

The Frequency Of Insulin Resistance In A
Cross Section Of Egyptian Women With
Polycystic Ovary Syndrome

Thesis

***Submitted for Partial Fulfillment of M.Sc.
in Obstetrics and Gynecology***

By

Adham Badawy Abuel-Fadle

*M.B.,B.Ch., Assiut University 2000
Resident of Obstetric and Gynecology- Aswan Teaching Hospital*

Supervised by

Prof./ Rowaa Abdel-Azeim Mostafa

***Professor of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine - Ain Shams University***

Dr./ Mohammed Mahmoud Al Sherbeeney

***Lecturer of Obstetric and Gynecology
Faculty of Medicine - Ain Shams University***

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2009**

The frequency of insulin resistance in a cross section of Egyptian women with polycystic ovary syndrome

A protocol of a thesis

Submitted for partial fulfillment of M.Sc. in Obstetrics and Gynecology

By

Adham Badawy Abuel-Fadle
M.B.,B.Ch.

Supervised by

Prof. Rowaa Abdel-Azeim Mostafa

Professor of Obstetrics and Gynecology

Faculty of medicine

Ain Shams University

Dr. Mohammed Mahmoud Al Sherbeeney

Lecturer of Obstetric and Gynecology

Faculty of medicine

Ain Shams University

Faculty of medicine

Ain Shams University

2006

Introduction

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a common gynecological endocrine disorder; with a prevalence in women of reproductive age of about 4-10%, which is commonly quoted when the diagnosis is based on clinical, biochemical and ultrasound scan features (***Polson DW, 1998; Hull MGR, 1987; Dunai FA, 1997***).

Stein and Leventhal described this anatomical abnormality as a clinical syndrome consisting of menstrual irregularity either in the form of amenorrhoea or oligomenorrhoea, with masculine type of hirsutism, and obesity (***Goldzieher, 1981***).

According to the joint meeting of the European Society for Human reproductive and embryology (ESHRE) and the American Society for reproductive medicine (ASRM) in Rotterdam, 2003; PCOS is defined as the presence of two of the following three criteria: oligo-ovulation or anovulation; clinical and/or biochemical hyper androgenism; and polycystic ovaries on ultrasound examination (***Rotterdam ESHRE/ ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003***).

The phenotypic expression of PCOS appears to be dependant on racial origin. Mexican, American and south Asian women with PCOS are more likely to suffer insulin resistance compared with Caucasians (***Wijeyaratne CN, 2002***). South Asian women also have lower sex hormone binding globulin (SHBG) levels. European women with PCOS are more likely to present with hirsutism compared with other races (***Williamson K, 2001***) and the prevalence of PCOS morphology has also been shown to be commoner in women with type II diabetes (***Pappard HR, 2001***).

PCOS may result from disturbance of various endocrine systems, it has been reported to appear in patients of Cushing syndrome, adrenal hyperplasia, hypothyroidism, adrenal or ovarian tumors and hyper prolactinemia (***Lobo and Goeibesmann, 1980***).

Raised concentrations of LH and/or androgens (LH and testosterone are elevated in 50% of cases (***Show, 1997***)).

Patients with PCOS have decreased levels of human insulin-like growth factor-1 binding protein (hIGFBP-1) (*Pekonon et al, 1989*). Growth hormone (GH) stimulates the systemic release of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) from the liver, and at this stage it could be speculated that PCOS is connected with higher levels of free IGF-1 and possibly other growth factors of either intra or extra ovarian origin. Since IGF-1 increases the ovarian response to gonadotrophins, this may explain the excess production of androgen by the LH-responsive structural ovarian components (*Adashi et al, 1988*).

Studies in large population of PCOS have shown that there is a profound insulin resistance (IR), and the resulting hyperinsulinemia plays a role in the pathogenesis of the reproductive disturbances (*Burghen GA, 1980; Dunaif A, 1989*).

Kehn et al.1976 have defined three broad categories of IR:

- a) Type A: Characterized by either a decreased number of insulin receptors or decreased functional capacity of the receptors; obesity often associated with this type.
- b) Type B: It is due to circulating antibodies to insulin receptors.
- c) Type C: It is due to post receptor defect.

So that peripheral IR has a crucial role in the pathogenesis of this disorder.

This indicates that PCOS may be linked to insulin action and control. It also becomes apparent that growth factors (GF) play a role in ovarian response to gonadotrophic stimulation (*Adashi et al, 1988*).

A fasting glucose to insulin (G/I) ratio is a simple and reliable measurement of insulin sensitivity and is a useful test for the identification of IR in women with PCOS.

In general, available data support significantly increased rates of type II diabetes mellitus, dyslipidemia and endometrial cancer in PCOS that are not completely explained by obesity; data also suggest that rates of hypertension, gestational diabetes, and pregnancy-induced hypertension may likewise be increased, although the extent to which obesity mediates these risks is not clear (*Solomon, 1999*).

