسولین توسط ارزیابی مدل هموستاز (HOMA-IR) به عنوان یک جانشین برای اندازه‌گیری مقاومت به انسولین براساس فرمول زیر تخمین زده شد (۱۱).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Fasting glucose (mg/dL)} \times \text{Fasting Insulin (\mu\text{u/mL})}{405}$$

برای تعیین مقدار cut-off مقاومت به انسولین مقدار HOMA-IR مساوی $2/30$ در نظر گرفته شد (۷). حداقل مقدار دور کمر برای 9180 زن براساس برآورد آزمون ملی سلامت و تغذیه 58 سانتی متر تخمین زده شد (۱۲). این فرمول برای محاسبه محصول تجمع لیپید به کار می‌رود و توزیع جمعیت LAP را توصیف می‌کند (۶).

$$\text{LAP} = [\text{دور کمر (cm منهای عدد 58)}] \times \text{TG (mmol/l)}$$

نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و شاپیرو - ویلک انجام شد. تجزیه و تحلیل دقیق آماری با آزمون‌های t-test و من ویتنی در سطح اطمینان ۹۵ درصد انجام شد. توصیف داده‌ها با میانگین و خطای معیار صورت گرفت. علاوه بر این آزمون کای اسکور برای مقایسه متغیرهای دوگانه که به صورت درصد بیان شده، محاسبه شد. برای بررسی همبستگی میان متغیرها با همبستگی اسپیرمن برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال و همبستگی پیرسون برای متغیرهای با توزیع نرمال انجام شد. برای ارزیابی توانایی LAP در تمایز میان زنان دارای مقاومت به انسولین و بدون مقاومت به انسولین، منحنی ROC رسم شد و سطح زیر منحنی (AUC) برای شاخص WHR، BMI، WC و LAP با استفاده از مختصات برای رسم منحنی ROC، $2/30$ HOMA-IR به عنوان مقدار رفرنس برای تعریف مقاومت به انسولین محاسبه شد. با استفاده از مختصات برای رسم منحنی ROC، نقاط cut-off برای شاخص WHR، BMI، WC و LAP که مقادیر بهینه برای حساسیت و ویژگی بودند محاسبه شد. ما مقادیر بهینه برای حساسیت و ویژگی را از محاسبه فرمول $[(1 - \text{sensitivity})^2 + (1 - \text{specificity})^2]$ شناسایی کردیم (۱۳).

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و medcalc-15 انجام شد. سطح معنی داری آزمون‌ها کمتر از $0/05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱: ویژگی‌های متابولیکی، هورمونی و بالینی در زنان مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

P-value	میانگین و خطای معیار		متغیرها
	گروه شاهد (n=۴۰)	گروه مورد (n=۴۳)	
۰/۸۱۲	۲۴/۴۲±۵/۲۸	۲۴/۰۶±۵/۸۶	سن (سال)
۰/۰۰۱	۷۷/۸۶±۱۱/۳۷	۸۸/۰۸±۴۰/۸۶	دورکمر (سانتی‌متر)
۰/۰۰۶	۰/۷۷±۰/۰۷۳	۰/۸۱±۰/۰۶۱	نسبت دورکمر به دور باسن
۰/۰۷۳	۱۱±۱/۵۶	۱۱/۷۰±۱/۲۴	SBP (mmHg)
۰/۶۸۷	۷±۱/۱	۷/۰۹±۰/۹۸	DBP (mmHg)
۰/۲۴۵	۱۵۸/۲۲±۳۲/۳۸	۱۷۰/۴۱±۴۴/۱۱	TC
۰/۷۷۱	۸۷/۲۳±۲۹/۱۴	۸۹/۹۰±۳۵/۰۶	LDL-c
۰/۷۳۲	۵۳/۱۱±۱۲/۵۶	۵۲/۰۷±۱۴/۷۷	HDL-c
۰/۰۰۱	۸۹/۳۸±۶۲/۶۵	۱۴۲/۲۰±۷۳/۵۹	تری‌گلیسرید
۰/۰۰۸	۹۰/۹۱±۹/۱۳	۹۵/۳۹±۷/۱۳	FBG
۰/۰۶۴	۷/۶۹±۵/۱۸	۱۰/۲۵±۷	انسولین
۰/۰۴۲	۱/۷۵±۱/۲۲	۲/۴۵±۱/۷۸	HOMA-IR
۰/۰۰۱	۲۳/۳۲±۴/۲۱	۴۷/۱۳±۴/۱۳	شاخص محصول تجمع لیپید

جدول ۲: همبستگی شاخص مقاومت به انسولین با شاخص توده بدن، دورکمر نسبت دورکمر به دور باسن و شاخص محصول تجمع لیپید در زنان مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

