Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

GABA Dysfunction and Its Consequences in Women with Polycystic Ovary Syndrome

F. Motafeghi (PhD)[1], M. Saei Ghare Naz (PhD)[1], K. Nakhoda (PhD)[1], F. Ramezani Tehrani (MD)[*1]

1.Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

•**Corresponding Author: F. Ramezani Tehrani (MD)**

Address: Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Tel: +98 (21) 22432500. **E-mail:** fah.tehrani@gmail.com

Article Type

Review Paper

Received:
Nov 1st 2023
Revised:
Feb 7th 2024
Accepted:
Mar 16th 2024

ABSTRACT

Background and Objective: The GABA system plays an important role in the development, maturation, and function of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-secreting neurons, as well as in the coordination of reproductive and metabolic signals. Considering the emerging evidence in this area, dysfunction of the GABA system may be involved in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS). The aim of this study is to summarize the available evidence on dysfunction of the GABA system and its implications for women with PCOS.

Methods: This systematic review was conducted using the keywords Gamma-Aminobutyric Acid (GABA), GABAergic pathway, PCOS and their related MeSH and searching for English articles from 2000 to 2023 in WOS, Embase, Scopus and PubMed databases. Articles that conducted clinical research on the relationship between GABA supplementation or the GABA pathway and PCOS were identified as relevant articles. The quality of the studies was assessed using the Newcastle-Ottawa tool.

Findings: A total of 260 articles were found in the initial search, of which only 7 were selected. There is evidence that GABA and PCOS are associated, but the causal direction and underlying mechanism are unclear. Some studies have shown that PCOS alters the levels or function of GABA in the blood or brain, leading to psychological and physiological consequences. On the other hand, GABA dysfunction affects amino acid metabolism and GnRH hormone signaling, helping to improve PCOS symptoms.

Conclusion: Based on the results of this study, GABA may play an important role in the pathophysiology of PCOS by regulating GnRH neurons and GABA inputs to them. GABA is also a signaling molecule in various tissues and organs outside the brain, and GABA pathways may affect GnRH neuron function and PCOS development through different mechanisms.

Keywords: *Polycystic Ovary Syndrome, Gamma-Aminobutyric Acid.*

Cite this article: Motafeghi F, Saei Ghare Naz M, Nakhoda K, Ramezani Tehrani F. GABA Dysfunction and Its Consequences in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e17.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

اختلال عملکرد گابا و پیامدهای آن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

فرزانه السادات متفقی (PhD)[1]، مرضیه ساعی قره ناز (PhD)[1]، کبری ناخدا (PhD)[1]، فهیمه رمضانی تهرانی (MD)[1*]

۱. مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نوع مقاله: مقاله مروری

دریافت: ۱۴۰۲/۸/۱۰

اصلاح: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۶

چکیده

سابقه و هدف: سیستم گابا در رشد، بلوغ و عملکرد نورون‌های ترشح کننده هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) و همچنین در هماهنگی سیگنال‌های تولید مثلی و متابولیک نقش مهمی دارد. با توجه به شواهد جدید، اختلال در سیستم گابا ممکن است در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) دخیل باشد. هدف از این مطالعه جمع بندی شواهد موجود در زمینه اختلال در سیستم گابا و پیامدهای آن برای زنان مبتلا به PCOS است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری سیستماتیک، با استفاده از کلمات کلیدی (گاما آمینوبوتیریک اسید) GABA، مسیر GABAergic، PCOSو Meshهای مربوط به آن‌ها و جستجوی مقالات انگلیسی از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ در پایگاه‌های داده WOS، Embase، Scopus و PubMed انجام شد. مقالاتی که تحقیقات بالینی در مورد رابطه بین مکمل گابا یا مسیر گابا و PCOS انجام داده بودند، به عنوان مقالات مرتبط شناخته شدند. کیفیت سنجی مطالعات با ابزار نیوکاسل اوتاوا انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۲۶۰ مقاله در جستجوی اولیه یافت شد که از بین آن‌ها فقط ۷ مقاله انتخاب شدند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد GABA و PCOS با هم مرتبط هستند، اما جهت علّی و مکانیسم زمینه‌ای آن نامشخص است. برخی از مطالعات نشان دادند که PCOS سطوح یا عملکرد GABA را در خون یا مغز تغییر می‌دهد که منجر به عواقب روانی و فیزیولوژیکی می‌شود. از طرفی دیگر اختلال عملکرد GABA بر متابولیسم اسید آمینه و سیگنال دهی هورمون GnRH تأثیر می‌گذارد و به بهبود علائم PCOS کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، گابا با تنظیم نورون‌های GnRH و ورودی‌های گابا به آن‌ها، می‌تواند در فیزیوپاتولوژی PCOS نقش موثری داشته باشد. گابا همچنین یک مولکول سیگنال دهنده در بافت‌ها و اندام‌های مختلف خارج از مغز است و مسیرهای گابا ممکن است از طریق مکانیسم‌های متفاوت بر عملکرد نورون‌های GnRH و ایجاد PCOS تأثیر بگذارند.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، گاما آمینوبوتیریک اسید.

