



**انستيتو تحقيقات تغذيه‌اي و صنايع غذايي كشور**

**معاونت پژوهشي**

**عنوان پایان نامه:**

**مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان: یک کارآزمایی بالینی**

**استاد راهنما:**

**سرکارخانم دکتر پروین میرمیران**

**استاد مشاور:**

**سرکارخانم دکتر فهیمه رمضانی تهرانی**

**سرکار خانم دکتر راضیه بیدهندی**

**نگارنده:**

**مرجان بداخانیان**

**­­ 1401**

تقدیم به

تقدیم به همسرم:  
که سایه مهربانیش سایه سار زندگیم می باشد، او که حامی و اسوه صبر و تحمل بوده و مشکلات مسیر را برایم تسهیل نمود.

تقدیم به   
مقدسترین واژه ها در لغت نامه دلم، مادر مهربانم که زندگیم را مدیون مهر و عطوفت آن می دانم.   
پدر، مهربانی مشفق، بردبار و حامی.   
برادر و خواهرم همراهان همیشگی و پشتوانه های زندگیم

تقدیم به سامیار دلبندم   
امید بخش جانم که آسایش او آرامش من است.

تشکر و سپاس

سپاس خدای را که سخنوران ،در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند و سلام و درود بر محمد(ص) و خاندان پاک او، طاهران معصوم ، هم انان که وجودمان وامدار وجودشان است .

بدین وسیله از استاد راهنمای گرانقدر و بزرگوارم خانم دکتر پروین میرمیران که افتخار شاگردی ایشان را طی دوران تحصیل داشته‌ام صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنم.

از استاد مشاور ارجمندم خانم دکتر فهیمه رمضانی تهرانی که صمیمانه و صبورانه مرا در انجام تمامی مراحل پایان‌نامه هدایت نمودند و همواره از راهنمایی‌های ارزشمندشان بهره‌مند بوده‌ام، سپاسگزاری می‌کنم.

از استاد گرامی خانم دکتر راضیه بیدهندی ( مشاور آماری ) که صمیمانه مرا در انجام مراحل پایان‌نامه یاری نمودند تشکر می‌کنم.

سپاس گذار کسانی هستم که سراغاز تولد من هستند. از یکی زاده میشوم و از دیگری جاودانه.استادی که سپیدی را بر تخته سیاه زندگیم نگاشت و مادری که تار مویی از او بپای من سیاه نماند.

**چکیده:**

**اهمیت موضوع:** امروزه تغییر در طول عمر و افزایش امید به زندگی، باعث شده که زنان، سال‍های بیشتری را در دوران بعد از یائسگی سپری کنند؛ لذا مشکلات و عوارض ناشی از آن ملموس‍تر شده و از طرف اعضاء بهداشتی جامعه مورد توجه قرار گرفته است. اگرچه یائسگی به عنوان یک مرحله طبیعی از زندگی زنان در نظر گرفته می‍شود، ولی تعداد قابل توجهی از زنان، مشکلات گوناگونی را قبل و بعد از آن تجربه می‍کنند. نارسایی زودرس تخمدان تقریبا بر ١% زنان تاثیر می گذارد. اگر تخمدان‍‌های یک زن قبل از ۴۰ سالگی از کار بیفتد، فرد به نارسایی زودرس تخمدان[[1]](#footnote-1) (POF ) مبتلا است. قطع شدن قاعدگی یا اختلال در نظم قاعدگی (کوتاه شدن فاصله‌ بین قاعدگی‌ها یا افزایش فاصله‌ی بین آن‌ها) از علائم بروز یائسگی زودرس هستند که سبب ایجاد چالشی در زندگی فرد می شود و تاثیر نامطلوبی بر روی کیفیت زندگی او می­گذارد. همچنین سلامت خانواده و جامعه را به مخاطره می اندازد.

**هدف:** مطالعه حاضر با هدف، بررسی اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان به صورت کارآزمایی بالینی انجام شد.

**مواد و روش پژوهش:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است و جامعه آماری ما زنان 20-40 سالی هستند که در معرض خطر یائسگی اند (قطع قاعدگی‌ها یا افزایش فاصله‌ی بین آن‌ها) و به پزشک متخصص زنان زایمان مراجعه کرده اند. بعد از گرفتن رضایت کتبی از بیماران، بیماران حاضر بر مبنای نمایه توده بدنی به 3 گروه نرمال، اضافه وزن و چاق تقسیم شدند و سپس به طور تصادفی در هر یک از این گروه مداخله قرار گرفتند. این بیماران به طور کلی 25 درصد از رژیم غذایی خود را از پروتئین دریافت کردند. گروه اول: تحت رژیم غذایی 15 درصد پروتئین حیوانی و 10 درصد پروئین گیاهی قرار گرفت. گروه دوم تحت رژیم غذایی 15 درصد پروتئین گیاهی و 10 درصد پروتئین حیوانی. گروه سوم تحت رژیم غذایی نرمال (15% مخلوطی از پروتئین گیاهی و پروتئین حیوانی) به مدت 6 ماه قرار گرفتند. نمایه توده بدن (BMI)، اینهیبین A (Inhibin A)، اینهیبین B (Inhibin B)، هورمون ضد مولرین(AMH)، استرون(Estrone) ، پروژسترون(progestron)، استرادیول(Estradiol)، هورمون تحریک کننده فولیکول(FSH)، هورمون لوتئین(LH)، پروتئین واکنشی C (CRP)، تعداد فولیکول، حجم تخمدان و ضخامت اندومتر در ابتدای مطالعه و 6 ماه پس از مداخله اندازه گیری شدند.

**یافته ها:** از 107 بیمار وارد شده به مطالعه، 85 بیمار مطالعه را به پایان رساندند که از این تعداد 30 نفر در گروه اول دریافت کننده 25 %پروتئین (%15پروتئین حیوانی و 10% پروتئین گیاهی)، 28 نفر در گروه دوم دریافت کننده 25% پروتئین ( 15% پروتئین گیاهی و 10 درصد پروتئین حیوانی) و 27 نفر در گروه سوم دریافت کننده 15% پروتئین( مخلوطی از پروتئین گیاهی و حیوانی) قرار داشتند. نمایه توده بدنی در ابتدا و پایان مطالعه بین سه گروه تفاوت معنی داری را نشان نداد. پس از 6 ماه مداخله، میزان پروژسترون در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی نسبت به گروه های دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی و پروتئین معمول افزایش معنا دار داشت (018/0*P*=). همچنین در پایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه، میانگین تفاوت درون گروهی در میزان استرون (9/0- در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی در برابر 41/6در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی و 21/5 در گروه دریافت کننده رژیم با پروتئین معمول 316/0*P*=) و میانگین تغییرات در میزان استرادیول (7/8 در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی در برابر 85/1- در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی و 25/15 درگروه دریافت کننده رژیم با پروتئین معمول) نزدیک به معناداری (051/0*P*=) مشاهده شد. هورمون لوتئین با کاهش درون گروهی در هر سه گروه مورد مطالعه نتوانست اثر معنی داری را ایجاد کند ( 755/0*P*=). سطح هورمون محرک فولیکول با اثر معنا داری درون گروهی در درون گروه های دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی (به ترتیب045/0=p، 036/0=p) نتوانست اثرمعناداری در بین گروه ها 261/0=p ایجاد کند. سطح هورمون ضد مولرین در هر سه گروه در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروئین گیاهی و پروتئین معمول افزایش معنا دار داشت، اما در بین سه گروه معنا داری گزارش نشد(195/0=p). اینهیبین A با میانگین تغییرات 54/52 در گروه پرپروتئین حیوانی، 13/71 در گروه پرپروتئین گیاهی و 01/9- در گروه پروتئین معمول اثر معناداری را در گروه پرپروتئین گیاهی و حیوانی ایجاد کرد(018/0=P، 001/0=p). اینهیبین B در هیچ یک از گروه های مداخله نتوانست تغییرات معناداری ایجاد کند(671/0=P).

