

## سطح سرمی Inhibin در سندرم تخمدان پلی کیستیک

### چکیده

دکتر مهناز لنکرانی<sup>۱</sup>

دکتر ندا ولیزاده<sup>۱</sup>

دکتر رامین حشمت<sup>۱</sup>

۱. مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع‌ترین آندوکرینوپاتی در زنان و شایع‌ترین علت نازایی، ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. ترشح ناکافی FSH محتمل‌ترین علت عدم تخمک‌گذاری در این سندرم می‌باشد. Inhibin هورمون گلیکوپروتئینی است که توسط سلول‌های گرانولوزا و تکای تخمدان ترشح شده و باعث مهار FSH می‌شود. در مورد نقش Inhibin در این بیماران اختلاف نظر وجود دارد. لذا، در این مطالعه بر آن شدیم که سطح سرمی Inhibin را در زنان مبتلا به این سندرم با زنان سالم مقایسه کنیم.

**روش بررسی:** طی یک مطالعه مورد-شاهد، ۴۱ زن مبتلا به PCOS از بین زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد یا درمانگاه تخصصی زنان بیمارستان دکتر شریعتی و ۴۴ زن سالم با سیکل قاعدگی طبیعی که در طیف سنی ۴۰-۱۵ سال بودند، انتخاب شدند. در کلیه بیماران و گروه شاهد شرح حال مناسب اخذ و معاینه بالینی صورت گرفت و نمونه خون وریدی، در ساعات اولیه صبح، جهت اندازه‌گیری Inhibin گرفته شد. جهت بررسی آماری از آزمون Mann-whitney استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی در افراد مبتلا به PCOS،  $23/6 \pm 5/3$  سال و در گروه شاهد  $23/9 \pm 23/1$  سال بود و از نظر سنی تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین BMI در افراد مبتلا به PCOS  $25/07 \pm 5/45$  کیلوگرم بر مترمربع و در گروه شاهد  $21/33 \pm 2/46$  بود و از این نظر اختلاف آماری معنی‌دار بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0/001$ ).

میانگین غلظت سرمی Inhibin در زنان PCOS،  $1/23 \pm 1/62$  (واحد در میلی‌لیتر) و در افراد گروه شاهد  $2/26 \pm 2/26$  بود که تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** سطح Inhibin در بیماران مبتلا به PCOS تفاوت معنی‌داری با زنان سالم ندارد و نمی‌تواند به عنوان آزمون معمول جهت غربالگری این بیماران به کار رود. مطالعات بیشتر در مورد نقش احتمالی Inhibin در این افراد با اندازه‌گیری زیر واحدهای آن، شامل Inhibin A و Inhibin B توصیه می‌شود.

**کلمات کلیدی:** Inhibin، نازایی، سندرم تخمدان پلی کیستیک

\*نشانی: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، کدپستی: ۱۴۱۱۴ تلفن: ۸۸۰۲۶۹۰۲ شماره: ۸۸۰۲۶۹۹۹  
پست الکترونیک: emre@tums.ac.ir

## مقدمه

ایران، بر آن شدیم که سطح *Inhibin* را در زنان مبتلا به PCOS و زنان سالم با هم مقایسه کنیم.