استناد: فرزانه السادات متفقی، مرضیه ساعی قره ناز، کبری ناخدا، فهیمه رمضانی تهرانی. اختلال عملکرد گابا و پیامدهای آن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۱۷.

* مسئول مقاله: دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰

رایانامه: fah.tehrani@gmail.com

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome= PCOS) یک اختلال هورمونی شایع در زنان است که ۱۲-۱۰٪ زنان در سنین باروری را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این سندرم با عدم تعادل هورمون‌های جنسی، تخمک گذاری نامنظم و تخمدان پلی کیستیک و همچنین با انواع عوارض متابولیک و غیرمتابولیک می‌تواند همراه باشد (۲و۱).

علت دقیق PCOS هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما شواهد نشان می‌دهد که، اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان (Hypothalamic-Pituitary-Ovarian= HPO)، که عملکردهای تولید مثلی و متابولیک را در زنان تنظیم می‌کند (۴و۳) و نیز تغییر در ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) ممکن است نقشی در پاتوژنز آن داشته باشد (۵و۱).

GnRH هورمونی است که توسط هیپوتالاموس در مغز ترشح می‌شود. این هورمون به هیپوفیز، غده‌ای کوچک در قاعده مغز، سیگنال می‌دهد تا دو هورمون دیگر به نام هورمون لوتئیزه کننده (LH) و هورمون محرک فولیکول (FSH) را تولید کند. LH و FSH برای بلوغ فولیکول و تخمک گذاری ضروری هستند. اختلال در ضربان های GnRH می‌تواند منجر به عدم تعادل LH و FSH شود. LH بالا می‌تواند باعث تحریک بیش از حد تخمدان‌ها و تولید بیش از حد آندروژن‌ها (هورمون‌های جنسی مردانه) شود. همچنین FSH کم می‌تواند باعث نقص در بلوغ فولیکول و تخمک گذاری نامنظم شود (۷و۶). سیستم گابا آرژیک نقش مهمی در تنظیم ترشح GnRH دارد. GABA (گاما آمینوبوتیریک اسید) یک انتقال دهنده عصبی مهارکننده است که به تنظیم فعالیت نورون‌های GnRH در هیپوتالاموس کمک می‌کند. اختلال در سیستم گاباآرژیک می‌تواند منجر به افزایش یا کاهش ترشح GnRH شود (۹و۸). در واقع محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) سیستم تولید مثل را در زنان کنترل می‌کند. این محور تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله نوروترانسمیترها، نوروپپتیدها و هورمون‌ها (استروژن، پروژسترون،) قرار دارد. اما اگر این عوامل مختل شده یا نقص داشته باشند، ممکن است منجر به اختلالات اندوکرین تولید مثل مانند PCOS شود (۱۰و۶).

مطالعات اخیر نشان داده است که زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با افراد سالم، تغییراتی در سطوح GABA وGABAR در مایع مغزی نخاعی، پلاسما و نواحی مغزی دارند (۱۱و۹و۸). مدل‌های حیوانی PCOS نیز نشان داده‌اند که مدولاسیون GABAergic می‌تواند بر عملکرد تخمدان و پروفایل‌های هورمونی تأثیر بگذارد. در این راستا، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد درمان با داروهای گاباآرژیک می‌تواند به بهبود علائم PCOS کمک کند (۱۳و۱۲). شواهد نشان می‌دهد که درمان با گابا می‌تواند در مقاومت به انسولین و پیرو آن اثربخشی بر پارامترهای متابولیکی و وزن بدن اثر داشته باشد (۱۴). با توجه به اینکه درمان PCOS معمولاً علامتی هست، امروزه محققان در صدد هستند با شناسایی مسیرهای دخیل در پاتوفیزیولوژی این اختلال، به تولید داروهایی موثر بپردازند. داروهای موثر بر مسیر نوروآندوکرین یکی از گزینه‌های انتخابی در تحقیقات اخیر بوده است (۱۵).

هدف از مطالعه مروری حاضر، جمع بندی شواهد موجود در زمینه مکانیسم‌های دقیقی که توسط آن اختلال عملکرد GABAergic منجر به PCOS و یا PCOS منجر به اختلال عملکرد GABAergic می‌شود، می‌باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه مروری سیستماتیک پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1402.028، بر اساس چک لیست سانرا انجام شده است.

پایگاه‌های داده Web of Science، Embase، Scopus و PubMed به طور سیستماتیک برای شناسایی مطالعات انگلیسی زبان از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ که اثر مسیر GABAergic و یا مکمل گابا را بر PCOS مورد بررسی قرار داده‌اند، جستجو شد. جستجو با استفاده از کلمات کلیدی "سندرم تخمدان پلی کیستیک، گابا و مسیر GABAergic و Meshهای مربوط به آن‌ها انجام شد.

برای همه پایگاه‌های داده از روش‌های جستجوی مشابهی با تمرکز بر عناوین، چکیده‌ها و کلمات کلیدی استفاده شد و مطالعات بالینی که در مجلات منتشر شده‌اند و مطالعاتی که رابطه بین مسیر GABAergic و یا مکمل گابا و PCOS را در زنانی که بر اساس معیارهای استاندارد به PCOS مبتلا بودند، مورد بررسی قرار گرفت.