بعد از 6 ماه مداخله، دریافت هر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول نتوانست در ضخامت اندومتر و حجم تخمدان تغییرات معنادار ایجاد کند(به ترتیب 937/0= P و 390/0=P). مقایسه درون گروهی نشان داد که دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی بر میزان پروتئین واکنشگر C درپایان مطالعه نسبت به شروع مطالعه اثر نزدیک به معناداری059/0=P، در گروه دریافت کننده رژیم با پروتئین معمول اثر معنادار018/0=P و در گروه رژیم باپروتئین و پرپروتئین گیاهی 188/0=P تاثیری نداشت. با مقایسه بین گروه های دریافت کننده رژیم های پروتئینی تفاوت معنی داری به لحاظ پروتئین واکنشگر C مشاهده نشد (100/0=P). رژیم های پروتئینی نتوانست تغییر معناداری را در تعداد فولیکول ها پس از 6 ماه مداخله ایجاد کند 091/0=P

**نتیجه گیری**: مطالعه حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی به مدت 6 ماه در افراد در معرض خطر یائسگی زودرس می تواند سطح اینهیبین A و دریافت رژیم پرپروتئین گیاهی سطح پروژسترون را در افراد در معرض خطر یائسگی زودرس که در پاتوژنز عوارض ناشی از یائسگی زودرس نقش دارند را بهبود ببخشد؛ در حالیکه، باعث بهتر شدن استرادیول، استرون، اینهیبین B، پروتئین واکنشگر C ، ضخامت اندومتر، حجم تخمدان، تعداد فولیکول، هورمون لوتئین، هورمون محرک فولیکول و هورمون ضد مولرین در افراد در معرض یائسگی زودرس نمی شود. مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر و مدت طولانی تر لازم است تا اثرات طولانی مدت رژیم های پر پروتئین حیوانی و گیاهی و اختصاص دادن درصد های متفاوتی به این پروتئین ها را مشخص نماید.

**واژگان کلیدی:**رژیم غذایی پرپروتئین، پروتئین، تخمدان، ناکفایتی تخمدان، یائسگی

**کوتاه نوشت‎ها**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **برابر فارسی** | **برابر انگلیسی** | **نشان کوتاه نوشته شده** |
| نارسایی زودرس تخمدانی | Premature Ovarian Failure | **POF** |
| هورمون تحریک کننده فولیکولی | Follicle stimulating hormone | **FSH** |
| عقب ماندگی ذهنی کروموزوم شکنندهx1 | Fragile X Mental Retardation1 | **FMR1** |
| هورمون ضد مولرین | Anti Mullerian Hormon | **AMH** |
| توقف فشارخون با رویگرد رژیم غذایی | Dietary Approaches to Stop Hypertension | **DASH** |
| مطالعه سلامت پرستاران 2 | Nurses’ Health Study (NHS) II | **(NHS) II** |
| فاکتور رشد تبدیل کننده بتا | Transforming growth factor-beta | **TGF-beta** |
| هرمون لوتئین | Luteinizing Hormone) | **LH** |
| پروتئین واکنشگر C | C Reactive Protein | **CRP** |
| انجمن اروپایی تولید مثل انسان و جنین شناسی | European Society of Human Reproduction and Embryology | **ESHRE** |
| سنجش ایمنوسوربونت مرتبط با آنزیم | The enzyme-linked immunosorbent assay | **ELISA** |
| هدف پستانداری راپامایسین | Mammalian Target Of Rapamycin | **mTOR** |
| هدف پستانداری راپامایسین c1 | Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1 | **mTOR C1** |
| فاکتور رشد فیبروبلاست 21 | Fibroblast Growth Factor 21 | **FGF 21** |
| فاکتورهای رشد فیبروبلاستی | Fibroblast Growth Factors | **FGFS** |
| پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات 5' | 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase | **AMPK** |
| فاکتورهای التهابی پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا | High sensitive C-reactive protein | **Hs-CRP** |
| فاکتور نکروز دهنده تومور α | Tomur Necrosis Factor α | **TNFα** |
| اینترلوکین-6 | Interleukin-6 | **IL-6** |
| پرسشنامه بین المللی فعالیت فیزیکی | International Physical Activity Questionnaire | **IPACK** |
| سن طبیعی یائسگی | Age of Natural Menopouse | **ANM** |
| گونه های اکسیژن واکنش پذیر | Reactive oxygen species | **ROS** |
| گلوبین متصل شونده به هورمون جنسی | sex hormone binding globulin | **SHBG** |
| معادل متابولیک | Metabolic equivalent of tasks | **MET** |
| پلاسمای غنی از پلاکت | Platelet Rich Plasma | **PRP** |
|  | Nuclear factor-κB | **NF-κB** |
| نیتریک اکساید | Nitric oxide | **NO** |
|  | Protein-tyrosine phosphatase 1B | **PKB** |
| اشیدهای چرب غیر اشباع با یک پیوند دوگانه | Monounsaturated fatty acid | **PUFA** |
| کارآزمایی بالینی تصادفی | Randomized clinical (controlled) trial | **RCT** |
| جز RNA پلیمراز | Telomerase RNA component | **TERC** |
| پراکسی ردوکسین-1 | peroxiredoxin-1 | **PRDX1** |

[فصل اول 1](#_Toc119348359)

[1-مقدمه و بیان مسئله: 2](#_Toc119348360)

[1-1-اهمیت مسئله: 2](#_Toc119348361)

[1-2-تعریف علمی واژه ها 6](#_Toc119348362)

[1-3-1-هدف کلی: 8](#_Toc119348363)

[1-3-2- اهداف اختصاصی: 8](#_Toc119348364)

[1-3-3- فرضيه‌های پژوهش 9](#_Toc119348365)

[1-4- هدف کاربردی 10](#_Toc119348366)

[1-5-متغیرهای پژوهش 11](#_Toc119348367)

[فصل دوم: 14](#_Toc119348368)

[2-1 مطالعات انجام شده حیوانی 15](#_Toc119348369)

[2-2 مطالعات انجام شده مداخله ای انسانی 19](#_Toc119348370)

[2-3- مطالعات مشاهده ای: 20](#_Toc119348371)

[فصل سوم: 25](#_Toc119348372)

[3-1- نوع پژوهش 26](#_Toc119348373)

[3-2- جامعه مورد پژوهش 26](#_Toc119348374)

[3-3- نمونه مورد پژوهش 26](#_Toc119348375)

[3-3-1-معیارهای ورود به پژوهش 26](#_Toc119348376)

[3-3-2- معيارهاي عدم ورود به پژوهش: 27](#_Toc119348377)

[3-3-3-معيارهاي خروج از پژوهش: 27](#_Toc119348378)

[3-4- روش برآورد حجم نمونه و نمونه گیری 27](#_Toc119348379)

[3-5- روش و نحوه اجرای پژوهش 28](#_Toc119348380)

[3-5-1- طرح پژوهش 28](#_Toc119348381)

[3-5-2- روش گردآوری نمونه ها 29](#_Toc119348382)

[3-5-3- نحوه محاسبه رژیم و پروتئین گیاهی و حیوانی در رژیم غذایی پرپروتئین 34](#_Toc119348383)

[3-5-4-اندازه گیری شاخص توده بدنی(BMI) 35](#_Toc119348384)

[-3-5-5- ارزیابی دریافت‎های غذایی 36](#_Toc119348385)

[3-5-6-ارزیابی میزان فعالیت فیزیکی و نحوه آنالیز پرسشنامه IPAQ: 36](#_Toc119348387)

[3-5-7- ارزیابی پرسشنامه استرس ادراک شده (PSS: Percieved Stress Scale) 37](#_Toc119348389)

[3-5-8- ارزیابی وضعیت اقتصادی 38](#_Toc119348390)

[3-5-8- روش اندازهFSH و LH 38](#_Toc119348391)

[3-5-9- روش اندازه گیری استرادیول 39](#_Toc119348392)

[3-5-10- روش اندازه گیری AMH 40](#_Toc119348393)

[3-5-11-روش اندازه گیری پروژسترون 41](#_Toc119348394)

[3-5-12- روش اندازه گیری اینهیبین A 42](#_Toc119348395)

[3-5-13- روش اندازه گیری اینهیبین B 42](#_Toc119348396)

[3-5-14-روش اندازه گیری استرون 42](#_Toc119348397)

