فصلنامه (علمی)

زیست شناسی تکوینی

سال شانزدهم، شماره ۳، تابستان ۱۴۰۳ ص. ۱۷-۹

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر سطح سرمی ویتامین D بر میزان بلوغ تخمک و کیفیت جنین در روند درمان بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) به‌وسیله مصرف کوئرستین

سیما واعظ [۱]، کاظم پریور [۱*]، فردین عمیدی [۲]، نسیم حیاتی رودباری [۱]، اشرف معینی [۳]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ازاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

[۲] گروه آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

[۳] گروه زنان، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

[*] (نویسنده مسئول مکاتبات): kazem-parivar@yahoo.com

تاریخ دریافت: آبان ۱۴۰۲ تاریخ پذیرش: آذر ۱۴۰۲

چکیده

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک بیماری شایع تولیدمثلی است، که شیوع بالایی در زنان در سن باروری دارد. کوئرستین (QUR) یک ترکیب طبیعی از فلاونوئیدها است که می‌تواند در روند پاتولوژیک PCOS مداخله کند. هدف ما در این مطالعه بررسی اثر کوئرستین در بیماران PCOS بر بلوغ تخمک در بیماران تحت درمان با IVF می‌باشد. همچنین اثر کاهش ویتامین D در این روند بررسی گردید. بیماران در این مطالعه به دو گروه تقسیم شدند: که گروه اول، گروه کنترل بود که بدون هر گونه اطلاعی تنها دارونما استفاده کردند و گروه دوم، گروه مورد آزمایش بود که کوئرستین استفاده کردند. هر کدام به مدت حدودا چهل روز از ابتدای شروع یک سیکل قبل از سیکل تحریک تخمک‌گذاری تا روز تخمک‌گیری، روزانه یک عدد کپسول خوراکی (دارو یا پلاسبو) دریافت کردند. در انتها میزان بلوغ تخمک و کیفیت جنین و میزان سطح سرمی LH, FSH و AMH مورد بررسی قرار گرفت. سطح سرمی ویتامین D نیز آنالیز گردید. نتایج نشان داد که تفاوت معنی‌داری در گرید تخمک و کیفیت جنین در دو گروه کنترل و دارو وجود دارد. هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح LH, FSH و AMH بین دو گروه کنترل و دارو دیده نشد. همچنین نتایج نشان داد که در گروهی که کوئرستین مصرف کردند، کیفیت جنین و بلوغ تخمک رابطه مستقیمی با سطح ویتامین D دارد. کوئرستین نقش مهمی در بلوغ تخمک و کیفیت جنین دارد که ارتباط مستقیمی بابا سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به PCOS که تحت درمان IVF قرار گرفتند دارد.

کلیدواژه‌ها: کوئرستین، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، PCOS ، ویتامین D.

مقدمه

سندرم تخمدان چندتوده (Poly cystic ovarian disease, PCOS) با افزایش هورمون‌های آندروژن، مشکلات تخمک‌ریزی و توده‌های چندتوده در تخمدان‌ها مشخص می‌شود و با عوارض تولیدمثلی و متابولیک متنوعی همراه است [۱, ۲]. این سندرم همچنان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های زنان در سن

باروری است و منجر به عدم تخمک‌گذاری در تخمدان و بیماری‌های دیگر مانند دیابت نوع ۲ و مشکلات روانیمی شود [۳]. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین علت ناتوانی ناشی از عدم تخمک‌گذاری است و تا ۸۰٪ از زنان مبتلا به این بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴]. ۹ تا ۱۸٪ از زنان در سن باروری به اندازه‌ای مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک هستند [۵]. تا کنون، درمان موثری برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود ندارد و درمان‌ها عمدتاً علامتی می‌باشد که شامل مداخله در سبک زندگی، تنظیم چرخه قاعدگی، کاهش آندروژن و بهبود متابولیسم است [۶]. درمان‌هایی مانند تحریک تخمک‌گذاری با داروها، با یا بدون تزریق داخل رحمی، گونادوتروپین ، لاپاروواسکوپی و لقاح داخل آزمایشگاهی [۴] از جمله پیشرفت‌های در این زمینه است که موفقیت ۱۰۰ درصد ندارد و قبل از اقدام به آنها باید موارد دیگری را نیز در نظر گرفت.