مقالات مروری، نامه به سردبیر، گزارش مورد، سری مورد، دستورالعمل، کتب و غیره، مطالعاتی که بر روی جمعیت‌های غیر از PCOS انجام شده‌اند، مطالعاتی که از داده‌های تکراری و جمعیت‌های همپوشانی استفاده کردند و مطالعات حیوانی و سلولی از مطالعه حذف شدند.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

دو بازبین به طور مستقل کیفیت روش‌شناختی مطالعات شناسایی شده را ارزیابی کردند. ابتدا، آن‌ها عناوین و چکیده‌های همه مقالات را بر اساس ارتباط آن‌ها با سؤال تحقیق و معیارهای ورود/خروج بررسی کردند. در صورت وجود اختلاف بین داوران، با اجماع و مشاوره با داور سوم به توافق رسیدند. پس از غربالگری اولیه، متن کامل مقالات انتخاب شده تهیه شد و توسط همان دو داور برای گنجاندن یا حذف نهایی مورد ارزیابی قرار گرفت.

کیفیت مطالعات انتخاب شده توسط ابزار Newcastle-Ottawa case control scale (NOS) ارزیابی شد. سپس، دو مرورگر کیفیت مطالعات گنجانده شده را بر اساس معیارهای مشخص شده، شامل معیارهای انتخاب، کور کردن، تصادفی‌سازی، روش‌های ارزیابی پیامد و تحلیل داده‌ها ارزیابی کردند. این ابزار شامل هشت معیار است که به سه دسته تقسیم می‌شوند: انتخاب گروه‌های مطالعه، قابلیت مقایسه گروه‌ها و تعیین قرارگیری در معرض عامل یا نتیجه مورد علاقه برای مطالعات مورد–کنترل یا کوهورت به ترتیب. برای هر معیار یک ستاره به مطالعه اعطا می‌شود، اگر شرایط آن را برآورده کند. داده‌های تمام مطالعات مرتبط توسط دو مرورگر به طور مستقل بررسی شدند. سپس، اطلاعات مربوط به شرح نویسنده، سال انتشار، طرح مطالعه، محل مطالعه، حجم نمونه (کل و در هر گروه)، نوع نمونه و نتایج اصلی دسته‌بندی و خلاصه شدند (جداول ۲و۱).

جدول ۱. کیفیت سنجی مقالات بر اساس ابزار Newcastle-Ottawa case control scale (NOS)

مطالعه	انتخاب	قابلیت مقایسه	نتیجه	نتیجه کل
Amino acid signatures in relation to polycystic ovary syndrome and increased risk of different metabolic disturbances	***	**	**	۷
Gut microbiota alterations reveal potential gut–brain axis changes in polycystic ovary syndrome	****	**	***	۹
Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Five Common Psychiatric Disorders Among European Women: A Two Sample Mendelian Randomization Study	***	**	***	۸
Sexual function and depression in polycystic ovary syndrome: Is it associated with inflammation and neuromodulators?	**	*	**	۵
Decreased Serum Level of Gamma-amino Butyric Acid in Egyptian Infertile Females with Polycystic Ovary Syndrome is Correlated with Dyslipidemia, Total Testosterone and 25(OH) Vitamin D Levels	**	*	**	۵
Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome	**	*	**	۵
Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion	**	*	**	۵

جدول ۲. مطالعه انسانی بر روی اختلال در مسیر GABAergic در زنان مبتلا به PCOS

نویسنده اول، سال، (رفرنس)	عنوان	نوع مطالعه	جمعیت	نتیجه مطالعه
Radwan، ۲۰۱۹، (۹)	Decreased Serum Level of Gamma-amino Butyric Acid in Egyptian Infertile Females with Polycystic Ovary Syndrome is Correlated with Dyslipidemia, Total Testosterone and 25(OH) Vitamin D Levels	بالینی (مورد–شاهدی)	مصری ۳۵–۲۰ سال ۱۸ بیمار PCOS و ۱۸ زن سالم همسن جمعیت	یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که اختلال در سطح GABA در گردش خون محیطی یک عامل کمک کننده اضافی برای تظاهرات PCOS است. کمبود GABA با کمبود ۲۵ (OH) ویتامین D، دیس لیپیدمی و تستوسترون تام مرتبط بود.