P-value	HOMA-IR		متغیرها	گروه‌ها
	ضریب همبستگی	ضریب همبستگی		
۰/۰۰۵	۰/۴۱۷	۰/۴۱۷	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	مورد (n=۴۳)
۰/۰۰۱	۰/۴۷۱	۰/۴۷۱	دورکمر (سانتی‌متر)	
۰/۱۰۸	۰/۲۴۹	۰/۲۴۹	نسبت دورکمر به دور باسن	
۰/۰۰۷	۰/۴۰۴	۰/۴۰۴	شاخص محصول تجمع لیپید	شاهد (n=۴۰)
۰/۰۰۱	۰/۵۲۳	۰/۵۲۳	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	
۰/۰۱۴	۰/۳۸۵	۰/۳۸۵	دورکمر (سانتی‌متر)	
۰/۰۱۸	۰/۳۷۴	۰/۳۷۴	نسبت دورکمر به دور باسن	
۰/۰۰۵	۰/۴۳۳	۰/۴۳۳	شاخص محصول تجمع لیپید	

جدول ۳: حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری شاخص توده بدن، دورکمر، نسبت دورکمر به دور باسن و شاخص محصول تجمع لیپید در زنان مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس نقاط cut-off

ارزش اخباری (درصد)	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)	شاخص‌ها	گروه‌ها
۹۰/۴۷ (۷۷-۹۸)	۶۸/۴	۷۵	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	مورد (n=۴۳)
۸۷/۴۵ (۷۲-۹۶)	۴۷/۴	۹۱/۷	دورکمر (سانتی‌متر)	
۸۸/۰۶ (۶۷-۹۷)	۶۸/۴	۵۸/۳	نسبت دورکمر به دور باسن	
۹۰/۴۷ (۷۳-۹۸)	۶۸/۴	۷۵	شاخص محصول تجمع لیپید	شاهد (n=۴۰)
۹۱/۴۲ (۷۶-۹۸)	۶۲/۵	۱۰۰	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	
۹۳/۳۳ (۷۷-۹۹)	۷۵	۸۷/۵	دورکمر (سانتی‌متر)	
۹۱/۶۶ (۷۲-۹۸)	۷۵	۶۸/۷	نسبت دورکمر به دور باسن	
۹۳/۳۳ (۷۷-۹۹)	۷۵	۸۷/۵	شاخص محصول تجمع لیپید	

جدول ۴: سطح زیر نمودار و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای شاخص توده بدن، دورکمر، نسبت دورکمر به دور باسن و شاخص محصول تجمع لیپید در زنان مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک براساس شاخص $HOMA-IR=2/30$

P-value	AUC فاصله اطمینان ۹۵ درصد	شاخص‌ها	گروه‌ها
۰/۰۰۹	۰/۷۱۲ (۰/۵۵۳-۰/۸۳۹)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	مورد (n=۴۳)
۰/۰۰۵	۰/۷۲۱ (۰/۵۶۴-۰/۸۴۷)	دورکمر (سانتی‌متر)	
۰/۰۶۳	۰/۷۱۹ (۰/۵۵۴-۰/۸۴۹)	نسبت دورکمر به دور باسن	
۰/۰۱۳	۰/۷۰۸ (۰/۵۵۰-۰/۸۳۷)	شاخص محصول تجمع لیپید	
۰/۰۰۰۱	۰/۸۶۵ (۰/۷۲۰-۰/۹۵۲)	شاخص توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)	شاهد (n=۴۰)
۰/۰۰۰۵	۰/۸۰۵ (۰/۶۴۹-۰/۹۱۳)	دورکمر (سانتی‌متر)	
۰/۰۳۱	۰/۶۵۸ (۰/۴۹۸-۰/۷۹۶)	نسبت دورکمر به دور باسن	
۰/۰۰۴	۰/۷۹۳ (۰/۶۳۶-۰/۹۰۵)	شاخص محصول تجمع لیپید	

بحث

در مطالعه حاضر بیشترین حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی در شاخص WC تعیین شد. همچنین حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی BMI و LAP با یکدیگر برابر بود. پس نتیجه می‌گیریم در میان گروه مبتلا به PCOS، WC بیشترین دقت تشخیص برای آشکارسازی مقاومت به انسولین را دارا است و پس از آن BMI و LAP بیشترین قدرت دقت و صحت را داشته و WHR کمترین دقت را داشت. همچنین بیشترین ضریب همبستگی برای WC و سپس BMI و LAP بود. WC، BMI و LAP بیشترین منطقه سطح زیر نمودار را نشان دادند که این امر مجدداً نشان‌دهنده میزان دقت و صحت این شاخص‌ها است. مقدار میانگین WC، PCOS، HOMA-IR، FPG، TG، WHR در زنان مبتلا به PCOS نسبت به گروه غیرمبتلا به طور معنی‌داری بالاتر بود. همچنین درصد IR در افراد مبتلا به PCOS نسبت به گروه غیرمبتلا به طور معنی‌داری بالاتر بود. این نتایج وجود مقاومت به انسولین را در بیماران مبتلا به PCOS تایید می‌کند. همبستگی مستقیم و معنی‌داری میان HOMA-IR با WC، WHR، BMI در گروه مورد و شاهد وجود داشت؛ ولی HOMA-IR با WHR در گروه مبتلا به PCOS همبستگی معنی‌داری نداشت. این امر حاکی از آن است که همه این شاخص‌ها به نوعی می‌توانند نشان‌دهنده وجود مقاومت به انسولین در افراد باشند.