در سال‌های اخیر، مقدار زیادی از ادبیات در حوزه درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با استفاده ازکوئرستینجمع‌آوری شده است [۶]. کوئرستین (۳، ۳′، ۴′، ۵، ۷-پنتاهیدروکسی فلاوون) Quercetin (3, 3′, 4′, 5, 7-pentahydroxylflavone) یک ترکیب محصول طبیعی فلاوونوئیدی است که در گیاهانی مانند توت‌ها، بروکلی، سیب و پیاز یافت می‌شود [۷]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که کوئرستین می‌تواند با حذف محصولات اکسیداسیون، تصفیه رادیکال‌های آزاد و تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، عدم عملکرد میتوکندری را جلوگیری کند [۸]. مطالعات نشان داده‌اند که کوئرستین می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تخمدان در موش‌های منوپوز، را افزایش دهد و پیری پس از تخمک‌گذاری موش‌ها را به تأخیر بیندازد [۹, ۱۰]. برای تکنیک‌های درمانی جهت ناباروری، تخمک‌ها نقش مهمی دارند و اکثرا به دلیل وجود تخمک‌های پیر، میزان موفقیت در این تکنیک‌ها پایین می‌آید [۱۱]. این مطالعات نشان دادند که کوئرستین می‌تواند موفقیت در باروری را افزایش داده و کیفیت تخمک‌های پیر را بهبود ببخشد. Cao و همکاران نقش کوئرستین را در جلوگیری از تشکیل ساختارهای میتوکندری غیرطبیعی در تخمک‌ها نشان دادند [۱۱]. Kang و همکاران نیز نشان دادند، کوئرستین با کاهش سطوح استرس اکسیداتیو میتوکندری مرتبط با سن، کاهش میزان آپوپتوز و افزایش اتو فاژی، کیفیت تخمک‌های پیر را بهبود می‌بخشد [۱۲].

ویتامین دی یکی از ویتامین‌های ضروری بدن و محلول در چربی بوده و در جذب کلسیم و فسفر و نیز تامین املاح لازم در تنظیم تراکم استخوان ودر واقع متابولیسم استخوان نقش دارد [۱۳]. اما از سال‌های قبل نقش‌های دیگر این ویتامین در سایر ارگان‌ها نیز گزارش شده است از جمله سیستم ایمنی، مغز ، پانکراس، سیستم قلب و عروق و سیستم تولید مثل که از طریق تنظیم ترشح هورمون ، تنظیم واکنش‌های ایمنی و تکثیر و تمایز سلول‌ها ایفای نقش می‌کند [۱۴][۱۵]. ایفای نقش‌های متعدد ویتامین دی آنرا بعنوان یک فاکتور مهم در امر لانه گزینی جنین وبارداری موفق مطرح کرده است. چرا که سیستم ایمنی در ایجاد ارتباط اولیه بین مادر و جنین نقش اساسی دارد [۱۶]. در تحقیقات اخیر ثابت شده که میزان کافی ویتامین دی میزان موفقیت لقاح داخل آزمایشگاهی ;In vitro fertilization (IVF) را افزایش و در افرادی که سقط مکرر دارند تجویزمکمل این ویتامین مؤثر می‌باشد [۱۷]. بنابراین چک میزان سرمی ویتامین D و در صورت کاهش، تجویز مکمل‌ها در ارزیابی و پیشگیری از سقط مکرر و عدم پاسخ به روش‌های کمک باروری توصیه شده است.

بحث در مورد تأثیر ویتامینD در تولید مثل همچنان ادامه دارد. در حالی که سطوح پایین ویتامینD با سندرم تخمدان پلی‌کیستیکی مرتبط شده‌اند، نقش ویتامینD در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیکی که تحت درمان باIVF قرار می‌گیرند، هنوز واضح نیست. بنابراین، هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات مکمل‌دهی کوئرستین بر بلوغ تخمک و کیفیت جنین در بین گروه‌هایی با سطوح مختلف ویتامینD پس از IVF می‌باشد.

روش کار

این مطالعه مقطعی به مدت۲ ماه، از اول مرداد انتهای شهریور ماه سال ۱۴۰۰در مرکز ناباروری بیمارستان آرش، انجام شد. در این مطالعه از بین زنان مراجعه کننده به مرکزIVF جهت درمان ناباروری، افرادی با محدوده سنی بین ۲۰-۳۸ که مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌سیستیک بودند، انتخاب گردیدند.

سندرم تخمدان پلی‌سیستیک شامل کم‌پریودی (شش یا کمترین دوره‌های قاعدگی در طول یک سال)، هیپرآندروژنیسم (موی زائد، جوش یا ریزش مو) یا هیپرآندروژنمی (ارتفاع سطح هورمون تستوسترون کل یا آزاد) و ویژگی‌های معمول تخمدان در اسکن اولتراسونوگرافی، در این مطالعه شرکت کردند. وضعیت های پزشکی دیگری که باعث اختلال تخمک‌گذاری می‌شوند، مانند هیپرانسولینمی، هیپرپرولاکتینمی یا هیپوتیروئیدیسم، یا افزایش هورمون آندروژن مانند هیپرپلازی تیروئید یا سندرم کوشینگ، از مطالعه خارج شدند.