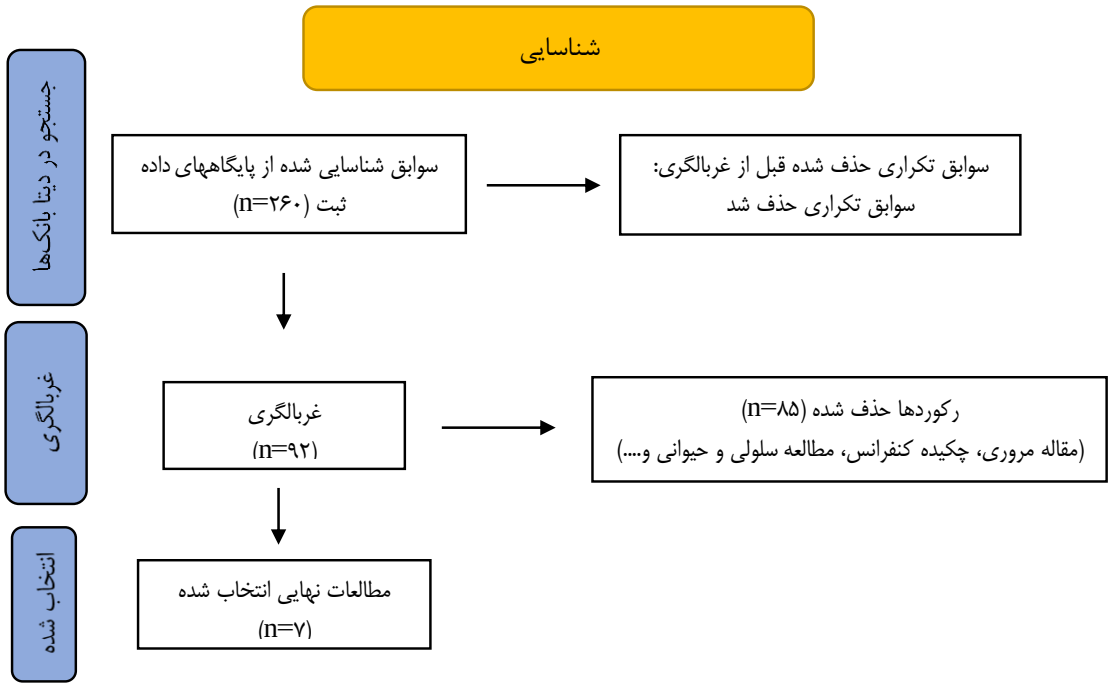
[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

Liang، ۲۰۲۱، (۱۶)	Gut microbiota alterations reveal potential gut–brain axis changes in polycystic ovary syndrome	بالینی (مورد–شاهدی) (جمعیت زنان هان)	جمعیت زنان ۴۰–۱۸ سال (جمعیت کل ۴۰، ۲۰ نفر کنترل و ۲۰ نفر PCOS)	– تجزیه و تحلیل غذایی نشان داد که مصرف فیبر غذایی و ویتامین D در PCOS به طور قابل توجهی کاهش یافته است. برای اولین بار، مطالعه ما افزایش گونه‌های تولیدکننده اسید گاما آمینوبوتیریک (GABA) در PCOS را کشف کرد که شامل Parabacteroides distasonis، Bacteroides fragilisو Escherichia coli بودند که با سطح LH سرم و نسبت LH: FSH به طور مثبت و معنی‌داری همبستگی داشتند.
Kawwass، ۲۰۱۷، (۱۷)	Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome	بالینی (مورد–شاهدی)	جمعیت ۳۵–۱۸ سال ۱۲ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) در مقایسه با ۱۵ زن اومنوره و تخمک‌گذاری (EW)	زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک سطوح GABA و E2 و احتمالاً T بالاتر از CSF را نسبت به زنان اومنوره نشان دادند.
Ye ۲۰۲۲، (۱۸)	Amino acid signatures in relation to polycystic ovary syndrome and increased risk of different metabolic disturbances	بالینی (مقطعی)، جمعیت زنان چینی (هان)	جمعیت زنان چینی (هان) ۳۵–۲۰ سال (کل جمعیت: ۳۸۰، ۱۹۰ نفرPCOS و ۱۹۰ نفر کنترل) (نمونه:پلاسما)	زنان مبتلا به PCOS از اختلال شدید در متابولیسم اسیدهای آمینه رنج می‌برند. ترکیبی از آلانین، والین، لئوسین، تیروزین، اسید گلوتامیک، سیستئین و گلیسین، پتانسیل پیش‌بینی خطر سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS را نشان می‌دهد. افزایش سطح اسیدهای آمینه شاخه‌دار، تیروزین، آلانین و لیزین با مقاومت به انسولین در گروه PCOS همبستگی داشت. تغییرات تیروزین، لیزین، متیونین، هیدروکسی آرژینین، ۳–متیل‌هیستیدین، GABA، متیل‌هیستیدین و گلیسین با چاقی در زنان مبتلا به PCOS مرتبط بود.
Cimino، ۲۰۱۶، (۱۹)	Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion	بالینی (آزمایشگاهی)	جنین انسان (هفته ۹ بارداری)	افزایش ضربان LH یک ویژگی پاتوفیزیولوژیک مهم در بسیاری از موارد سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع‌ترین علت ناباروری زنان است که در آن سطوح AMH در گردش نیز اغلب افزایش می‌یابد. تنظیم وابسته به AMH آزادسازی GnRH می‌تواند در پاتوفیزیولوژی باروری نقش داشته باشد و می‌تواند پتانسیل درمانی برای درمان PCOS داشته باشد.
Jin، ۲۰۲۱، (۲۰)	Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Five Common Psychiatric Disorders Among European Women: A Two Sample Mendelian Randomization Study	بالینی (تصادفی سازی مندلی)	واریانت‌های ژنتیکی از داده‌های مطالعات ارتباط ژنومی در جمعیت‌های اروپایی	در جمعیت‌های اروپایی، PCOS ممکن است یک عامل موجب اختلال وسواسی–اجباری باشد، اما نه اختلال اضطرابی، اختلال دوقطبی، اختلال افسردگی اساسی یا اسکیزوفرنی.
Aydogan Kirmizi، ۲۰۲۰، (۲۱)	Sexual function and depression in polycystic ovary syndrome: Is it associated with inflammation and neuromodulators?	بالینی (مورد–شاهدی)	کل جمعیت ۸۰ نفر ۴۰–۱۸ سال، ۲۰ بیمار بارور و ۳۰ بیمار نابارور با تشخیص PCOS و ۳۰ داوطلب سالم	این مطالعه نشان داد که بیماران PCOS نسبت به افراد سالم سطوح بالاتری از نشانگرهای التهاب و افسردگی داشتند. شدت افسردگی با سطوح پایین‌تر GABA و BDNF و سطوح بالاتر گلوتامات و نشانگرهای التهاب مرتبط بود. چاقی و نسبت دور کمر به باسن (WHR) از عوامل خطر برای اختلال عملکرد جنسی بودند، اما هیچ ارتباطی بین عملکرد جنسی و نشانگرهای التهاب یا افسردگی یافت نشد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