Aim of the work

To measure the frequency of insulin resistance (IR) in a cross section of Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Patients and methods

Design. Cross sectional study. Setting. Out patient clinic, Ain Shams University Maternity hospital. Patients. 50 consenting women (see appendix A) in the reproductive age diagnosed with PCOS according to the definition set by the joint meeting of ESHRE/ASRM, in Rotterdam, 2003; fulfilling at least two of the three criteria:

- ◆ Oligo-ovulation or anovulation.
- ◆ Clinical and/or biochemical hyper androgenism.
- ◆ Polycystic ovaries.

Exclusion criteria:

1- Any patient receiving or having received any medications in the last three months prior to inclusion in the study especially but not limited to :

- Corticosteroids.
- Ovulation induced agents.
- Insulin sensitizing agents.
- Hormonal contraception.

2- Any patient diagnosed with any of the following conditions:

- Diabetes mellitus.
- Cushing syndrome.
- Adult onset congenital adrenal hyperplasia.
- Androgen secreting ovarian or adrenal tumours.
- Thyroid diseases.

All patients will be subjected to:

1) Complete history taking stressing on:

- a) Menstrual history.
- b) History of diabetes mellitus (DM), hypertension and drug intake.
- c) Family history of DM and hypertension.

2) Calculation of body mass index (BMI) by weight in Kgs/ height in m²

3) Physical examination stressing on signs of hirsutism that will be diagnosed when any patient scores more than 8 on the modified Ferriman Gallwey score (see appendix B), presence or absence of acanthosis nigricans and

blood pressure measured as the mean of 3 readings taken after at least 20 minutes of complete physical and mental rest.

- 4) Blood samples: fasting venous blood sample will be taken by direct venepuncture and will be divided into 2 tubes:
- 1- A fluorinated tube for detection of fasting glucose.
 - 2- A test tube that will be centrifuged to obtain serum; which will be stored at -20° C till the time of insulin hormone assay measured using enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA).

Fasting glucose/ insulin (G/I) ratio will be calculated, so that percentage of cases of PCOS having IR will reflect the frequency of IR in the population studied.

Results will be tabulated and statistically analyzed using statistical package for social science (SPSS) version 11 for windows.

References

- Goldzieher, J.W:** Polycystic ovarian disease. Fertile sterile.1981; .35/4: pp371-394
- Rotterdam ESHRE/ ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003:** consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to PCOS. Fertil Steril 2003; 81: 19-25
- Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S.:** Polycystic ovary- a common finding in normal women. Lancet 1998; I: 870-872.
- Hull MGR.:** Epidemiology of infertility and PCOS: endocrinological and dermatographic studies. Gynaecol Endocrinol 1987; 18: 774-800.
- Dunaif A.:** Insulin resistance and PCOS mechanisms and implication for pathogenesis. Endocrine Rev 1997; 18: 774-800.
- Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH et al.:** Clinical manifestation and IR in PCOS among South Asians and Caucasians: is there a difference? Clin Endocrinol 2002; 57: 343-350.
- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR.:** The impact of ethnicity on the presentation of PCOS. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2001; 41: 202-206.
- Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE.:** Prevalence of PCOS among premenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes care 2001; 24:1050-1052.
- Lobo R and Goebelsmann U:** Evidence for a reduced 3 beta –ol-hydroxysteroid dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinal Metab.1980; 53:394.
- Show RW, Soutter WP, Stanton SL:** Gynecology 2nd edition. Wilson, Obesity W.B. Saunders Company, 1997.
- Pekonen F, Laatikainen T, Buyalos R et al.:** Decreased 34K insulin-like growth factor binding protein in polycystic ovarian disease. Fertil. Steril. 1989; 51:972-975.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE:** correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in PCOS. J Clin Endocrinol metab. 1980; 57:113-116.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, DubrrJansky A.: profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in PCOS. Diabetes. 1989; 38:1165-1174.

Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ et al. : Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth, and function. Endocr. Rev. 1985; 6:400.

Solomon: The epidemiology of polycystic ovary syndrome, Prevalence and Associated Disease Risks, Endocrinology and Metabolism Clinics 1999; 28(2):247.

Ferriman D, Gallwey JD.: Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab, 1961; 21: 1440-7.

Appendix A

أوافق أنا الموقعة أدناه /

على الخضوع لسحب عينات دم وذلك من اجل القيام بأبحاث علمية تختص بحالتي .