نمونه‌گیری به صورت آگاهانه و با دریافت رضایت نامه انجام شد. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ و ۳۳ نفره تقسیم شدند که گروه اول، گروه کنترل بود که بدون هرگونه اطلاعی تنها دارونما استفاده کردند و گروه دوم، گروه مورد آزمایش بود که کوئرستین استفاده کردند. هر کدام به مدت حدودا چهل روز از ابتدای شروع یک سیکل قبل از سیکل تحریک تخمک‌گذاری تا روز تخمک‌گیری، روزانه یک عدد کپسول خوراکی (دارو یا پلاسبو) دریافت کردند. لازم به توضیح است که این مطالعه به صورت دو سویه کور بوده و همه بیماران درمان استاندارد مربوط بهPCOS را بطور یکسان دریافت کردند و تنها تفاوت دو گروه، در دریافت QUR یا پلاسبو بود.

اطلاعات عمومی بیماران شامل: سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی (BMI)، تعداد روزهای سیکل قاعدگی، تعداد روزهای قاعدگی و وضعیت سیکل‌های قاعدگی (جدول ۱) جمع‌آوری شد. بیماران با پروتکل‌های معمول برای تحریک تخمدان درمان شدند. ۳۶ ساعت پس از آن، جمع‌آوری تخمک‌ها انجام شد. کیفیت جنین و بلوغ تخمک مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از بیهوشی و سونوگرافی واژینال فولیکول‌های تخمدان آسپیره شده و اووسیت‌ها به همراه سلول‌های کومولوس اطراف آن در اختیار متخصص جنین‌شناسی قرار گرفت. سلول‌های کومولوس اطراف برداشته شده و از نظر مورفولوژی مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌های خونی با حجم ۵ میلی‌لیتر از بیماران جمع‌آوری شد. پس از سانتریفیوژ، سرم آن جدا شده و در دمای -۸۰ درجه سانتی‌گراد ذخیره شد.

بررسی بلوغ تخمک و کیفیت جنین

بلوغ اووسیت‌ها با توجه به شفاف بودن سیتوپلاسم و یک دست بودن جسم قطبی توسط جنین‌شناس و در زیر میکروسکوپ در محیط آزمایشگاه تعیین شد. پس از تزریق اسپرم جنین‌های حاصل مورد بررسی قرار گرفتند.

اندازه گیری سطح سرمی هورمون‌ها

میزان سطح سرمی LH, FSH و AMH (Anti-Müllerian hormone) مورد بررسی قرار گرفت. هورمون‌های LH و FSH با استفاده از تکنولوژی میکروذرات کمیلوایمنوسانت ایمونواسی میکروذرات کیمیاوی اندازه‌گیری شدند (Abbott Diagnostics, Maidenhead, UK). هورمون AMH با استفاده از آزمایش ایمنوانزیماتیک اسی (Beckman-Coulter, High Wycombe, UK) اندازه‌گیری شد. سطح سرمی ویتامین D نیز با استفاده از روش آزمایش الایزایی متصل به آنزیمبا استفاده از کیت ELISA (DIAsourceImmunoAssays S.A.) در طول موج 450 nano meter برای طیف نور ایجادی، اندازه‌گیری شد. روش اندازه‌گیری بر اساس دستورالعمل‌ها مخصوص در کیت بود.