یافته ها

۲۶۰ مقاله یافت شد که از این تعداد ۱۶۵ مقاله تکراری حذف شده و ۹۲ مقاله باقی ماندند که ۸۴ مقاله شامل مقالات مروری، چکیده کنفرانسی، فصول کتب، مطالعات سلولی و حیوانی بودند که از مطالعه حذف شدند و نهایتاً ۷ مقاله که همگی به صورت بالینی کار کرده بودند، باقی ماند (نمودار ۱).



نمودار ۱. نمودار پریزما

مطالعات بالینی که در این مطالعه بررسی شدند شامل یک جمعیت ۵۶۳ نفره که رنج سنی آن‌ها بین ۴۰-۱۸ سال می‌باشد و اکثراً در جمعیت زنان چینی و اروپایی بوده است. گابا یک ترکیب شیمیایی مغزی است که در بسیاری از فعالیت‌های مغزی مانند احساسات، استرس، خواب و تنظیم هورمون‌ها دخیل است. PCOSیک اختلال است که بر هورمون ها و توانایی باروری تأثیر منفی می‌گذارد و با اختلال در متابولیسم اسیدهای آمینه همراه است. شواهدی نشان می‌دهد که GABA و PCOS با هم ارتباط دارند، اما مسیر و علت این ارتباط مشخص نیست.

فرضیه اول این است که PCOS باعث اختلال در GABA می‌شود، سوال اصلی این است که PCOS چگونه می‌تواند سطح یا عملکرد GABA، یک نوروترانسمیتر مهم، در خون یا مغز را تغییر دهد؟

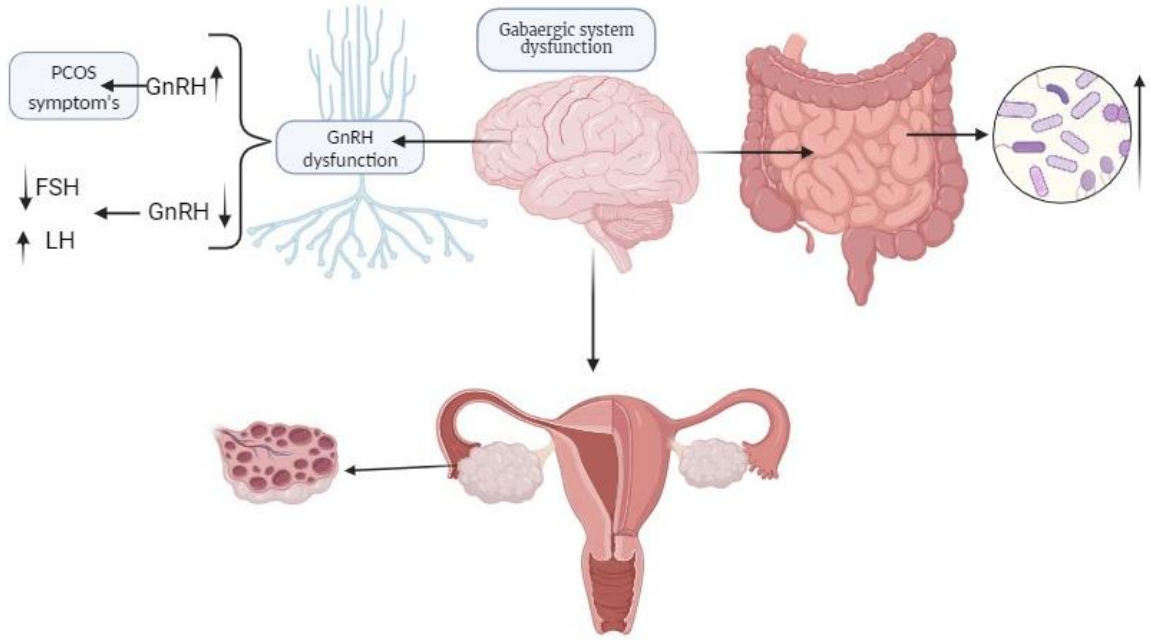
مشاهده شده است، زنان مبتلا به PCOS که مصرف فیبر غذایی و ویتامین D کمتری دارند، برخی از باکتری‌های روده‌ای که GABA را تولید می‌کنند، در آن‌ها بیشتر است. این باکتری‌ها با برخی از هورمون‌های تخمدانی، به نام LH و نسبت LH: FSH ، مرتبط هستند (۱۶). نتایج نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PCOS سطح GABA خون کمتری دارند. سطح GABA خون با وضعیت وزن، سطح ویتامین D و تستوسترون در خون رابطه دارد (۹). در یک مطالعه دیگر، نتایج نشان داد که زنان PCOS سطح بالاتری ازGABA، استرادیول و احتمالاً تستوسترون دارند (۱۷).