## روش بررسی

نوع مطالعه مورد - شاهدهی می باشد. جمعیت بیماران از بین زنان مبتلا به PCOS در طیف سنی ۴۰-۱۵ سال که از دی ماه سال ۸۲ لغایت پایان دی ماه سال ۸۳ به درمانگاه فوق تخصصی غدد یا درمانگاه تخصصی زنان و نازایی مراجعه کرده بودند و معیارهای ورود را داشتند انتخاب شدند. تشخیص PCOS طبق تعریف NIH در سال ۱۹۹۰ و بر پایه علایم بالینی اختلالات تخمک گذاری به صورت آمنوره، الیگومنوره و یا نازایی و علایم آزمایشگاهی یا بالینی هیپراندروژنیسم، نظیر هیرسوتیسم یا آکنه و رد علل دیگر داده شد [۲، ۶]. معیار ورود بیماران به مطالعه دارا بودن اختلال قاعدگی به صورت آمنوره یا الیگومنوره و یا نازایی و علایم آزمایشگاهی یا بالینی هیپراندروژنیسم نظیر هیرسوتیسم یا آکنه و رد سایر علل هیپراندروژنیسم نظیر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم کوشینگ و تومور تخمدان یا آدرنال بود. در ضمن بیماران بایستی داروهایی که منجر به عوارضی نظیر اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم یا آکنه می شوند مصرف نکرده بودند، حامله یا یائسه نبوده و داروهایی نظیر متفورمین، تیازید، OCP، کورتن و سایر داروهای هورمونی را طی ۳ ماه اخیر دریافت نکرده بودند. گروه شاهد از بین همراهم بیمار، پرسنل بیمارستان و یا دانشجویان در طیف سنی ۴۰-۱۵ سال که دارای الگوی قاعدگی طبیعی بودند در نظر گرفته شد. ۴۱ نفر از بیماران PCOS و ۴۴ نفر از افراد گروه شاهد وارد مطالعه شدند. در کلیه بیماران و گروه شاهد، شرح حال مناسب تهیه و معاینه بالینی صورت گرفت. با اخذ رضایت نامه کتبی برای هر دو گروه، نمونه خون وریدی در ساعات اولیه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع ترین اختلال آندوکراین در زنان در سنین قبل از یائسگی می باشد که با عدم تخمک گذاری مزمن و هیپراندروژنیسم مشخص می شود [۱]. این حالت در حدود ۴٪ زنان رخ می دهد. اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی این سندرم کاملاً شناخته شده نیست ولی اختلالات مهم شامل مقاومت به انسولین، هیپراندروژنیسم و تغییر در دینامیک گنادوتروپین ها می باشد. به نظر می رسد که ترشح ناکافی FSH محتمل ترین علت عدم تخمک گذاری باشد [۲]. در مبتلایان به PCOS، تعداد فولیکول های آنترال کوچک و حجم سلول های تکا در تخمدان ها افزایش می یابد [۳]. *Inhibin* یک هورمون گلیکوپروتئینی غیراستروئیدی و دیمریک است که به طور انتخابی، تولید و یا آزاد شدن FSH از هیپوفیز را مهار می کند و از دو زیر واحد نسبتاً همولوگ تشکیل شده است که شامل *Inhibin A* و *Inhibin B* می باشد [۴]. *Inhibin A* و *Inhibin B*، دو شکل ملکولی فعال *Inhibin* در گردش خون هستند که از یک زیر واحد مشترک  $\alpha$  و یک زیر واحد  $\beta$  (*Inhibin A*) یا زیر واحد  $\beta$  (*Inhibin B*) تشکیل شده اند [۵]. *Inhibin A* و *Inhibin B* پروتئین های تخمدانی هستند که باعث مهار FSH و به طور موضعی باعث افزایش رشد فولیکول ها در تخمدان شده و توسط سلول های گرانولوزای فولیکول های طبیعی و PCOS و احتمالاً توسط سلول های تکا در فولیکول های PCOS تولید می شوند [۳]. در مبتلایان به PCOS در مقایسه با زنان سالم، با توجه به افزایش حجم تخمدان و سلول های تکا و افزایش تعداد فولیکول های کوچک و مهار نسبی FSH در مقایسه با LH، انتظار می رود که سطح *Inhibin* بالاتر باشد، با این حال اکثر مطالعات قبلی در نشان دادن چنین افزایشی ناموفق بوده اند [۳]. با توجه به نبود مطالعات کافی در این زمینه در

میانگین BMI در افراد مبتلا به PCOS،  $25/07 \pm 0/45$ ، کیلوگرم بر مترمربع و در گروه شاهد  $21/33 \pm 2/46$  بود و از این نظر اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0/001$ ).

میانگین غلظت سرمی Inhibin در زنان PCOS،  $1/23 \pm 1/62$  (واحد در میلی‌لیتر) ( $6 - 0/3$ ) و در افراد گروه شاهد  $2/26 \pm 2/26$  ( $12 - 0/4$ ) بود که تفاوت دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/168$ ) (نمودار ۱).