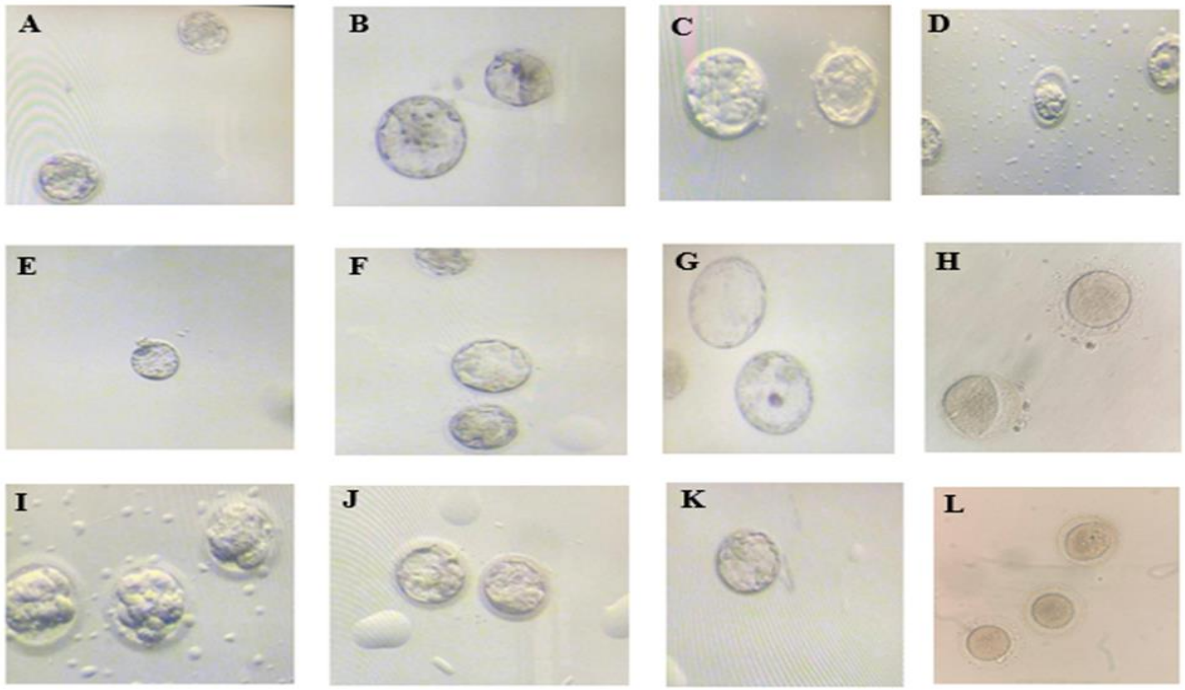
نتایج

این مطالعه مقطعی به مدت۲ ماه، از اول مرداد انتهای شهریور ماه سال ۱۴۰۰ در مرکز ناباروری بیمارستان آرش، انجام شد. در این مطالعه از بین زنان مراجعه کننده به مرکز IVF جهت درمان ناباروری، افرادی با محدوده سنی بین ۲۰-۳۸ که مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌سیستیک بودند، انتخاب گردیدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ و ۳۳ نفره تقسیم شدند که گروه اول، گروه کنترل بود که بدون هرگونه اطلاعی تنها دارونما استفاده کردند و گروه دوم، گروه مورد آزمایش بود که کوئرستین استفاده کردند. تنها تفاوت دو گروه، در دریافت QUR یا پلاسبو بود. در انتها میزان بلوغ تخمک و کیفیت جنین و میزان سطح سرمی LH, FSH, and AMH مورد بررسی قرار گرفت. سطح سرمی ویتامین D نیز آنالیز گردید.

اثر کوئرستین بر بلوغ تخمک و کیفیت جنین

اثر کوئرستین بر بلوغ تخمک و جنین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ما نشان داد که کوئرستین توانست در افزایش بلوغ تخمک و بهبود کیفیت جنین تغییرات معنی‌داری نسبت به گروه کنترل

ایجاد نماید (جدول ۱ و شکل ۱).



شکل ۱: بررسی بلوغ تخمک و کیفیت جنین

تصاویر جنین در روز سوم گروه کنترل (B , H , L)

تصاویر جنین در روز پنجم (مرحله بلاستوسیست) گروه کوئرستین (A , C , D , E , F , G , I , J , K)

جدول ۱: اطلاعات دموگرافی بیماران. P<۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد

متغیر	گروه کنترل	سطح معنا داری	گروه کوئرستین	سطح معنا داری
سن(سال)	۲۹ (۲۷,۳۱)	-	۳۰ (۲۸,۳۴)	-
(kg)	۷۲ (۷۰,۷۸)	۰.۹۹<	۶۶ (۶۵,۷۱)	۰.۹۷
قد(متر)	۱۶۸ (۱۶۶,۱۷۲)	-	۱۶۴ (۱۶۰,۱۶۶)	-
kg/m^2) (ش	۲۵.۳ (۲۳.۴,۲۸.۶)	۰.۹۹<	۲۳.۷ (۲۲.۲,۲۷.۳)	۰.۹۸
سیکل قاعدگی (روز)	۲۹.۰۵ (۲۱,۴۰)	۰.۷۱	۳۱ (۲۵,۴۰)	۰.۱۱
روزهای قاعدگی	۵.۹ (۳,۱۰)	۰.۵	۶.۳۵ (۴,۱۰)	۰.۶
وضعیت سیکل های قاعدگی	۱۱نفر منظم ۴ نفر نامنظم	۰.۵	۱۰ نفر منظم ۵نفر نامنظم	۰.۰۳

اثر کوئرستین بر هورمون‌های LH, FSH و AMH

سطح سرمی LH, FSH و AMH اندازه‌گیری شد و نتایج نشان داد هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی LH, FSH و AMH بین دو گروه کنترل و دارو دیده نشد (جدول ۲).

رابطه ویتامین D و بلوغ تخمک و کیفیت جنین

نتایج نشان داد که در گروهی که کوئرستین مصرف کردند، کیفیت جنین و بلوغ تخمک رابطه مستقیمی با سطح ویتامین D دارد.از گروه ۳۳ نفره در این مطالعه که کوئرستین مصرف کردند ۱۱ نفر از آنها کیفیت تخمک و جنین پایین تری داشتند. بررسی‌ها نشان داد ۹ نفر از این افراد کمبود ویتامین D داشتند (شکل ۲).