در مطالعه ما علاوه بر همبستگی، دقت و صحت شاخص LAP و شاخص‌های آنتروپومتریک محاسبه و مقایسه شد. به علاوه یک نقطه برش ملی برای WC و HOMA-IR به ترتیب برای تعریف چاقی شکمی و مقاومت به انسولین استفاده شد. از محدودیت‌های مطالعه

ما استفاده از HOMA-IR به عنوان یک مارکر جایگزین برای ارزیابی مقاومت به انسولین بود.

در مطالعه‌ای مقیاس ترتیبی از هر دوی WC و TG سرم به عنوان شاخص LAP توسط Kahn ارایه و پیشنهاد گردید تا مطالعه‌ای LAP با BMI را به عنوان پیش‌بینی کننده خطر بیماری قلبی - عروقی در جمعیت ایالات متحده انجام شود. زیرا LAP ممکن است یک پیش‌بینی کننده بهتر بیماری قلبی - عروقی باشد (۶).

برخی مطالعات نیز ارزیابی LAP در افراد مبتلا به PCOS را انجام داده‌اند (۱۴ و ۱۵). مطالعه Wiltgen و همکاران روی ۵۱ فرد بیمار مبتلا به PCOS (در سنین ۳۵-۱۴ سال) و ۴۴ کنترل همسان شده از لحاظ سن و BMI انجام گردید. شاخص LAP مرتبط با HOMA-IR بود و LAP بیشتر یا مساوی ۳۴/۵ یک عامل خطر اضافی برای بیماری قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به PCOS تعیین شد (۴). با این حال، در آن مطالعه برخلاف مطالعه ما، قدرت تشخیص LAP و دیگر شاخص‌ها مقایسه نشده است.

در مطالعه Wehr و همکاران همبستگی میان LAP و اختلال تحمل گلوکز (IGT) در ۳۹۲ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۴۰ کنترل همسان شده از نظر سن و BMI مراجعه کننده به یک کلینیک سرپایی PCOS نشان داده شد (۱۴). برخلاف مطالعه ما، در آن مطالعه اگرچه نمونه‌ها از یک مرکز ارجاع شده بودند و مقاومت به انسولین ارزیابی نشده بود و سندرم متابولیک یا خطر بیماری قلبی - عروقی ذکر نشده بود؛ اما آنها برای اولین بار سطح افزایش یافته LAP که با افزایش شیوع IGT در افراد مبتلا به PCOS و کنترل مرتبط بود را نشان دادند (۱۴).

مطالعه حسین پناه و همکاران نشان داد در میان افراد مبتلا به

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در میان افراد مبتلا به PCOS ابتدا WC سپس BMI و بعد از آن شاخص LAP قوی ترین دقت صحت آشکارسازی برای تشخیص مقاومت به انسولین را دارند. شاخص WC، BMI و LAP شاخص های قابل تهیه آسان و با دقت بالا است که ممکن است برای غربالگری مقاومت به انسولین در جامعه بیماران مبتلا به PCOS مفید باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه (شماره ۱۸۲) خانم الهام زارعی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. لازم به ذکر است پایان نامه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب (شماره ۲۶۶۱۹) از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به انجام رسید. بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر حمایت مالی، کارکنان محترم بخش زنان مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و کلینیک تخصصی و فوق تخصصی دزبانی شهر گرگان و نیز تمامی شرکت کنندگان در مطالعه به خاطر همکاری در اجرای مطالعه، تقدیر و تشکر می نمایم.

References

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun; 89(6): 2745-49.
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010 Feb; 25(2): 544-51. doi: 10.1093/humrep/dep399
- Spritzer PM. Polycystic ovary syndrome: reviewing diagnosis and management of metabolic disturbances. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Mar; 58(2): 182-7.
- Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009 Jul; 24(7): 1726-31. doi: 10.1093/humrep/dep072
- Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, et al. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug; 92(8): 3128-35. doi: 10.1210/jc.2007-0441
- Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005 Sep; 5: 26. doi: 10.1186/1471-2261-5-26
- Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care.* 2006 Jan; 29(1): 151-53.
- Hosseinpanah F, Barzin M, Erfani H, Serahati S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jul; 81(1): 52-7. doi: 10.1111/cen.12287

PCOS شاخص LAP قوی ترین دقت تشخیص برای آشکارسازی مقاومت به انسولین در مقایسه با WC، BMI و WHR است (۸). در مطالعه مبتنی بر جمعیت آنها، LAP بیشترین ضریب همبستگی میان دیگر شاخص ها به خصوص در افراد مبتلا به PCOS داشت. به علاوه ارزش اخباری مثبت و منفی برای LAP در مقایسه با دیگر متغیرها به طور معنی داری بالاتر بود. از مزیت مطالعه آنها نمونه های مبتنی بر جامعه به جای نمونه های ارجاع شده از یک مرکز بود (۷).