فرضیه دوم این است که GABA باعث ایجاد یا تشدید PCOS می‌شود، سوال اصلی این است که GABA چگونه می‌تواند در علائم یا مکانیسم PCOS یا ناباروری آن نقش داشته باشد؟

نتایج مطالعات نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PCOS سطح بالاتری از بعضی از اسیدهای آمینه دارند که می‌توانند شاخص خطر سندرم متابولیک باشند. سطح بالای برخی از این اسیدهای آمینه با مقاومت به انسولین (یک پیامد رایج PCOS)، همبستگی دارد (۱۸). همچنین GABA در مغز باعث کاهش ترشح GnRH/LH می‌شود. GnRH/LH هورمون‌هایی هستند که باعث رشد و آزادسازی تخمک‌ها می‌شوند و در زنان مبتلا به PCOS، ترشح

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

GnRH/LH بیشتر است و باعث ناهنجاری هورمون‌های جنسی می‌شود (۲۲). از سوی دیگر AMH باعث افزایش ترشح GnRH/LH می‌شود. در زنان مبتلا به PCOS، سطح AMH در خون نیز بیشتر است. این نشان می‌دهد که AMH ممکن است در مکانیسم ناباروری PCOS دخیل باشد و یک هدف درمانی مناسب باشد (۱۹) (جدول ۱). اختلال عملکرد سیستم گاباآرژیک و اثر آن بر ارگان‌های مختلف باعث افزایش میکروبیوتا روده می‌گردد، همچنین باعث اختلال در مسیر GnRH می‌گردد که افزایش GnRH باعث بروز علائم PCOS و کاهش GnRH باعث افزایش هورمودن LH و کاهش هورمون FSH می‌گردد. همچنین اختلال در عمبکرد سیستم گاباآرژیک باعث اختلال عملکرد سیستم تولید مثل می‌گردد و باعث افزایش کیست در تخمدان‌ها می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱. اختلال عملکرد سیستم گاباآرژیک و اثر آن بر ارگان‌های مختلف

بحث و نتیجه گیری

نتایج موجود نشان داد که شواهدی مبنی بر ارتباط GABA و PCOS وجود دارد، اما جهت و مکانیسم این رابطه مشخص نیست. PCOS ممکن است سطح یا عملکرد GABA، یک انتقال دهنده عصبی مهم، در خون یا مغز را تغییر دهد. این ممکن است به دلیل عواملی مانند مصرف رژیم غذایی، میکروبیوتا روده، وضعیت ویتامین D و سطح هورمون‌های جنسی باشد. برخی مطالعات سطح GABA خون کمتری را در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که دارای دیس لیپیدمی و سطح پایین ویتامین D نیز بودند، در مقایسه با زنان سالم نشان داده‌اند، در حالی که برخی دیگر سطوح بالاتر را یافته‌اند. از طرفی GABA ممکن است به ایجاد یا تشدید علائم PCOS یا پاتوفیزیولوژی آن کمک کند. این ممکن است به دلیل عواملی مانند متابولیسم اسیدهای آمینه، مقاومت به انسولین و ترشح GnRH/LH باشد. همچنین سطوح بالاتری از برخی اسیدهای آمینه می‌توانند خطر ابتلا به سندرم متابولیک را در زنان مبتلا به PCOS پیش بینی کنند. همچنین، گابا در مغز ممکن است ترشح GnRH/LH را کاهش دهد. در زنان مبتلا به PCOS، ترشح GnRH/LH بیشتر است و باعث عدم تعادل هورمون‌های جنسی می‌شود (۲۱-۱۶و۹).