جدول ۲: میزان سطح سرمی هورمون‌ها و مصرف کوئرستین

متغیر	گروه کوئرستین		سطح معناداری	گروه کنترل		سطح معناداری
	Baseline n=33	۳ ماه (دموگرافیک) ۶ ماهگی (قاعدگی) n=31		Baseline n=33	3Months n=33	
LH	4.35	3.06	0.032	3.93	3.91	0.081
FSH	5.14	5.87	0.065	5.12	4.87	0.064
AMH	1.20	9.93	0.074	10.07	9.92	0.081

شکل ۲: ارتباط میزان سرمی ویتامین D و بلوغ تخمک و کیفیت جنین. اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. میزان کم (<۱۰%) * و متوسط (۱۰%~۲۹%) ** و نرمال *** (۳۰%~۱۰۰%) ویتامینD

بحث

اختلال تخمک‌گذاری یکی از شایع‌ترین عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که حدود ۷۵٪ آن را تشکیل می‌دهد [۱۸]. درمان‌های مختلفی برای آن گزارش شده است. یکی از این درمان‌ها IVF می باشد. تحقیقات نشان می دهند برای بهبود نتایج، باید قبل از IVF موارد مهمی را در نظر گرفت تا بهترین نتیجه را به دست آورد. قبل از فرآیندIVF ، باید ارزیابی مناسبی از سبک زندگی، آماده‌سازی سیکل و مصرف مکمل‌ها یا داروها انجام داد است که بتواند به جنبه‌های مختلف درمان کمک کند [۱۹]. نتایج ما نشان داد که کوئرستین توانست در افزایش بلوغ تخمک و بهبود کیفیت جنین تغییرات معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ایجاد نماید. همچنین در گروهی که کوئرستین مصرف کردند، کیفیت جنین و بلوغ تخمک رابطه مستقیمی با سطح ویتامین D داشت. هیچ تفاوت معنی داری در سطح سرمی ,LH FSH و AMH بین دو گروه کنترل و دارو دیده نشد.

کوئرستینیک فلاوونوئید پلی‌فنولیک مهم در رژیم غذایی است که در انواع نوشیدنی‌ها، میوه‌ها و سبزیجات یافت می‌شود و فعالیت‌های زیستی متنوعی از جمله فیتواستروژنیک، ضد التهابی و امکانات ایمنی‌منظم‌کننده را دارد [۲۰]. مطالعات نشان می‌دهند که درمان با کوئرستین به میزان ۵، ۲۰ و ۴۵ mg/kg به مدت ۵۰ روز می‌تواند اثرات شبیه به استروژن را نشان داده و نسبت انواع مختلف فولیکول‌ها در تخمدان موش را با کاهش فولیکول‌های کیستی و افزایش قابل توجهی در فولیکول‌های لوتئال و طبیعی بهبود بخشد (۲۱). مطالعات دیگر [۲۲, ۲۳] نشان داده‌اند که QUR می‌تواند هورمون LH و نسبت LH/FSH در موش‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را کاهش داده و بیان گیرنده استروژن را بهبود بخشد. شواهد مغایر [۲۴-۲۶] نشان می‌دهند که QUR سطح استروژن را در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاهش می‌دهد. این ممکن است به دلیل این باشد که استروژن همیشه در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به صورت بسیار بالا یا بسیار پایین بیان نمی‌شود و QUR ممکن است استروژن را تنظیم کند که ارزش بررسی بیشتری دارد. مطالعات نشان داده‌اند که بعد از مصرف QUR، تغییر قابل توجهی در کارایی کلیه و کبد رخ نمی‌دهد و فقط تعداد کمی بیمار دچار واکنش‌های ناخوشایند می‌شوند [۲۷, ۲۸]. QUR متابولیک سریعی دارد و نیمه عمر کوتاهی در خون دارد و قابلیت تجمع پلاسمایی کمی دارد [۲۹]. نتایج ما نشان داد که کوئرستین توانست در افزایش بلوغ تخمک و بهبود کیفیت جنین تغییرات معنی‌داری نسبت به گروه کنترل ایجاد نماید.