[3-5-15-روش اندازه گیری تعداد فولیکول ها 43](#_Toc119348398)

[3-5-16- روش اندازه گیری حجم تخمدان 44](#_Toc119348399)

[3-5-17-روش اندازه گیری ضخامت اندومتر 44](#_Toc119348400)

[3-5-18- روش تعیین غلظت فاکتور التهابی CRP پلاسما 45](#_Toc119348401)

[3 -6- روش تجزیه و تحلیل داده ها 45](#_Toc119348402)

[3-7- ملاحظات اخلاقی 46](#_Toc119348403)

[فصل چهارم 48](#_Toc119348404)

[4-یافته‎ها 49](#_Toc119348405)

[4-1- یافته‎های مربوط به مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه 49](#_Toc119348406)

[4-2-یافته‎های مربوط به ارزیابی فعالیت بدنی، نمایه توده بدنی، استرس و وضعیت اقتصادی در بیماران مورد مطالعه 52](#_Toc119348407)

[4-3-یافته‎های مربوط به ارزیابی مواد مغذی دریافتی در بیماران مورد مطالعه 54](#_Toc119348408)

[4-4-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران مورد مطالعه 57](#_Toc119348409)

[4-5-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، هورمون ضد مولرین (AMH)، Inhibin A و Inhibin B در بیماران مورد مطالعه 59](#_Toc119348410)

[4-6-یافته‎های مربوط به حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران مورد مطالعه 63](#_Toc119348411)

[4-7-یافته‎های مربوط به شاخص التهابی پروتئین واکنشگر C (CRP) در بیماران مورد مطالعه 65](#_Toc119348412)

[فصل پنجم: 66](#_Toc119348413)

[5-1-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران مورد مطالعه 68](#_Toc119348414)

[5-1-1- یافته‎های مربوط به بررسی هورمون پروژسترون 68](#_Toc119348415)

[5-1-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون استرون و استرادیول 70](#_Toc119348416)

[5-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، هورمون ضد مولرین (AMH)، Inhibin A و Inhibin B در بیماران مورد مطالعه 72](#_Toc119348417)

[5-2-1-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، 72](#_Toc119348418)

[5-2-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های Inhibin A و Inhibin B 75](#_Toc119348419)

[5-3-یافته‎های مربوط به حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران مورد مطالعه 77](#_Toc119348420)

[5-4-یافته‎های مربوط به شاخص التهابی پروتئین واکنشگر C (CRP) در بیماران مورد مطالعه 81](#_Toc119348421)

[نقاط قوت پژوهش: 84](#_Toc119348422)

[-نقاط ضعف پژوهش: 84](#_Toc119348423)

[: پیشنهادات پژوهشی برای مطالعات آینده 85](#_Toc119348424)

[منابع 86](#_Toc119348427)

[پیوست ها 92](#_Toc119348428)

[Abstract 109](#_Toc119348429)

|  |  |
| --- | --- |
| **فهرست نمودارها و جدول‎ها** |  |
| شکل 1: فلوچارت مطالعه | 33 |
| جدول 4-1 اطلاعات مربوط به تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه و ریزش نمونه ها به تفکیک گروه های مطالعه | 50 |
| جدول 4-2: مشخصات عمومی بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه های مورد مطالعه | 51 |
| جدول 4-3: میانگین و انحراف معیار فعالیت بدنی، نمایه توده بدنی، استرس و وضعیت اقتصادی در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروهها | 53 |
| جدول4-4:-میانگین و انحراف معیار برخی از مواد مغذی دریافتی روزانه در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروهها | 56 |
| جدول4-5: میانگین و انحراف معیار متغیرهای پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروهها | 58 |
| جدول4-6: :میانگین و انحراف معیار متغیرهای هورمون لوتئین، هورمون محرک فولیکول، هورمون ضد مولرین، اینهیبینA  و اینهیبین B دربیماران شرکت کننده در مطالعه | 61 |
| جدول 4-7- میانگین و انحراف معیار حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران شرکت کننده در  مطالعه به تفکیک گروهها | 64 |
| 4-8-میانگین و انحراف معیار پروتئین واکنشگر C در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه‎های مطالعه | 65 |

# فصل اول

کلیات **تحقیق**

# 1-مقدمه و بیان مسئله:

## 1-1-اهمیت مسئله:

نارسایی زودرس تخمدان (POF) که به عنوان یائسگی زودرس نیز شناخته می شود، یک از بیماری های شایع است که با کاهش سطح آندروژن ها و آمنوره در زنان زیر 40 سال اتفاق می افتد. این بیماری 1-2 درصد از زنان جوان تر از 40 سال و 1/0درصد از زنان جوان تر از 30 سال را تحت تأثیر قرار می دهد(1). در مطالعه ای که توسط ناهیدی و همکاران انجام شده بود مشخص شد که سن يائسگي در زنان ايراني در مقايسه با کشورهاي توسعه يافته بسيار پايين است(2). طبق مطالعه انجام شده در شهر بیرجند متوسط سن يائسگي 31/5±19/47 سال و ميزان فراواني يائسگي زودرس 8/13 % می باشد(3). امروزه تغییر در طول عمر و افزایش امید به زندگی، باعث شده که زنان، سال‍های بیشتری را در دوران بعد از یائسگی سپری کنند؛ لذا مشکلات و عوارض ناشی از آن ملموس‍تر شده و از طرف اعضاء بهداشتی جامعه مورد توجه قرار گرفته است. اگرچه یائسگی به عنوان یک مرحله طبیعی از زندگی زنان در نظر گرفته می‍شود، ولی تعداد قابل توجهی از زنان، مشکلات گوناگونی را قبل و بعد از آن تجربه می‍کنند. در این دوره، تغییرات تدریجی در متابولیسم استخوان رخ می‍دهد، در نتیجه خطر ابتلا به شکستگی‍های استخوانی افزایش می‍یابد. به علاوه کاهش استروژن به طور قابل توجهی منجر به بروز بیماری‍های قلبی – عروقی بعد از دوران یائسگی می‍شود (2).

از علل ایجاد این بیماری می توان به بیماری های خودایمن که بر غده های آدرنال و تیروئید اثر میگذارند، بیماری های ژنتیک (سندروم ترنر و سندروم شکنندگی کروموزوم x ) و شیمی درمانی اشاره کرد(4). بسیاری از زنان علایمی دارند که به صورت طبیعی با یائسگی مرتبط هستند، این علایم شامل گرگرفتگی، خشکی واژینال، خارش، عرق شبانه و خواب های سخت است. از دیگر علائم این بیماری می توان به قطع شدن قاعدگی یا اختلال در نظم قاعدگی (کوتاه شدن فاصله‌ بین قاعدگی‌ها یا افزایش فاصله‌ی بین آن‌ها) اشاره کرد (5) که سبب ایجاد چالشی در زندگی فرد می شود و تاثیر نامطلوبی بر روی کیفیت زندگی او می­گذارد؛ همچنین به دنبال افول عملکرد تخمدان در طی دوران یائسگی، طیف وسیعی از علایم روانی – عاطفی شامل مشکلات روحی، تغییر تصویر ذهنی فرد از خود و احساس پیری بروز می کند(6, 7)

سن يائسگي طبيعي به طور قابل توجهي در نواحي مختلف جغرافيايي با شرايط محيطي و اجتماعي، اقتصادي، سطح توسعه يافتگي، ويژگي هاي زيستي و رفتاري مختلف متفاوت بوده است(8). علاوه بر این، مطالعات گوناگون در ايران و جهان نشان داده اند كه سن يائسگي مي­تواند به عوامل متعددي از جمله نژاد، خصوصيات ژنتيك، وضعيت اقتصادي -اجتماعي، وضعيت باروري، فعاليت بدني و بيماري ها بستگي داشته باشد(8). یکی از عوامل موثر درباروری و تنظیم عملکرد تخمدانی در زنان رژیم غذایی است. در حال حاضر، رژیم غذایی به دلیل هزینه بهره‎ وری و بدون عارضه جانبی در عملکرد تخمدانی بسیار مورد توجه قرار گرفته‎ است و مطالعات اخیر به اهمیت نقش رژیم غذایی، مصرف مکمل ها, ویتامین ها و تاثیر آن بر عملکرد تخمدان پرداخته اند(5, 9-13). به طوری که مطالعه ای در کشور گینه نو نشان داد که زنان دچار سو تغذیه 4 سال زودتر دچار یائسگی می­شوند(5). مطالعات دیگری نیز گزارش کردند که سطح هورمون ضد مولرین(AMH) تحت تاثیر رژیم تغذیه ای است(14, 15). مطالعه ای دیگر در کشور لهستان نشان داد که سطح AMH در زنان این کشور به دلیل وضعیت تغذیه ای حدود 2 تا 3 سال زودتر از زنان کشورهای صنعتی دچار تغییر می­شود(15). همچنین اثرات مفید مصرف رژیم غذایی(Dietary Approaches to Stop Hypertension) DASH بر روی هورمون ضد مولرین در بعضی از مطالعات گزارش شده است(16).