## بحث

برخی مطالعات نشان داده که سطح سرمی Inhibin B در مبتلایان به PCOS فاقد تخمک‌گذاری، به طور چشم‌گیری بالاتر بوده و نیز فاقد الگوی ضربانی ترشح که در زنان با تخمک‌گذاری طبیعی وجود دارد می‌باشد. مبتلایان به PCOS که پاسخ‌دهی بالایی به القای تخمک‌گذاری توسط دوزهای کم FSH تزریقی می‌دهند، به طور چشمگیری سطح سرمی Inhibin B قبل از درمان بالاتری نسبت به کسانی که پاسخ نمی‌دهند دارند [۷، ۸].

گزارش‌های اخیر در مورد سطح Inhibin در مایع فولیکول و سرم در PCOS با هم مغایرت دارد [۴]. در مطالعه Mizunama، غلظت Inhibin تام ایمنوراکتیو و در مطالعه Pigny، سطح Inhibin  $\alpha$  در این بیماران بالا بود [۹، ۱۰]. در مطالعه Lambert-Messerlian، Anderson، Lockwood نیز سطح Inhibin B در بیماران PCOS اندازه‌گیری شد که در همه این مطالعات سطح Inhibin B بالا بود [۱۱-۱۳].

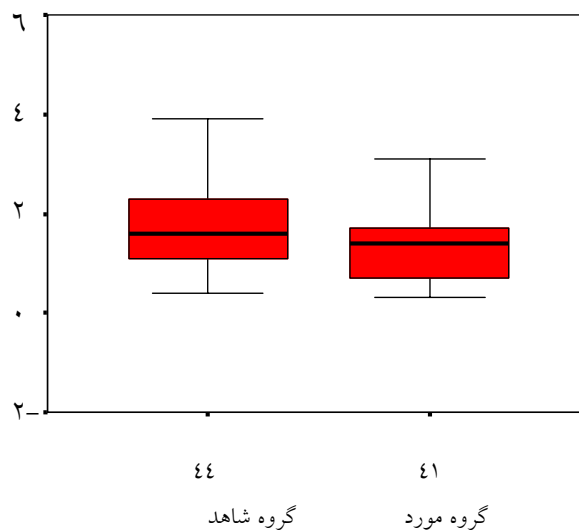
در مطالعه Buckler و همکاران، میانگین سطح سرمی Inhibin تام ایمنوراکتیو در مبتلایان به PCOS کمتر از سطح سرمی آن در فاز اولیه فولیکولار و فاز میانی فولیکولار سیکل قاعدگی آنها بوده و از این نظر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت، همچنین زنان سالم سطح Inhibin بالاتری در

صبح گرفته شد و جهت اندازه‌گیری Inhibin به روش ELISA (کیت Biosource) به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی ارسال گردید.

اطلاعات دموگرافیک و نتایج آزمایشگاهی هر دو گروه وارد پرسشنامه مربوطه شد. اطلاعات بیماران و گروه کنترل در نهایتاً وارد رایانه شده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی آماری از آزمون Mann-whitney استفاده شد و سطح معنی‌داری  $P = 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین سنی در افراد مبتلا به PCOS (۴۱ نفر)،  $5/3 \pm 23/6$  سال و در گروه شاهد (۴۴ نفر)  $3/9 \pm 23/1$  سال بود و از نظر سنی تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P = 0/612$ ).



نمودار ۱- میانگین سطح سرمی Inhibin

در مطالعه Laven و همکاران، بر روی ۳۷۹ بیمار با الیگومنوره نرموگنادوتروپیک، نشان دادند که غلظت *Inhibin B* در این بیماران شامل زنان مبتلا به PCOS (۱۹۰ نفر) بالا نبود و به این نتیجه رسیدند که سطح *Inhibin B* اختلال عملکرد تخمدان را نشان نمی‌دهد و پیش‌بینی‌کننده پاسخ‌دهی تخمدان‌ها به القای تخمک‌گذاری نیز نمی‌باشد. بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی *Inhibin B* نمی‌تواند به طور مرسوم برای غربالگری در زنان مبتلا به نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری نرموگنادوتروپیک، پیشنهاد گردد [۴].