ویتامین D بر سلامت استخوان، تنظیم سیستم ایمنی و کنترل التهاب نقش مهمی دارد [۳۰]. ویتامین D در تنظیم رشد فولیکول تخمدان و سیکل‌های قاعدگی از طریق استروئیدوژنز (از جمله تولید استروژن و پروژسترون) نقش دارد [۳۱]. علاوه بر این،کمبود ویتامین D با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و آندومتریوز مرتبط است که هر دو از عوامل خطر برای ناباروری شناخته شده‌اند [۳۲]. گزارشات نشان می دهند سطح ویتامین D سرم قبل از بارداری رابطه مستقیمی با نتایج تکنیک‌های کمک باروری دارد که احتمالاً از طریق تأثیرات روی بلوغ تخمدان، کیفیت جنین و لانه‌گزینی می‌باشد [۳۳]. مطالعات نشان می‌دهند که ویتامین D از طریق تنظیم منفی با هورمون AMH قادر به فعال‌سازی و بلوغ تخمک می‌باشد [۳۴]. علاوه بر این ویتامین D منجر به افزایش تولید هورمون‌های استروئیدی در سلول‌های گرانولوزا که برای بلوغ تخمک و بارداری نیز بسیار مهم هستند، می‌شود [۳۵]. افزایش تولید پروژسترون نیز با درمان ویتامین D گزارش شده است [۳۶]. مطالعات نشان می‌دهند این ویتامین نقش مهمی در کیفیت تخمک و جنین در IVF دارد. یکی از پارامترهای مهم برای بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که IVF را تحت تاثیر قرار می‌دهد، خطر سندرم هیپراستیمولاسیون تخمدانی (ovarian hyper stimulation syndrome) OHSS است که با سطوح بالای VEGF (Vascular endothelial growth factor) مرتبط است. یک مطالعه بالینی نشان داد مکمل ویتامینD در زنان مبتلا به PCOS با کمبود ویتامینD، پارامتر های بالینی را بهبود بخشید و سطح VEGF را در این شرایط کاهش داد [۳۷].همچنین کاهش قابل توجهی در شاخص‌های متابولیکی و التهابی مشاهده شد [۳۸].طبق نظر Kotlyar و همکارانش، سطوح بالای هورمون AMH مربوط به افزایش سن و کمبود ویتامین D و BMI بالاتر از۳۰ نشان‌دهنده نیاز به پیش‌درمان با متفورمین و یا مکمل ویتامین D است [۱۹]. Wdowiak و همکارانش نشان دادند بهبود تشکیل جنین، بلاستوسیست و میزان بارداری در بیماران سندرم تخمدان

پلی‌کیستیک که با ۴ گرم میواینوزیتول و ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در روز درمان شده بودند، نسبت به بیمارانی که تنها اسید فولیک دریافت کرده‌اند، بهتر است [۳۹]. نتایج ما نشان داد در گروهی که کوئرستین مصرف کردند، کیفیت جنین و بلوغ تخمک رابطه مستقیمی با سطح ویتامین D داشت.

نقش سایر ویتامین‌ها و مکمل‌ها نیز در این زمینه بررسی شده است. Becker و همکارانش رابطه بین کوئرستین و آنتی‌اکسیدان‌های دیگر مانند آلفاتوکوفرول را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که کوئرستین ممکن است تأثیر تقویتی قوی با آلفاتوکوفرول داشته باشد [۴۰]. گزارش‌های دیگر نیز نشان داده‌اند که کوئرستین تأثیرات تقویتی سینرژیکرا با عصاره‌های پلی‌فنلی دیگر از جمله کاتشین و رزوراترول دارد و فرایندهای زیستی از جمله عملکرد سیستم ایمنی و تولید مثلی را در مدل‌های حیوانی افزایشمی دهد [۴۱, ۴۲]. چندین گزارش نشان می‌دهد که ویتامین E و سایر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی می‌توانند عملکرد تخمک و کیفیت آن را بهبود بخشند [۴۳-۴۵].

نتیجه‌گیری

کوئرستین نقش مهمی در بلوغ تخمک و کیفیت جنین دارد که ارتباط مستقیمی با سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به PCOS که تحت درمان IVF قرار گرفتند دارد. فهم مکانیسم‌های اساسی اثرات مفید ویتامین‌ها و مکمل‌ها بر PCOS ممکن است درک ما را از پاتوفیزیولوژی این سندرم افزایش دهد.

منابع

[1] Yuwen T, Yang Z, Cai G, Feng G, Liu Q, Fu H. Association between serum AMH levels and IVF/ICSI outcomes in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2023; 21(1): 95.

[2] Bhide P ,Homburg R. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016;37:38-45.

[3] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022; 10(9): 668-80.

[4] Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Human reproduction update. 2016; 22(6): 687-708.

[5] 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. Human reproduction. 2010; 25(2): 544-51.

[6] Chen T, Jia F, Yu Y, Zhang W, Wang C, Zhu S, et al. Potential role of quercetin in polycystic ovary syndrome and its complications: A review. Molecules. 2022; 27(14): 4476.

[7] Andreucci M, Faga T, Pisani A,Serra R, Russo D, De Sarro G, Michael A. Quercetin protects against radiocontrast medium toxicity in human renal proximal tubular cells. Journal of Cellular Physiology. 2018; 233(5): 4116-25.