رژیم غذایی و اجزای آن ممکن است بر باروری و تخمک گذاری زنان از طریق تأثیر آنها بر مسیرهای متابولیک، پروفایل غدد درون ریز و متابولیسم کربوهیدرات تأثیر بگذارد. عامل بسیار مهم که خطر اختلالات تخمک گذاری را افزایش می دهد، استرس اکسیداتیو و التهاب مزمن است. عدم تعادل سیستم اکسیداسیون/ضد اکسیداسیون می تواند منجر به آسیب بافت شود. پیری تخمدان ارتباط نزدیکی با افزایش سطوح گونه‌های اکسیژن فعال دارد که عمدتاً به دلیل عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و دفاع آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی ایجاد می‌شود(17). به همین دلیل ارزیابی منابع پروتئینی در جلوگیری از استرس‎اکسیداتیو نقش مهمی دارد. یکی از ترکیبات رژیم غذایی که در سالهای اخیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است، نوع پروتئین دریافتی می باشد. پژوهش ها نشان می دهند که دریافت پروتئین های گیاهی و حیوانی ارتباط متفاوتی با عملکرد تخمدان در مدل‌های حیوانی دارند، به گونه ای که میمون‌هایی تغذیه شونده با رژیم غذایی مبتنی بر کازئین-لاکتالبومین (C/L) ، فولیکول‌های اولیه و ثانویه کمتری نسبت به همتایان خود که از سویا تغذیه می‌کردند، پس از 32 ماه مصرف این رژیم‌ها داشتند(18)، در مقابل در مطالعات انسانی گزارش کرده اند که مصرف پروتئین های گیاهی مانند سویا با یائسگی زودرس همراه است(5, 19).برخی پژوهش های انسانی اثر بخشی دریافت پروتئین حیوانی و گیاهی را بر کاهش استرس اکسیداتیو نشان داده اند. از جمله مطالعه Marcova و همکاران در سال 2020 که اثر رژیم پرپروتئین حیوانی و گیاهی را بر شاخص های التهابی در افراد دیابتی مورد بررسی قرار داد و نشان داد که دریافت 30 درصد از کالری روزانه در دو گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی و رژیم پرپروتئین گیاهی توانست سطح فاکتورهای التهابی و استرس اکسیداتیو را بهبود ببخشد(20). در مقابل در یک مطالعه مروری در سال2022 بیان شده که دریافت پروتئین های حیوانی (گوشت قرمز و گوشت های فراوری شده) باعث افزایش استرس اکسیداتیو، افزایش سطحIGF-1 و به دنبال آن اختلال در تخمک گزاری وعملکرد تخمدان می شود(13). در مطالعه Nurses’ Health Study (NHS) II ، که به بررسی ترکیب رژیم غذایی و ناباروری و تخمک‌گذاری پرداختند، نشان دادند که مصرف پروتئین های گیاهی سبب کاهش ریسک یائسگی زودرس می­شوند، در حالیکه پروتئین های حیوانی این تاثیر را نداشتند. در این مطالعه جایگزینی 5 درصد پروتئین حیوانی با پروتئین گیاهی با 50 درصد کاهش خطر ناباروری همراه بود(21). اغلب مطالعات انجام شده در قالب پرسشنامه به ارزیابی نقش تغذیه در یائسگی زودرس پرداخته اند و مطالعات در مورد نقش پروتئین های گیاهی و حیوانی در یائسگی زودرس ضد و نقیض است. در بررسی متون به عمل آمده و بر اساس شواهد موجود، کارآزمایی بالینی که به بررسی اثرات سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان پرداخته باشد، یافت نشد. بنابراین با توجه به بروز عوارض و مشکلات ناشی از یائسگی زودرس، هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان می باشد.

## 1-2-تعریف علمی واژه ها

**الف- یائسگی زودرس**: بر اساس گاید لاین 2015 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) سن زیر 40 سال با الیگوآمنوره یا آمنوره حداقل 4-6 ماه و سطحFSH>25 IU/L همراه با هیپواستروژنیسم، یائسگی زودرس در نظر گرفته می شود(22).

**ب- هورمون ضد مولرین(AMH) :** توسط سلول های گرانولوزای فولیکول های کوچک برای تنظیم مراحل ابتدایی رشد فولیکول ترشح می ­شود. AMH هورمونی است که توسط فولیکول های در حال رشد (تخمک) تولید می شود. از این رو شاخصی از تعداد و کیفیت تخمک های در حال تولید در چرخه قاعدگی است(23).

**اینهیبین بتا (Inhibin B)** : اینهیبین بتا به وسیله سلول ­های گرانولوزا در تخمدان تولید می شود و یک گلیکوپروتئین هترودیمر است که به صورت فیدبک منفی با ثاثیر بر هیپوفیز سبب مهار سنتز و ترشح هورمون FSH می شود.

**هورمون محرک فولیکولی(FSH)** : هورمون محرک فولیکولی مسئول رشد فولیکول های تخمدان است. فولیکول ها استروژن و پروژسترون را در تخمدان تولید می کنند و چرخه پریودی را در زن حفظ می­کنند.

**رژیم غذایی پرپروتئین حیوانی:** در این رژیم 15% کل پروتئین دریافتی از رژیم از پروتئین های حیوانی مثل شیر، ماست، گوشت، مرغ، ماهی، بوقلمون، تخم مرغ و پنیر و گوشت انواع پرندگان(کبک، بلدرچین) می باشد و 10% از کل پروتئین دریافتی از حبوبات، سویا و نان و غلات دریافت شد.

**رژیم غذایی پرپروتئین** **گیاهی** : در این رژیم 15% از کل پروتئین دریافتی از رژیم از پروتئین های گیاهی مثل حبوبات و سویا نان و غلات دریافت می شود و 10% از کل پروتئین دریافتی از رژیم غذایی از پروتئین های حیوانی مثل شیر، گوشت، مرغ، ماهی، بوقلمون، تخم مرغ و پنیر و گوشت انواع پرندگان دریافت شد.

**رژیم غذایی با پروتئین** **معمول**: در این رژیم 15% از کل انرژی دریافتی فرد از مخلوطی از پروتئین های حیوانی و گیاهی مثل شیر، ماست، پنیر، گوشت، مرغ، ماهی، تخم مرغ، بوقلمون، گوشت انواع پرندگان، حبوبات، سویا و نان و غلات دریافت شد.

* 1. **اهداف و فرضیات پژوهش**

## 1-3-1-هدف کلی:

مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان

### 1-3-2- اهداف اختصاصی:

1 – تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهی و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی پروژسترون در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

2- تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی استروژن( استرون واسترادیول) در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

3-تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی هورمون لوتئین(LH) در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

4-تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی هورمون محرک فولیکول (FSH) در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

5- تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی هورمون ضد مولرین AMH در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

6- تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول برغلظت پلاسمایی اینهیبین(Inhibin A) A در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

7- تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی اینهیبین(Inhibin B) B در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

8-تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر انجام سونوگرافی به لحاظ حجم تخمدان ها، تعداد فولکول های انترال، ضخامت اندومتر در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

9-- تعیین و مقایسه اثر سه رژيم پرپروتئين حيواني، پرپروتئين گياهي و پروتئین معمول بر غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشگرC (CRP) در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله

### 1-3-3- فرضيه‌های پژوهش

1- میانگین غلطت پلاسمایی پروژسترون بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از6 ماه متفاوت است.