مطالعه ما تأیید کننده بیشتر مطالعات قبلی است و نشان می‌دهد که سطح *Inhibin* در بیماران مبتلا به PCOS تفاوتی با افراد سالم ندارد و نمی‌تواند شاخص مناسبی در تشخیص مبتلایان به PCOS باشد. با توجه به شیوع بالای این بیماری به عنوان شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری، همچنین پیشرفت روش‌های درمان ناباروری در کشور ما، مطالعات بیشتر در مورد نقش احتمالی *Inhibin* در این افراد در تشخیص، انتخاب درمان و پیگیری درمان با اندازه‌گیری سطح *Inhibin A* و *Inhibin B* توصیه می‌شود.

#### سپاسگزاری

نویسندگان از همکاری خانم دکتر بندریان و نیز از زحمات خانم‌ها عصمت نیکخواه، زینب علیمزادی، لیلا رنجبر و فاطمه رجبی سپاسگزاری می‌نمایند.

مرحله انتهایی فولیکولار، اواسط سیکل قاعدگی و در فاز میانی لوتئال در مقایسه با مبتلایان به PCOS داشتند [۱۴]. در مطالعه حاضر نیز میانگین سطح سرمی *Inhibin* در زنان PCOS پایین‌تر از افراد گروه شاهد بود ولی اختلاف آماری معنی‌دار در مقایسه دو گروه وجود نداشت ( $P=0/168$ ) که موید مطالعه فوق می‌باشد.

در مطالعه Maggofin و Jakimiuk نشان داده شد که سندرم تخمدان پلی کیستیک با افزایش سطح *Inhibin B* در مایع فولیکولار همراه نمی‌باشد. از آنجایی که *Inhibin* به طور انتخابی آزاد شدن FSH را مهار می‌کند، سطح بالای آن می‌تواند پاسخگویی نسبت افزایش یافته LH/FSH که ویژگی شاخص این بیماران است باشد [۱۵]. علاوه بر آن *Inhibin* ممکن است به طور مستقیم بیوستتیز آندروژن توسط سلول‌های تکا را تحریک کند [۱۶].

در مطالعه Welt و همکاران، سطح *Inhibin A* و *Inhibin B* به طور چشمگیری در مایع فولیکولار زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با سطح آنها در مایع فولیکولار فولیکول‌های هم اندازه آنها در زنان سالم پایین‌تر بود و این یافته به اهمیت این هورمون‌ها در رشد طبیعی فولیکول اشاره می‌کند و مطرح کننده آن است که کمبود *Inhibin* ممکن است در توقف رشد فولیکول‌ها<sup>۱</sup> در مبتلایان به PCOS نقش داشته باشد [۱۷].

در مطالعه دیگری از Welt و همکاران نیز هیچ اختلافی بین سطوح *Inhibin A* و *Inhibin B* در بین بیماران مبتلا به PCOS و زنان سالم وجود نداشت و نشان دادند که با وجود تعداد زیاد فولیکول‌ها و حجم بیشتر تخمدان‌ها در زنان PCOS بین سطح سرمی *Inhibin A* و *Inhibin B* در گروه زنان مبتلا به PCOS و زنان سالم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد و همچنین سطح *Inhibin A* و *Inhibin B*، با روز سیکل، حجم تخمدان یا تعداد فولیکول‌های ۸ میلی‌متر و بالاتر در زنان PCOS و زنان سالم رابطه معنی‌داری ندارد [۳].

1 - Follicular arrest

## Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: a case control study

M. Lankarani<sup>1</sup>  
N. Valizadeh<sup>1</sup>  
R. Heshmat<sup>1</sup>

*1. Endocrinology and Metabolism  
Research Center, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran*

### ABSTRACT

**Background:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women and the most common causes of anovulatory infertility. Inadequate follicle stimulating hormone is hypothesized to be a proximate cause of anovulation. Inhibins are glycoprotein hormone produced by the granulosa and theca cells of the ovary that selectively inhibits FSH production and or release from the pituitary. The possible role of inhibin in the etiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) is controversial. This study was designed to investigate levels of serum inhibin in women with PCOS.