[8] de Oliveira MR, Nabavi SM, Braidy N, Setzer WN, Ahmed T, Nabavi SF. Quercetin and the mitochondria: a mechanistic view. Biotechnology advances. 2016; 34(5): 532-49.

[9] Wang J, Qian X, Gao Q, Lv C, Xu J, Jin H, Zhu H. Quercetin increases the antioxidant capacity of the ovary in menopausal rats and in ovarian granulosacell culture in vitro. Journal of ovarian research. 2018; 11(1): 1-11.

[10] Wang H, Jo Y-J, Oh JS, Kim N-H. Quercetin delays postovulatory aging of mouse oocytes by regulating SIRT expression and MPF activity. Oncotarget. 2017; 8(24): 38631.

[11] Cao Y, Zhao H ,Wang Z, Zhang C, Bian Y, Liu X, et al. Quercetin promotes in vitro maturation of oocytes from humans and aged mice. Cell Death & Disease. 2020; 11(11): 965.

[12] Kang J-T, Kwon D-K, Park S-J, Kim S-J, Moon J-H, Koo O-J, et al. Quercetin improves the in vitro development of porcine oocytes by decreasing reactive oxygen species levels. Journal of Veterinary Science. 2013; 14(1): 15-20.

[13] Kolp E, Wilkens MR, Pendl W, Eichenberger B, Liesegang A. Vitamin D metabolism in growing pigs: influence of UVB irradiation and dietary vitamin D supply on calcium homeostasis, its regulation and bone metabolism. Journal of animal physiology and animal nutrition. 2017; 101: 79-94.

[14] Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nature reviews immunology. 2008; 8(9): 685-98.

[15] Mazloom S, Kalayeh SMO, Najafpour A, Naeini SM, Esfandani A. The Role of Vitamin D in Body Organ Systems: A Systematic

Review. Archives of Pharmacy Practice. 2020; 1: 169.
[16] Cai S, Li J, Zeng S, Hu L, Peng Y, Tang S, et al. Impact of vitamin D on human embryo implantation—a prospective cohort study in women undergoing fresh embryo transfer. Fertility and Sterility. 2021; 115(3): 655-64.
[17] Iliuta F, Pijoan JI, Lainz L, Exposito A, Matorras R.Women's vitamin D levels and IVF results: a systematic review of the literature and meta-analysis, considering three categories of vitamin status (replete, insufficient and deficient). Human Fertility. 2022; 25(2): 228-46.
[18] Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004; 18(5): 773-88.
[19] Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. Reproductive Biology and Endocrinology. 2023; 21(1): 70.
[20] Yang J, Chaudhry M, Yao J, Wang S, Zhou B, Wang M, et al. Effects of phyto-oestrogen quercetin on productive performance, hormones, reproductive organs and apoptotic genes in laying hens. Journal of animal physiology and animal nutrition. 2018; 102(2): 505-13.
[21] Shu X, Hu X, Zhou S, Xu C, Qiu Q, Nie S, Xie M. Effect of quercetin exposure during the prepubertal period on ovarian development and reproductive endocrinology of mice. Yao xue xue bao= Acta Pharmaceutica Sinica. 2011; 46(9): 1051-7.
[22] Mahmoud AA, Elfiky AM, Abo-Zeid FS. The anti-androgenic effect of quercetin on hyperandrogenism and ovarian dysfunction induced in a dehydroepiandrosterone rat model of polycystic ovary syndrome. Steroids. 2022; 177: 108936.
[23] Mihanfar A, Nouri M, Roshangar L, Khadem-Ansari MH. Therapeutic potential of quercetin in an animal model of PCOS: Possible involvement of AMPK/SIRT-1 axis. European journal of pharmacology. 2021; 900: 174062.
[24] Zheng S, Chen Y, Ma M, Li M. Mechanism of quercetin on the improvement of ovulation disorder and regulation of ovarian CNP/NPR2 in PCOS model rats. Journal of the Formosan Medical Association. 2022; 121(6): 1081-92.
[25] Olaniyan OT, Bamidele O, Adetunji CO, Priscilla B, Femi A, Ayobami D, et al. Quercetin modulates granulosa cell mRNA androgen receptor gene expression in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary in Wistar rats via metabolic and hormonal pathways. Journal ofBasic and Clinical Physiology and Pharmacology. 2020; 31(4): 20190076.
[26] Khorchani MJ, Zal F, Neisy A. The phytoestrogen, quercetin, in serum, uterus and ovary as a potential treatment for dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in the rat. Reproduction, Fertility and Development. 2020; 32(3): 313-21.
[27] Dabeek WM, Marra MV. Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans. Nutrients. 2019; 11(10): 2288.
[28] Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded ,placebo-controlled cross-over study. British journal of nutrition. 2009; 102(7): 1065-74.
[29] Shabbir U, Rubab M, Daliri EB-M, Chelliah R, Javed A, Oh D-H. Curcumin, quercetin, catechins and metabolic diseases: The role of gut microbiota. Nutrients. 2021; 13(1): 206.
[30] Hasan HA, Barber TM, Cheaib S, Coussa A. Preconception Vitamin D Level and In Vitro Fertilization: Pregnancy Outcome. Endocrine Practice. 2023; 29(4): 235-9.
[31] Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2018; 16: 1-7.
[32] Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, et al. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data. International journal of environmental research and public health. 2018; 15(10): 2241.
[33] Pacis MM, Fortin CN, Zarek SM, Mumford SL, Segars JH. Vitamin D and assisted reproduction: should vitamin D be routinely screened and repleted prior to ART? A systematic review. Journal of assisted reproduction and genetics. 2015; 32: 323-35.
[34] Bednarska-Czerwińska A, Olszak-Wąsik K, Olejek A, Czerwiński M, Tukiendorf A. Vitamin D and anti-müllerian hormone levels in infertility treatment: the change-point problem. Nutrients. 2019; 11(5): 1053.
[35] Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells.