2- میانگین غلطت پلاسمایی استرون و استرادیول بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

3- میانگین غلطت پلاسمایی هورمون لوتئین (LH)بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

4- میانگین غلطت پلاسمایی هورمون محرک فولیکولی (FSH) بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

5- میانگین غلطت پلاسمایی هورمون ضد مولرین(AMH)بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

6-میانگین غلطت پلاسمایی اینهیبین A بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

7-میانگین غلطت پلاسمایی اینهیبین B بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

8-حجم تخمدان ها، تعداد فولکول های انترال، ضخامت اندومتر در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

9= میانگین غلطت پلاسمایی پروتئین واکنشگر C (CRP) بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پس از 6 ماه متفاوت است.

## 1-4- هدف کاربردی

شناسایی مواد غذایی طبیعی و در دسترس در کنترل و کاهش عوارض یائسگی زودرس و به تعویق انداختن این بیماری

## 1-5-متغیرهای پژوهش

متغیرهای وابسته، مستقل و مخدوش کننده در این مطالعه در جدول متغیرها (جدول1-1) نمایش داده شده است.

| متغير | نقش متغير | نوع متغير | مقیاس سنجش متغیر | اساس روش آزمون/ابزار سنجش | مکان انجام آزمایش |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| رژیم غذایی با %25پروتئین  (15% پروتئین حیوانی و 10% پروتئین گیاهی) | مستقل | کیفی  اسمی | *-* | فرم جمع آوری داده ها | ------ |
| رژیم غذایی با 25% پروتئین  (15%پروتئین گیاهی و 10% پروتئین حیوانی) | مستقل | کیفی  اسمی | *-* | فرم جمع آوری داده ها | ------- |
| رژیم غذایی با 15%پروتئین  (مخلوطی از پروتئین حیوانی و گیاهی) | مستقل | کیفی  اسمی | *-* | فرم جمع آوری داده ها | ------- |
| یائسگی زودرس | وابسته | کیفی  اسمی | - | بر اساس گاید لاین European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) | *-----* |
| AMH | وابسته | كمي پيوسته | ng/mL | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| استرادیول | وابسته | كمي پيوسته | ng/dL | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| استرون | وابسته | كمي پيوسته | IU/L | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| پروژسترون | وابسته | كمي پيوسته | Ng/dL | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| FSH | وابسته | كمي پيوسته | IU/L | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| LH | وابسته | كمي پيوسته | IU/L | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| متغير | نقش متغير | نوع متغير | مقیاس سنجش متغیر | اساس روش آزمون/ابزار سنجش | مکان انجام آزمایش |
| اینهیبین A | وابسته | كمي پيوسته | Pg/mL | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| اینهیبین B | وابسته | كمي پيوسته | Pg/mL | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |
| CRP | وابسته | كمي پيوسته | mg/L | روش ELISA | آزمایشگاه تخصصی |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ----------- | سونوگرافی | سانتی متر مکعب | کمی پیوسته | وابسته | حجم تخمدان |
| ------------- | سونوگرافی | دارد/ندارد | کمی پیوسته | وابسته | تعداد فولیکول های انترال |
| ------------ | سونوگرافی | میلی متر | کمی پیوسته | وابسته | ضخامت انترال |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | محاسبه | Kg/m2 | کمی پیوسته | مخدوشگر | BMI |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-سیگاری  2-غیر سیگاری | اسمی | مخدوشگر | سیگار |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-دارد  2-ندارد | اسمی | مخدوشگر | پیشینه ژنتیکی |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-علت نامشخص  2-علت مشخص  به چه علتی | اسمی | مخدوشگر | علت بیماری |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسشنامه |  | اسمی | مخدوشگر | وضعیت اقتصادی |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسشنامه | مقیاس لیکرت | اسمی | مخدوشگر | استرس |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسشنامه IPACK | MET-min/week | کمی پیوسته | مخدوشگر | فعالیت بدنی |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-بله  2-خیر | اسمی | مخدوشگر | مکمل مصرفی ویتامین E |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-بله  2-خیر | اسمی | مخدوشگر | مکمل مصرفی ویتامین C |
| بیمارستان های محل جمع اوری نمونه ها | پرسش | 1-بله  2-خیر  چه دارویی | اسمی | مخدوشگر | مصرف داروهای گیاهی |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | Kcal/day | کمی پیوسته | مخدوشگر | کل انرژی رژیم غذایی |
| -- | پرسشنامه ثبت خوراک | g/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | پروتئین |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | g/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | کربوهیدرات |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | mg/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | ویتامین A |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | mg/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | ویتامین C |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | mg/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | ویتامین E |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | mg/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | روی |
|  | پرسشنامه ثبت خوراک | mg/d | کمی پیوسته | مخدوشگر | کلسیم |

# فصل دوم:

**مروری بر پژوهش های پیشین**

## 2-1 مطالعات انجام شده حیوانی

در یک مطالعه که در سال 2010 انجام شد(18)، میمون‌های ماده بالغ سینومولگوس (Macaca fascicularis) به‌طور تصادفی به یکی از دو رژیم غذایی حاوی چربی اشباع و کلسترول، که فقط بر اساس منبع پروتئین متفاوت بودند، تقسیم شدند: گروه اول کازئین-لاکتالبومین (29=n) و گروه دوم پروتئین سویا با ایزوفلاون (n=32) را دریافت کردند. نشانگرهای خطر قلبی عروقی و هورمون‌های تولید مثلی در ابتدا و پس از 32 ماه درمان اندازه‌گیری شدند، سپس در انتهای مطالعه تخمدان‌ها برداشته شدند، به‌طور سریالی برش داده شدند و فولیکول‌های تخمدان در هر 100 بخش شمارش شدند. مطالعه حاضر شواهدی را ارائه می‌کند که منبع پروتئین غذایی یا ایزوفلاون‌ها، بر ذخیره تخمدان (تعداد فولیکول) در میمون‌های سینومولگوس تأثیر می‌گذارد. میمون‌هایی که از رژیم غذایی مبتنی بر کازئین-لاکتالبومین (C/L) تغذیه می‌کردند، فولیکول‌های اولیه و ثانویه کمتری نسبت به همتایان خود که از سویا تغذیه می‌کردند، پس از 32 ماه مصرف این رژیم‌ها داشتند. غلظت AMH بین گروه ها در ابتدا تفاوتی نداشت، که نشان می دهد تعداد فولیکول ها در ابتدا تفاوتی نداشت. بنابراین، به نظر می رسد که یا رژیم غذایی C/L سرعت کاهش یافتن فولیکول های تخمدان را افزایش می دهد (به عنوان مثال، از طریق کاهش جریان خون به تخمدان در نتیجه تصلب شرایین یا اثرات مستقیم التهاب یا اکسیداسیون ناشی از رژیم)، یا اینکه رژیم سویا روند پیری تخمدان را کند می کند (به عنوان مثال، از طریق خواص آنتی اکسیدانی یا ضد التهابی). با توجه به خطر بیماری قلبی عروقی و نشانگرهای التهابی که در این مطالعه اندازه‌گیری شد، میمون‌های تغذیه شده با C/L پروفایل لیپوپروتئین آتروژنیک‌تر، افزایش اندازه پلاک شریان ایلیاک داشتند. با این حال، هیچ یک از این نشانگرهای خطر (که به صورت جداگانه در نظر گرفته می شوند) واسطه های قابل توجهی برای تأثیر منبع پروتئین رژیم غذایی بر تعداد فولیکول در این مطالعه نبودند. این نتایج اهمیت تغذیه را در پیری تخمدان نشان می‌دهد، اگرچه مکانیسم زیربنای این رابطه هنوز مشخص نیست.