**Methods:** In a case-control setting 41 women with PCOS from the endocrine and gynecology and obstetrics clinic of Shariati Hospital and 44 women with normal cycles (control group) aged 15-40 year-old were evaluated. In all patients with PCOS and control women appropriate medical history was taken and physical examination was done. Serum inhibin levels were compared in two groups. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test

**Results:** Mean age of cases and controls was  $23.6 \pm 5.3$  and  $23.1 \pm 3.9$  years, respectively. Mean body mass index (BMI) in cases and controls were  $25.07 \pm 5.45$  and  $21.33 \pm 2.46$  Kg/m<sup>2</sup>, respectively. There was no statistically significant difference in mean age between the two groups ( $p > 0.05$ ) but mean BMI was significantly different between the two groups ( $p < 0.001$ ). Mean serum levels of inhibin in cases and controls were  $1.62 \pm 1.23$  and  $2.26 \pm 2.26$  U/ml, respectively which was not significantly different between the two groups ( $p: 0.168$ ).

**Conclusion:** There was no significant difference in serum inhibin levels between patients with PCOS and healthy women. We concluded that basal inhibin levels cannot be used for routine screening in women with PCOS. Further study is needed to determine the role of inhibin in these patients with assay of its two subunits (Inhibin A and B).

**Keywords:** Inhibin, polycystic ovary syndrome, infertility

\* Endocrinology and Metabolism Research Center, 5 th floor, Dr Shariati Hospital, North Kargar Ave, Tehran, Iran,  
Tel: +98(21)88026902-3,  
Fax: +98(21)88029399  
Email: emrc@toms.ac.ir

## References

1. Lergo RS, Finegood D, Duanif A.A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2694 - 98.
2. David S, Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol* 2004; 103: 181-93.
3. Welt CK, Taylor AE, Martine KA, Hall JE. Serum Inhibin B in polycystic ovary syndrome: Regulation by insulin and leuteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 875: 559-65.
4. Laven JSE, Imani B, Eijkemans MJC, de Jong FH, et.al. Absent biologically relevant association between serum Inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reprod* 2001; 16(7): 1359-64.
5. Luisi S, Florio P, Reis FM, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Human Reprod* 2005; 11: 123-35.
6. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. USA: Saunders ; 2003 ; p.627-37.
7. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-67.
8. Lockwood GM. The role of inhibin in polycystic ovary syndrome. *Human Fertility* 2000; 3: 86-92.
9. Mizunuma H, Andoh K, Obara M, Yamaguchi M, et al. Serum immunoreactive inhibin levels in polycystic ovarian disease (PCOD) and hypogonadotropic amenorrhea. *Endocr J* 1994; 41: 409-14.
10. Pigny P, Desailoud R, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, et al. Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovary syndrome: relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1939-43.
11. Lambert-Messerlian GM, Hall JE, Sluss PM, Taylor AE, et al. Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and women with polycystic ovarian syndrome using a specific two-site enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 45-50.
12. Anderson RA, Groome NP, Baird DT. Inhibin A and inhibin B in women with polycystic ovarian syndrome during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 577-84.
13. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, et al. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1730-35.
14. Buckler HM, McLachlan RI, MacLachlan VB, Healy DL, et al. Serum inhibin levels in polycystic ovary syndrome: basal levels and response to luteinizing hormone-releasing hormone agonist and exogenous gonadotropin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 798-803.
15. Maggofin DA, Jakimiuk AJ. Inhibin A, Inhibin B and activin A concentrations in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 1998; 13: 2693-98.
16. Hiller SG, Yong EL, Illingworth PJ, Baird DT, et al. Effect of recombinant inhibin on androgen synthesis in cultured human thecal cells. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 75: 1-6.
17. Welt CK, Taylor AE, Fox J, Messerlian GM, et al. Follicular arrest in polycystic ovary syndrome is associated with deficient Inhibin A and B biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5582-7.