Hormone and metabolic research. 2010; 42(10): 754-7.
[36] Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. The Journal ofClinical Endocrinology & Metabolism. 2014; 99(6): E1137-E45.
[37] Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Irani S, Rosenwaks Z, Tal R. Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. Nutrients. 2017; 9(4): 334.
[38] Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D supplementation decreases TGF-β1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism. 2015; 100(11): 4307-14.
[39] Wdowiak A. Myoinositol improves embryo development in PCOS patients undergoing ICSI. International Journal of Endocrinology. 2016; 2016.
[40] Becker EM, Ntouma G, Skibsted LH. Synergism and antagonism between quercetin and other chain-breaking antioxidants in lipid systems of increasing structural organisation. Food Chemistry. 2007; 103(4): 1288-96.
[41] Zhao L, Zhang Q, Ma W, Tian F, Shen H, Zhou M. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota. Food & function. 2017; 8(12): 4644-56.
[42] Vazquez Prieto MA, Bettaieb A, Rodriguez Lanzi C, Soto VC, Perdicaro DJ, Galmarini CR, et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. Molecular nutrition & food research. 2015; 59(4): 622-33.
[43] Sahin N, Sahin K, Onderci M. Vitamin E and selenium supplementation to alleviate cold-stress-associated deterioration in egg quality and egg yolk mineral concentrations of Japanese quails. Biological Trace Element Research. 2003; 96: 179-89.
[44] Scheideler S, Weber P, Monsalve D. Supplemental vitamin E and selenium effects on egg production, egg quality, and egg deposition of α-tocopherol and selenium. Journal of Applied Poultry Research. 2010; 19(4): 354-60.
[45] Abd El-Hack ME, Alagawany M, Mahrose KM, Arif M, Saeed M, Arain MA, et al. Productive performance, egg quality, hematological parameters and serum chemistry of laying hens fed diets supplemented with certain fat-soluble vitamins, individually or combined, during summer season. Animal Nutrition. 2019; 5(1): 49-55.

Journal of Developmental Biology
Vol. 16, No.3, Summer 2024

Investigating the effect of vitamin D serum level on egg maturation and embryo quality in the process of treating patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) by using quercetin

Vaez S.[1], Parivar K.[1*], Ameidi F.[2], Hayati Roudbari N.[1], Moini A.[3]

[1] Department of Biology, Science and Research ,Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Anatomy, School of Medicine,Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Department of ArashWomen's Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* (Corresponding author): kazem-parivar@yahoo.com

Received: November.2023 Accepted: November.2023

Abstract

Polycystic ovary syndrome is a common reproductive disease, which has a high prevalence in women of reproductive age. Quercetin is a natural compound of flavonoids that can intervene in the pathological process of PCOS. The aim of this study is to investigate the effect of quercetin in PCOS patients on egg maturation in IVF patients. Also, the effect of reducing vitamin D in this process was investigated. The patients in this study were divided into two groups: the first group was the control group used only placebo without any information and the second group was the experimental group that used quercetin. Each of them received one oral capsule (medicine or placebo) daily for about forty days from the beginning of a cycle before the ovulation stimulation cycle until the day of ovulation. At the end, the level of egg maturation and embryo quality and serum level of LH, FSH and AMH were investigated. Vitamin D serum level was also analyzed. The results showed that there is a significant difference in egg grade and embryo quality in both control and drug groups. There was no significant difference in the level of LH, FSH and AMH between the control and drug groups. Also, in the group that took quercetin, embryo quality and egg maturation have a direct relationship with vitamin D levels. Quercetin plays an important role in egg maturation and embryo quality, which is directly related to the serum level of vitamin D in PCOS patients who underwent IVF treatment.

Keywords: Quercetin, polycystic ovary syndrome, PCOS, vitamin D.