در حالی که یک رژیم غذایی غنی از کازئین می تواند تخلیه فولیکولی را از طریق افزایش عوامل خطر CVD تسریع کند، همچنین ممکن است سویا (پروتئین یا ایزوفلاون یا هر دو) اثرات مفیدی بر تخمدان داشته باشد، بنابراین سرعت تخلیه فولیکول های اولیه را کاهش می دهد. داده هایی وجود دارد که با این فرضیه سازگار است. برای مثال، میمون‌هایی که رژیم‌های غذایی مصرف می‌کنند که پروتئین اصلی خود را از کنجاله سویا غنی از ایزوفلاون می‌گیرند، دارای غلظت پلاسمایی متابولیت‌های سویا (جنیستئین، دایدزین و استروژن غیر استروئیدی) هستند که چندین مرتبه بیشتر از غلظت‌های استروژن درون‌زا هستند. متابولیت های ایزوفلاون همگی به یک یا هر دو گیرنده استروژن α و β متصل می شوند و اثرات بیولوژیکی با واسطه گیرنده و غیر گیرنده دارند. به عنوان مثال، ایزوفلاون‌ها استرس اکسیداتیو را مهار می‌کنند، که نشان داده شده است که بر جسم زرد اواسط فاز لوتئال و ظرفیت استروئیدزایی آن در تخمدان‌ها هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن تأثیر می‌گذارد. مجموعه‌ای از مطالعات که اثر آنتی‌اکسیدان‌های خوراکی را بر روی تخمک‌های موش‌های مسن ارزیابی می‌کند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در اینجا، موش‌ها با ویتامین‌های C و E از اولین روز از شیر گرفتن تغذیه شدند. با تجویز زودهنگام آنتی اکسیدان های خوراکی، درصد تخمک های طبیعی افزایش یافته و تخمک های آپوپتوز کاهش یافته است، که نشان می دهد مداخله غذایی برخی از اثرات پیری تخمدان را خنثی می کند(24). با این وجود، علیرغم یافته‌های جالب در حیوانات (25) ، مکانیسم‌های نهفته در اثرات تغذیه‌ای بر پیری تخمدان ناشناخته است. از این رو، در مطالعه کنونی مشخص نیست که آیا کازئین/لاکتالبومین تخلیه فولیکولی را تسریع می‌کندیا سویا مانع آن می‌شود یا هر دو.

در مطالعه Zhuoدر سال 2019 اثر سه رژیم غذایی ایزوکالری با سطح پروتئین متفاوت شامل رژیم کم پروتئین(73.15% انرژی از کربوهیدرات،18.78% از لیپید،9.07 % انرژی از پروتئین)، رژیم پرپروتئین(25.44% انرژی از کربوهیدرات، 18.05% از لیپید، 56.12% انرژی از پروتئین)، رژیم با پروتئین نرمال(59.26% انرژی از کربوهیدرات، 17.97% از لیپید، 22.49% انرژی از پروتئین) را بر فعال شدن فولیکول اولیه تخمدان و مکانیسم های غدد درون ریز بالقوه به مدت 48 هفته در موش ها بررسی کردند. نتایج نشان داد که فعال سازی فولیکول های اولیه تخمدان در موش بسته به سطح پروتئین رژیم غذایی متفاوت است. در موش‌هایی که تحت رژیم‌های غذایی کم پروتئین قرار گرفتند، فعال‌سازی فولیکول اولیه مهار شد، در حالی که فعال‌سازی فولیکول اولیه زمانی که موش‌ها با رژیم غذایی سرشار از پروتئین تغذیه شدند، تسریع شد. رژیم غذایی کم پروتئین منجر به حفظ فولیکول های اولیه (primordial follicle)بیشتر در تخمدان ها می شود. برعکس، وقتی پروتئین بیش از حد فراهم شد، فولیکول‌های اولیه(primordial follicle) بیشتری برای تشکیل فولیکول‌های ابتدایی(primary follicle) فعال شدند.

در این مطالعه موش هایی که به مدت 12 هفته از رژیم غذایی محدود با پروتئین تغذیه شدند، نسبت به موش های تغذیه شده با رژیم غذایی با پروتئین معمولی، تعداد توله های تجمعی کمتری از 16 تا 24 هفته از اولین جفت گیری داشتند. این ممکن است به دلیل تعداد کمتر فولیکول های آنترال در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی با پروتئین محدود باشد. با این حال،تفاوت توله‌های تجمعی بین موش‌های رژیم کم پروتئین و موش‌های با رژیم پروتئین نرمال پس از 28 هفته جفت‌گیری ناپدید شد، که نشان‌دهنده افزایش باروری است. به نظر می رسید که رژیم با پروتین بالا باروری را مختل می کند. این امر به ویژه در زمانی که موش ها به مدت 48 هفته از رژیم غذایی با پروتئین بالا تغذیه شدند صادق بود و می توان آن را به کاهش ذخایر تخمدان نسبت داد. اختلال باروری در موش‌ها با افزایش زمان رژیم غذایی با پروتئین بالا ممکن است به دو دلیل نسبت داده می شود: اول اینکه تغذیه با یک رژیم غذایی با پروتئین بالا باعث افزایش تعداد فولیکول های در حال رشد و همچنین فولیکول هایی که در زمان های مختلف رژیم غذایی تحت آترزی قرار می گیرند، که ذخیره تخمدان را به ویژه برای افراد در سنین بالاتر کاهش می دهد، زیرا تخمک ها از بین می روند. ثانیا، تعداد کمتری از تخمک‌ها در موش‌ها با افزایش زمان در رژیم غذایی با پروتئین بالا تخمک‌گذاری شد که ممکن است نه تنها نتیجه کاهش ذخیره تخمدان باشد، بلکه به دلیل اختلال در عملکرد میتوکندری در تخمک‌ها باشد. با این حال، اینکه آیا سلول‌های سلولی میتوکندری در اثر مصرف بیش از حد پروتئین مختل شده‌اند، نیاز به بررسی بیشتر دارد.

فسفوریلاسیون تخمدانی mTOR(mammalian target of rapamycin) و هدف پایین دست آن S6 دو مولکول حیاتی در سیگنال دهی mTORC1 هستند و سیگنال های لازم و کافی را برای فعال کردن فولیکول های اولیه خفته را نشان می دهند. در این مطالعه ، هر دو فسفوریلاسیون mTOR و S6 در تخمدان‌های موش‌های تغذیه‌شده با رژیم کم پروتئین مهار شدند، اما در تخمدان‌های موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرپروتئین افزایش یافتند. اسیدهای آمینه، FGF21(Fibroblast Growth Factor 21) و آدیپونکتین سه سیگنال متابولیکی مهم بودند که تحت تأثیر دریافت پروتئین رژیم غذایی قرار گرفتند.

جالب است که سطح متوسطی از دریافت اسید آمینه ​​حاصل از سرم برای موش‌های تغذیه‌شده با رژیم کم پروتئین برای فعال کردن فولیکول‌های اولیه در تخمدان‌های کشت‌شده کافی بود و افزایش 30 درصدی (به دست آمده از سرم گروه تغذیه شده در رژیم با پروتئین نرمال) یا 97 درصد (مشتق از سرم گروه تغذیه شده با رژیم با پروتئین بالا) سطح اسید آمینه ​​قادر به القای افزایش در فسفوریلاسیون mTOR یا در فعال سازی فولیکول های اولیه تخمدان نبود. این داده ها نشان می دهد که ممکن است سطح آستانه ای از اسیدهای آمینه مورد نیاز برای فعال کردن مسیر سیگنال دهی mTORC1 تخمدانی وجود داشته باشد و منجر به فعال شدن فولیکول اولیه شود، که بیش از آن هیچ فعال سازی بیشتر امکان پذیر نیست.

نتایج مطالعه حاضر تأیید کرد که FGF21 باروری زنان را تنظیم می‌کند و علی‌رغم وجود گیرنده‌های FGFs در تخمدان‌ها، هیچ اثر مستقیمی از FGF21 بر سیگنال‌دهی mTORC1 تخمدانی و متعاقب آن فعال‌سازی فولیکول اولیه وجود نداشت. رژیم های غذایی محدود از پروتئین، نشان می دهد که تنها سطوح بالای FGF21 در گردش، ترشح آدیپونکتین را تنظیم می کند.در این مطالعه نشان داده شد که آدیپونکتین در سطوح فیزیولوژیکی به طور قابل توجهی باعث کاهش فعال شدن فولیکول اولیه احتمالاً از طریق مهار سیگنال دهیmTORC1 می شود. مهار فعال‌سازی فولیکول اولیه تخمدان توسط آدیپونکتین ممکن است مستقل از سیگنال‌دهی AMPK باشد، زیرا انسداد فعالیت AMPK نتوانست اثرات آدیپونکتین را بر فعال‌سازی فولیکول اولیه لغو کند. در نتیجه،در این مطالعه نشان داده شدکه مصرف بیش از حد پروتئین، فعال شدن فولیکول‌های اولیه را تسریع می‌کند، اما با مصرف کم پروتئین به تعویق افتاد(26).