مطابق شواهد موجود، مغز می‌تواند در پاتوفیزیولوژی PCOS نقش داشته باشد (۱۱). آشکار کردن این ارتباط می‌تواند بینش‌های ارزشمندی را در مورد اینکه چگونه اختلالات انتقال دهنده‌های عصبی به اختلالات متابولیک و ناهنجاری‌های تولید مثلی در افراد مبتلا به PCOS کمک می‌کند، ارائه دهد. تحقیقات نشان داده است که افزایش سیگنال دهی GABA در هسته کمانی هیپوتالاموس (Arcuate Nucleus Of The Hypothalamus= ARN) می‌تواند محور تولید مثلی را تحریک کرده و باعث اختلال در عملکرد تولید مثلی مانند PCOS شود. علاوه بر این، سطح GABA در مایع مغزی نخاعی (Cerebra Spinal Fluid= CSF) زنان PCOS ممکن است افزایش یابد (۱۲). نتایج مطالعه‌ای دیگر وجود سیگنال تحریکی (گلوتامات) و کاهش

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

جریان‌های مهاری (سروتونین، دوپامین، GABA و استیل کولین) را نشان می‌دهد که ممکن است مسئول افزایش ضربان پذیری GnRH و LH باشد که منجر به افزایش نسبت LH/FSH در PCOS شود. همچنین مشهود است که تغییرات مشاهده شده در سطوح انتقال دهنده‌های عصبی مغز عمدتاً به دلیل تغییر میزان کاتابولیسم آن‌ها است. علاوه بر این، پروفایل مختل انتقال دهنده عصبی در سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند دلیلی برای بروز اعتماد به نفس پایین، اضطراب، نوسانات خلقی مکرر و افسردگی در زنان PCOS باشد. تعدیل انتقال دهنده عصبی ممکن است به عنوان یک ویژگی کلیدی در توسعه آسیب شناسی PCOS با افزایش خطر سایر بیماری‌های همراه مانند استرس و خلق و خو عمل کند (۲۳).

در زنان مبتلا به PCOS، ناهنجاری در مسیرهای سیگنالینگ GABA ممکن است به طور بالقوه بر بروز یا پیشرفت علایم سندرم تخمدان پلی کیستیک تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان داده است که عدم تعادل هورمونی مشخصه PCOS می‌تواند بر سیستم‌های انتقال دهنده عصبی از جمله مسیرهای GABAergic تأثیر بگذارد. سطوح تغییر یافته یا فعالیت گیرنده‌های GABA در مدل‌های حیوانی با ویژگی‌هایی شبیه PCOS مشاهده شده است که به ارتباط احتمالی بین اختلال در عملکرد GABA و جنبه‌های این اختلال غدد درون ریز اشاره دارد. مطالعه‌ای ارتباط بالقوه بین بیان نابجای گیرنده GABA و تظاهرات خاص مرتبط با PCOS مانند مقاومت به انسولین یا عملکرد غیر طبیعی تخمدان را پیشنهاد کرده‌است (۲۴).

عمل GABAergic بر روی نورون‌های GnRH، که می‌توانند با تحریک به اقدامات GABA از طریق GABAAR پاسخ دهند، ممکن است یک عامل کمک کننده به سیستم بیش فعال GnRH/LH مشاهده شده در PCOS باشد (۱۲). علاوه بر این، نشان داده شده است که درمان GABA دارای اثرات محافظتی در مدل‌های PCOS است که با کاهش مقاومت به انسولین و بهبود عملکرد تولید مثل، اثرات مفیدی را ارائه می‌کند (۲۵). در یک مطالعه با ۸۴ زن مبتلا به PCOS، مصرف ملاتونین و/یا منیزیم به مدت ۸ هفته باعث بهبود متابولیسم و هورمون‌های آن‌ها شد. ملاتونین و منیزیم هر دو در ساخت یا استفاده از گابا نقش دارند. مصرف ملاتونین و منیزیم باعث کاهش سطح گلوکز خون، اختلال قند خون، کلسترول، کلسترول بد، هورمون مردانه و افزایش کلسترول خوب و هورمون زنانه شد. مصرف ملاتونین و منیزیم نیز کیفیت خواب آن‌ها را بهبود بخشید. اثرات مثبت مصرف ملاتونین و منیزیم ممکن است به این دلیل باشد که آنها انتقال گابا را افزایش دهند یا به این دلیل که خواص آنتی اکسیدانی یا ضد التهابی دارند (۲۶).

رابطه علت و معلولی بین اختلال GABA و PCOS مشخص نیست. این امکان وجود دارد که هم اختلال GABA و هم PCOS ناشی از چیز دیگری مانند ژنتیک یا محیط باشد. همچنین ممکن است اختلال GABA قبل از ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک اتفاق بیفتد یا با تغییر نحوه عملکرد نورون‌های GnRH یا نحوه عملکرد سایر قسمت‌های بدن ایجاد شود. یا شاید PCOS با تغییر نحوه بازخورد هورمون‌های جنسی یا نحوه عملکرد متابولیسم باعث ایجاد یا بدتر شدن اختلال GABA شود. رابطه زمانی و علتی بین اختلال GABA و PCOS ممکن است برای افراد مختلف یا مراحل مختلف بیماری متفاوت باشد. مطالعات بیشتری برای یافتن ارتباط اختلال GABA و PCOS مورد نیاز است.

هتروژنیسیته بین مطالعات از جهت روش طراحی مطالعات و ویژگی افراد شرکت کننده باعث محدودیت در نتیجه گیری یکپارچه مطالعات شد. همچنین با در نظرگرفتن اهمیت فنوتیپ‌های مختلف PCOS، مطالعات موجود به بررسی نقش فنوتیپ‌ها در اختلال مسیر گابا نپرداخته بودند، توصیه می‌شود مطالعات آتی به این مهم بپردازند. از نقاط قوت مطالعه این است که جمع بندی شواهد موجود در این موضوع مقدمه‌ای برای ایجاد فرضیه‌های جدید برای مطالعات آینده می‌باشد.