با توجه به پیچیدگی و هزینه استاندارد طلایی روش کالمپ هیپرانسولینمیک - یوگلیسمیک، تشخیص اشتباه از سطوح انسولین ناشتا که هیچ دامنه مرجعی برای سطوح انسولین ندارد؛ آن را ضروری ساخته تا از شاخص های قابل حصول آسان برای غربال کردن مقاومت به انسولین استفاده شود. بررسی های آینده شاخص های دیگر چون WC، BMI و LAP را به عنوان شاخص شناسایی کننده دیابت، یک مارکر سندرم متابولیک و یک پیش بینی کننده بیماری قلبی - عروقی و مرگ و میر که با دیگر مقیاس های چاقی مقایسه می شود (۸)؛ استفاده خواهند کرد. علی رغم ارتباط خوب میان HOMA-IR و روش های استاندارد طلایی کالمپ، ممکن است که در افراد مبتلا به PCOS نادرست باشد (۱۸-۱۶).

- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4565-92. doi: https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350
- Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastatin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jun; 85(6): 1778-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.11.044
- Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004 Feb; 59(2): 141-54. doi: 10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2
- [No authors listed]. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat* 1. 1994 Jul; 32: 1-407.
- Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007 May; 96(5): 644-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x
- Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun; 96(6): E986-90. doi: 10.1210/jc.2011-0031
- Costa EC, Sá JC, Soares EM, Lemos TM, Maranhão TM, Azevedo GD. [Evaluation of cardiovascular risk by the LAP index in non-obese patients with polycystic ovary syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010 Oct; 54(7): 630-35. [Article in Portuguese]
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of

HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun; 27(6): 1487-95.

17. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prázný M, Widimský J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan; 89(1):

135-41. doi: 10.1210/jc.2002-030024

18. Lawson MA, Jain S, Sun S, Patel K, Malcolm PJ, Chang RJ. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun; 93(6): 2089-96. doi: 10.1210/jc.2007-2656

Original Paper

Evaluation of accuracy of diagnosis of lipid accumulate product index, insulin resistance, waist circumference and waist to hip ratio in women with polycystic ovary syndrome

Elham Zarei (M.Sc)¹, Hassan Mohajery Shahrebabaki (M.Sc)¹
Fatemeh Mohammad Zadeh (M.D)², Sepideh Bakhshandeh Nosrat (M.D)³
Azad Reza Mansourian (Ph.D)^{*4}

¹M.Sc in Biochemistry, Metabolic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

²Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

³Associate Professor, Department of Gynecology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴Professor, Metabolic Disorder Research Center, Department of Biochemistry, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is considered as a metabolic disorder and it is one of the most common endocrine and heterogeneous disorders with complex pathogenesis among women in reproductive ages. This study was done to evaluate the accuracy of diagnosis of lipid accumulate product index (LAP), insulin resistance, waist circumference and waist to hip ratio in women with polycystic ovary syndrome.

Methods: In this case control study, antropometrics, biochemical parameters, LAP and insulin resistance in 43 women suffering from PCOS as case and 40 healthy women as control were measured. Body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR) and waist circumference (WC) was determined for each subject. LAP was defined as $[WC (cm)-58 \times TG (m mol/L)]$. PCOS was diagnosed according to Rotterdam standard. Insulin resistance was defined based on Homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR).

Results: The mean age, BMI, WHR and LAP index, among PCOS women were 24.06 ± 5.86 , 26.61 ± 4.34 , 0.81 ± 0.061 and 47.13 ± 4.13 , respectively. There was a direct and significant correlation between HOMA-IR index and BMI, WC and LAP in case group ($P < 0.05$). Statistical analysis showed that the optimal cut-off value of LAP, BMI, WC and WHR were 46.93, 27.91, 93 and 0.81 respectively.

Conclusion: The WC, BMI and LAP indices are useful in screening the insulin resistance in patients with PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance index, lipid accumulate product index, Waist to hip ratio, Body mass index, Waist circumference

* Corresponding Author: Mansourian AR (Ph.D), E-mail: azad_r_mansourian@yahoo.com

Received 12 Nov 2016

Revised 12 Feb 2017

Accepted 25 Feb 2017