## 2-2 مطالعات انجام شده مداخله ای انسانی

Nybaka و همکاران در مطالعه ای در سال 2013 به بررسی اثر یک رژیم غذایی (55-60% کربوهیدرات، 25-30 % چربی (10 درصد اشباع) و 10 تا 15% پروتئین) و ورزش و ترکیبی از رژیم غذایی و ورزش را بر سطح هورمون ضد مولرین (AMH) در زنان چاق با سندرم پلی کیستیک تخمدان به مدت 4 ماه پرداختند. نتایج مطالعه نشان داد که علیرغم بهبود مؤثر عملکرد تولیدمثلی در سه گروه مداخله، کاهش سطح هورمون ضد مولرین (AMH) را فقط در گروه رژیم غذایی مشاهده کردیم. کاهش هورمون ضد مولرین، بیشتر به دلیل کاهش تولید این هورمون توسط هر فولیکول می باشد. سطح هورمون ضد مولرین به همراه سطح آندروژن ها بعد از مداخله در گروهی که رژیم غذایی داشتند کاهش یافت. نرمال شدن سطح هورمون AMH بعد از مداخله با بهبود سیکل قاعدگی همراه بود. علاوه بر این، محققان گزارش کردند که افزایش سطح هورمون AMH ممکن است به عنوان مارکر و نشانگر اختلالات تخمدان و نه مقاومت به انسولین استفاده شود(27).

در یک مطالعه در سال 2014 توسط مهربانی و همکاران انجام شد به بررسی اثر دو رژیم هیپوکالریک با پروتئین معمول(15% انرژی دریافتی از پروتئین) و رژیم هیپوکالریک با پروتئین بالا(30% انرژی دریافتی از پروتئین) و بار گلایسمی پایین بر روی زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک به مدت 12 هفته پرداختند. هیچ اثری از کاهش وزن یا نوع رژیم غذایی روی LH و FSH مشاهده نشد و پیشنهاد کردند که کاهش وزن و نوع رژیم دریافتی به لحاظ پروتئین هیچ اثر هیپوتالاموسی برای ترشح LH ندارد. در مطالعه حاضر سطح TNFα برای هر دو گروه کاهش یافت و IL-6 تغییری نکرد و hsCRP تنها در رژیم هیپوکالریک با پروتئین بالا و بار گلایسمی پایین کاهش یافت(28).

Froozanfard و همکاران طی مطالعه ای در سال 2017، اثر رژیم غذایی DASH را در 60 فرد مبتلا به تخمدان پلی کیستیک به مدت12 هفته مورد بررسی قرار دادند. اين مطالعه با هدف ارزيابي تاثير روش هاي رژيم غذايي براي توقف فشار خون بالا، كاهش وزن ، هورمون ضد مولرين (AMH) در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلي كيستيك (PCOS) انجام شد. رژیم غذایی DASH شامل 52-55% کربوهیدرات، 16-18% پروتئین، و 30% چربی و حاوی میوه، سبزیجات و غلات می باشد. نتایج مطالعه این محققان نشان داد که مصرف رژیم غذایی DASH اثرات مفیدی بر سطح هورمون ضد مولرین و متابولیسم انسولین دارد. غلظت عادی AMH در پاسخ به مداخله سبک زندگی با بهبود چرخه قاعدگی و هیپرآندروژنیسم همراه بود(16).

## 2-3- مطالعات مشاهده ای:

در مطالعه ای که توسط Shilpa Sapre و همکاران در سال 2014 صورت گرفت و به هدف بررسی سبک زندگی و عوامل رژیم غذایی در یائسگی طبیعی بود نشان دادند که سن یائسگی طبیعی (ANM) به عوامل مختلفی از جمله ژنتیکی ، محیطی ، اقتصادی ، تولید مثلی ، رژیم غذایی و شیوه زندگی بستگی دارد که برخی از آنها مانند رژیم غذایی گیاهی ، سیگار کشیدن ، مصرف چربی زیاد ، کلسترول و کافئین آن را تسریع می کند. در حالیکه دیگر عوامل مانند استفاده قبلی از قرص های ضدبارداری خوراکی و قومیت ژاپنی ANM را به تأخیر می اندازند. ANM یک عامل خطر مهم برای عوارض طولانی مدت و مرگ و میر است. و از این رو ، نیاز به شناسایی عوامل خطر اصلاح پذیر مانند تغییر رژیم غذایی و سبک زندگی دارد. یائسگی با تأخیر، با افزایش خطر ابتلا به سرطان آندومتر و پستان همراه است ، در حالی که یائسگی زودرس خطر ابتلا به بیماری های قلبی عروقی و پوکی استخوان را افزایش می دهد. ارتباط بین رژیم غذایی و ANM به طور گسترده مورد مطالعه قرار نگرفته است. با این حال ، هر آنچه که تاکنون مطالعات انجام شده است ، به نقش زیاد کالری ، میوه و پروتئین در تأخیر در ANM اشاره دارد. نقش سویا در رژیم غذایی ، چربی کل ، چربی اشباع شده ، گوشت قرمز و فیبر رژیم غذایی در تعیین سن یائسگی بسیار بحث برانگیز بوده است و برای اثبات آن نیاز به مطالعات بیشتری دارد. مطالعات در مورد عوامل رژیم غذایی و ANM نتایج متناقضی دارند؛ و از این رو ، نیاز به مطالعات بیشتر است. عوامل رژیم غذایی به دلیل اثر آنها بر سطح استرادیول سرم بر ANM تأثیر می گذارند. مصرف زیاد میوه و سبزیجات شروع یائسگی را به تأخیر می اندازد و طول عمر تولید مثل را به دلیل وجود آنتی اکسیدان ها در میوه ها و سبزیجات طولانی تر می کند و اثرات جانبی گونه های واکنش پذیر اکسیژن را بر تعداد و کیفیت فولیکول های تخمدان خنثی می کند. دریافت بیشتر کالری ، کربوهیدرات زیاد و پروتئین زیاد، با تاخیر سن در یائسگی همراه است. فیبر غذایی ، محصولات سویا و گوشت قرمز نتایج متناقضی در مطالعات مختلف دارند. مطالعات نشان می دهد مصرف زیاد چربی های اشباع نشده، ANM را تسریع می کند. بدین ترتیب؛ جدای از عوامل ژنتیکی ، تولید مثل ، وضعیت اقتصادی، اجتماعی و عوامل جمعیتی مؤثر بر ANM ، بینش و تحقیق در مورد عوامل خطر اصلاح پذیر

[Maegan E Boutt](javascript:;) و همکاران در مطالعه ای در سال 2018 ارتباط دریافت طولانی مدت پروتئین گیاهی، پروتئین حیوانی، و غذاهای غنی از پروتئین خاص را با بروز یائسگی زودرس در گروه پرستاراران مورد بررسی قرار دادند. زنانی که در آنالیزها شرکت کردند (تعداد = 85682) در ابتدای مطالعه (1991) یائسه بودند و تا سال 2011 برای شروع یائسگی طبیعی دنبال شدند. پروتئین دریافتی از طریق پرسشنامه بسامد غذا ارزیابی شد. در مدل‌های خطر متناسب کاکس که برای سن، سیگار کشیدن، شاخص توده بدنی و سایر عوامل تنظیم شده بودند، در این مطالعه آینده نگر مشخص شد که زنان در بالاترین پنجک میانگین تجمعی پروتئین گیاهی (متوسط 5/6 درصد کالری) در مقایسه با زنان در پایین ترین پنجک (3.9٪ کالری)16٪ کمتر در معرض خطر یائسگی زودرس هستند. مصرف غذاهای خاص از جمله ماکارونی، نان تیره، و غلات نیز با خطر کمتری همراه بود. برعکس، مصرف پروتئین حیوانی با خطر ارتباطی نداشت. مصرف زیاد پروتئین گیاهی، معادل 3 تا 4 وعده در روز از غذاهای غنی از پروتئین، با بروز کمتر یائسگی زودرس در زنان ایالات متحده مرتبط است. رژیم های غذایی مبتنی بر سویا از عملکرد تخمدان و سرعت آهسته کاهش فولیکول از طریق مسیرهای مرتبط با استروژن یا با کاهش التهاب و/یا استرس اکسیداتیو محافظت می کنند(21).