GABA علاوه بر تأثیرگذاری بر روی نورون‌های GnRH از طریق گیرنده‌های GABA، ممکن است نقش موثری در تولید مثل داشته باشد. چرا که GABA در بافت‌های خارج از مغز نظیر روده، پانکراس و جفت نیز ساخته و آزاد می‌شود. در نتیجه ممکن است مسیر گابایرژیک یک هدف درمانی برای بهبود سندرم تخمدان پلی کیستیک در زنان باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (شماره گرنت: ۴۳۰۰۶۱۵۲-۴) قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

References

1.Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behroozi Lak T, Mohammadzadeh F, Nasiri M, Kholosi Badr F, et al. Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. Psychol Res Behav Manag. 2020;13:203-9.

2.Saei Ghare Naz M, Ozgoli G, Ahmadi F, Alavi Majd H, Aflatounian A, Ramezani Tehrani F. Adolescents' polycystic ovary syndrome health-related quality of life questionnaire (APQ-20): development and psychometric properties. Eur J Pediatr. 2023;182(5):2393-407.

3.Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. Ther Adv Reprod Health. 2020;14:2633494120911038.

4.Sarahian N, Noroozzadeh M, Changaei M, Ramezani Tehrani F. The Role of Central Nervous System and Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis Changes in the Occurrence of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review Article. J Rafsanjan Univ Med Sci. 2020;19(7):727-48. [In Persian]

5.Ramezani Tehrani F, Amiri M. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Challenges in Diagnosis and Treatment. Int J Endocrinol Metab. 2019;17(3):e91554.

6.Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. J Endocr Soc. 2019;3(8):1545-73.

7.Liao B, Qiao J, Pang Y. Central Regulation of PCOS: Abnormal Neuronal-Reproductive-Metabolic Circuits in PCOS Pathophysiology. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:667422.

8.Doretto L, Mari FC, Chaves AC. Polycystic Ovary Syndrome and Psychotic Disorder. Front Psychiatry. 2020;11:543.

9.Radwan RA, Abuelezz NZ, Abdelraouf SM, Bakeer EM, Rahman AAAE. Decreased Serum Level of Gamma-amino Butyric Acid in Egyptian Infertile Females with Polycystic Ovary Syndrome is Correlated with Dyslipidemia, Total Testosterone and 25(OH) Vitamin D Levels. J Med Biochem. 2019;38(4):512-8.

10.Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behroozi-Lak T, Mohammadzadeh F, Kholosi Badr F, Ozgoli G. Polycystic Ovary Syndrome and Pelvic Floor Dysfunction: A Narrative Review. Res Rep Urol. 2020;12:179-85.

11.Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinology. 2019;160(10):2230-42.

12.Silva MSB, Desroziers E, Hessler S, Prescott M, Coyle C, Herbison AE, et al. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: Implications for polycystic ovary syndrome. EBioMedicine. 2019;44:582-96.

13.Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, Yip SH, Campbell RE. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(2):596-601.

14.Ullah A, Jahan S, Razak S, Pirzada M, Ullah H, Almajwal A, et al. Protective effects of GABA against metabolic and reproductive disturbances in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. J Ovarian Res. 2017;10(1):62.

15.Glendining KA, Campbell RE. Recent advances in emerging PCOS therapies. Curr Opin Pharmacol. 2023;68:102345.

16.Liang Z, Di N, Li L, Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2021;44(8):1727-37.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]

17.Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, Rohan LC, Berga SL. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2017;32(7):1450-6.
18.Ye Z, Zhang C, Wang S, Zhang Y, Li R, Zhao Y, et al. Amino acid signatures in relation to polycystic ovary syndrome and increased risk of different metabolic disturbances. Reprod Biomed Online. 2022;44(4):737-46.
19.Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. Nat Commun. 2016;7:10055.
20.Jin L, Yu J, Chen Y, Pang H, Sheng J, Huang H. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Five Common Psychiatric Disorders Among European Women: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Front Genet. 2021;12:689897.
21.Aydogan Kirmizi D, Baser E, Onat T, Demir Caltekin M, Yalvac ES, Kara M, et al. Sexual function and depression in polycystic ovary syndrome: Is it associated with inflammation and neuromodulators?. Neuropeptides. 2020;84:102099.
22.Silva MSB, Campbell RE. Polycystic Ovary Syndrome and the Neuroendocrine Consequences of Androgen Excess. Compr Physiol. 2022;12(2):3347-69.
23.Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):37.
24.Coutinho EA, Kauffman AS. The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Med Sci (Basel). 2019;7(8):84.
25.Patel K, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Lawson MA, Malcom PJ, et al. Increased luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome is unaltered by prolonged insulin infusion. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):5456-61.
26.Alizadeh M, Karandish M, Asghari Jafarabadi M, Heidari L, Nikbakht R, Babaahmadi Rezaei H, et al. Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutr Metab (Lond). 2021;18(1):57.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.17]