الاسم /

التوقيع /

Appendix B

حساب تعدد مقاومة الانسولين فى قطاع من السيدات اللاتى تعانين من متلازمة تكيس المبايض

رسالة مقدمة من

الطبيب / أدهم بدوى أبو الفضل

توطئة للحصول على درجة الماجستير فى أمراض النساء والتوليد

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور / رواء عبد العظيم مصطفى

أستاذ أمراض النساء والتوليد

كلية الطب - جامعة عين شمس

الدكتور / محمد محمود الشربيني

مدرس أمراض النساء والتوليد

كلية الطب – جامعة عين شمس

المقدمة :-

يعتبر مرض تكيس المبايض من الأمراض شائعة الحدوث فى علم أمراض النساء وقد تم وصفه بواسطة شتاين وليفنتال على أنه متلازمة تتكون من اضطراب فى الدورة الشهرية فى صورة قلة أو انقطاع الطمس وزيادة نمو الشعر والسمنة وطبقاً لمعايير روتردام ٢٠٠٣ فإن متلازمة تكيس المبايض تعتمد فى تشخيصها على وجود إثنان من المعايير الثلاثة الآتية :-

- اختلال أو فشل عملية التبويض .
- زيادة إفراز هرمون الأندروجين .
- وجود تكيسات على المبيضين .

إن نسبة كبيرة من مريضات تكيس المبايض تعانى من مقاومة الانسولين مما يترتب عليه ارتفاع نسبة الانسولين فى الدم مما يتسبب فى حدوث اضطرابات تناسلية .

إن قياس نسبة جلوكوز صائم بالدم إلى نسبة انسولين صائم بالدم يعتبر اختبار بسيط وموثوق به لحساب حساسية الانسولين كما يعتبر اختبار مفيد فى التعرف على حالات مقاومة الانسولين مع متلازمة تكيس المبايض .

إن مرض تكيس المبايض يمثل نسبة حوالى ٤ - ١٠% من السيدات فى المجموعة العمرية التناسلية .

وقد ينتج هذا المرض من اضطراب الغدد الصماء كما يظهر فى مرض متلازمة كوشينج وتضخم الغدة الكظرية وارتفاع مستوى البرولاكتين .

ويلاحظ فى مرض تكيس المبايض ارتفاع نسبة هرمون LH وهرمون التذكير فى نسبة ٥٠% من الحالات و زيادة الدهون فى الدم وانقطاع الطمث .

كما وجد فى دراسات أخرى انخفاض نسبة هرمون (hGH) و (Sm-c) وانخفاض نسبة بروتين (hIGFBP-1) مما يشير إلى أن هذه الهرمونات والبروتينات تلعب دور مهم فى الفسيولوجية المرضية لتكيس المبايض .

إن المعلومات المتاحة عن مرض تكيس المبايض تشير إلى ارتفاع معدلات داء السكرى واختلال نسبة الدهون بالدم وسرطان الرحم كما تشير إلى احتمال حدوث ارتفاع بالضغط أو السكر مع الحمل فى حالات تكيس المبايض .

كما لوحظ ارتفاع نسبة الأنسولين بالدم فى مرض تكيس المبايض وقد وردت تقارير عديدة تبين احتمال ارتباط مرض تكيس المبايض بمقاومة الانسولين .

الهدف من البحث :

هو قياس تردد مقاومة الانسولين فى مرض تكيس المبايض .

خطة البحث :

الدراسة تشمل ٥٠ مريضة بمرض تكيس المبايض فى المرحلة الإنجابية من العمر ومقرة بالموافقة على الاشتراك فى البحث (انظر ملحق أ) فى مستشفى النساء والتوليد بجامعة عين شمس ويتم الاختيار بناء على معايير روتردام ٢٠٠٣ وهى أى مريضة بها اثنان من المعايير الثلاثة الآتية :-

- اختلال أو فشل عملية التبويض .
- زيادة إفراز هرمون الأندروجين .
- وجود تكيسات على المبيضين .

عوامل الاستبعاد من البحث

- ١- تناول أى من الأدوية الآتية خلال الثلاث شهور السابقة للبحث
- الكورتيزونات .
- العقارات المحفزة للتبويض .

- العقارات المحفزة للانسولين .
- وسائل منع الحمل الهرمونية .

٢- اى مريضة تعاني من اى من الأمراض الآتية :-

- داء السكري .
- متلازمة كوشينج .
- تضخم الغدة الكظرية الخلقى ذو الظهور المتأخر .
- أورام المبيض أو الغدة الكظرية المفرزة لهرمونات الذكورة .
- أمراض الغدة الدرقية .

ويتم إجراء الخطوات التالية مع كل مريضة :

- ١- أخذ التاريخ المرضى كاملاً .
- ٢- الفحص الإكلينيكي الدقيق وفيه يتم قياس ضغط الدم وقياس معدل كتلة الجسم .
- ٣- أخذ عينة الدم لإجراء نسبة السكر صائم ونسبة الانسولين صائم بالدم .

وطبقاً لنتائج التحاليل يتم حساب نسبة مقاومة الانسولين طبقاً لخارج قسمة :

السكر صائم / انسولين صائم

ثم يتم حساب نسبة تردد حالات مقاومة الانسولين فى مرض تكيس المبايض .