[Smidowicz](javascript:;) وهمکاران در سال 2015 تاثیر رژیم تغذیه ای را بر روی میزان CRP و IL-6 مورد بررسی قرار دادند.هدف این مطالعه تأثیر مدلهای غذایی منتخب در انسان بر غلظتCRP و IL-6 بود. به نظر می رسید که مدل رژیم مدیترانه ای در مهار التهاب مؤثر بود. آنهااین مطالعه را بر روی 100 جوان کره ای انجام دادندبههمین منظور این محققان گزارش کردند که مصرف زیاد رژیم غذایی حاوی ماهی، سویا، میوه و سبزیجات با سطح CRP رابطه عکس دارد و باعث کاهش التهاب می شود.. این محققان گزارش کردند که الگوهای رژیم غذایی غنی از میوه و سبزیجات تأثیر مفیدی بر عملکرد اندوتلیال دارند ، که توسط غلظت CRPتخمین زده می شود. همچنان این محققان گزارش کردند که سطح CRPو IL-6 با BMIرابطه مستقیم دارد*.* همچنین این محققان گزارش کردند *که* سطح CRPو IL-6 در افراد چاق بیشتر از نرمال است(29).

Dunneram و همکاران در سال 2018 در یک مطالع همگروهی با هدف بررسی دریافت رژیم غذایی و سن در یائسگی طبیعی در زنان در بریتانیا پژوهشی انجام دادند. شرکت کنندگان در این مطالعه، زنان 40 تا 65 ساله بودند که یائسگی طبیعی را از مطالعه همگروهی زنان بریتانیا بین شروع و اولین پیگیری تجربه کرده بودند. یائسگی طبیعی به عنوان توقف دائمی دوره های قاعدگی برای حداقل 12 ماه متوالی تعریف شد. برای تخمین رژیم غذایی در ابتدا از پرسشنامه بسامد غذا استفاده شد. سابقه باروری شرکت کنندگان نیز ثبت شد. ازمدل‌سازی رگرسیون برای ارزیابی ارتباط بین رژیم غذایی و سن در یائسگی طبیعی استفاده شد. در طول دوره 4 ساله پیگیری، 914 زن یائسگی طبیعی را تجربه کردند. مصرف زیاد ماهی های چرب و حبوبات تازه به ترتیب 3.3 سال در هر وعده در روز و 0.9 سال در هر وعده در روز با تاخیر در شروع یائسگی طبیعی همراه بود. بلوغ تخمک، تخمک گذاری، لوتئولیز و آترزی فولیکول تحت تأثیر گونه های اکسیژن فعال ROS)) قرار می گیرند. ترکیبات فنلی، ویتامین‌ها و کاروتنوئیدهای موجود در سبزیجات به دلیل خواص آنتی اکسیدانی با ROS مقابله می‌کنند و بنابراین ممکن است نسبت فولیکول‌های تحت آترزی فولیکولی را کاهش دهند. در این مطالعه نشان داده شد که سن دیرتر یائسگی طبیعی تقریباً 3 سال برای هر وعده اضافی در روز استفاده از ماهی‌های چرب می باشد. ماهی روغنی منبع غنی از اسید چرب امگا 3 است که به طور بالقوه می تواند ظرفیت آنتی اکسیدانی را بهبود بخشد. بنابراین، نسبت فولیکول هایی که تحت آترزی فولیکولی قرار می گیرند و شروع یائسگی طبیعی را به تاخیر می اندازد. مصرف زیاد کربوهیدرات های تصفیه شده (طبقه بندی شده به عنوان غذاهای با شاخص گلیسمی بالا) خطر مقاومت به انسولین را افزایش می دهند. مقاومت به انسولین می‌تواند منجر به کاهش سطح گلوبولین اتصال به هورمون جنسی (SHBG) در نتیجه اثر مهاری انسولین بر تولید SHBG در کبد و همچنین افزایش سطح استروژن می شود که ممکن است دلالت بر چرخه های بیشتر و تخلیه سریع تخمک داشته باشد و در نتیجه منجر به یائسگی زودتر می شوند. اگر چه در این مطالعه مشخص شد که حبوبات تازه با یائسگی دیرتر مرتبط هستند، اما مشخص شد زنانی که گیاهخوار بودند، در مقایسه با غیر گیاهخواران، سن کمتری در یائسگی طبیعی داشتند. مصرف فیبر بالا و کاهش چربی هر دو با سطح استروژن کمتر مرتبط هستند، که ممکن است دلیل سنین پایین در یائسگی طبیعی در بین گیاهخواران باشد. مصرف بیشتر ویتامین B6 و روی نیز با افزایش سن در یائسگی مرتبط بود(30).

**جمع بندی**:

اینکه اثر بخشی رژیم پرپروتئین ناشی از پروتئین های گیاهی یا پروتئین های حیوانی است بحث برانگیز است وتناقضات بسیاری در این زمینه وجود دارد، از طرفی پژوهش های انجام شده در این زمینه برای به دست آوردن ارتباط بین نوع پروتئین رژیم غذایی و یائسگی زودرس از پرسشنامه بسامد خوراک(FFQ) استفاده کرده اند. با توجه به پژوهش های قبلی بیان شده که رژیم پروتئینی در بهبود عملکرد تولیدمثلی موثر است و می تواند در نرمال شدن سطح هورمون ضد مولرین نقش موثری داشته باشد و این یافته‎ها ممکن است پیامد‎های جدیدی برای راهبرد‎های پیشگیرانه و درمان مبتنی بر تغذیه در یائسگی زودرس داشته باشد و از طرف دیگر تا کنون پژوهشی به بررسی اثر رژیم پرپروتئینی حیوانی و گیاهی و پروتئین معمول به صورت جداگانه و به صورت کارازمایی بالینی نپرداخته است، از اینرو مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان طراحی شد.

# فصل سوم:

**مواد و روش ها**

# 3-1- نوع پژوهش

این پژوهش یک کارازمایی بالینی تصادفی **(Open-label Randomized Clinical Trial**) می باشد.

## 3-2- جامعه مورد پژوهش

در این پژوهش جامعه آماری افراد در معرض یائسگی زودرس هستند. سن افراد بین 20-40 سال می باشد که به متخصصین زنان و مراکز درمانی و بیمارستان ها مراجعه کرده بودند. با مراجعه به بیمارستان میلاد، قائم کرج، امام رضای چالوس و چندین متخصص زنان در اصفهان و مراکز سونوگرافی لیست 521 نفری از بیماران تهیه شد. تشخیص این بیماری بر اساس گاید لاین 2015 European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (22) و به تشخیص پزشک همان مراکز درمانی، بیماری تایید شده بود و اطلاعات کامل بیمار در پرونده آنها بود.

## 3-3- نمونه مورد پژوهش

نمونه پژوهش شامل خانم های در معرض یائسگی زودرس بودند که تمامی معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند و از طریق نمونه گیری در دسترس( Available Sampling) انتخاب گردیدند.

### 3-3-1-معیارهای ورود به پژوهش

1. زنان20- 40 سالی که در طول یک سال گذشته قاعده نشده اند ویا 4 الی 6 دوره در سال قاعدگی در آنها رخ می دهد و و سطح FSH در انها بالای IU/L 10باشد در معرض خطر یائسگی زودرس هستند.
2. سطح کراتینین خون نرمال(1-1.2 mg/dl) یا GFR بالای 70 ml/min
3. نمايه توده بدني بین 20-35kg/m2
4. رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه

### 3-3-2- معيارهاي عدم ورود به پژوهش:

1. داشتن سابقه یا ابتلا به سرطان
2. داشتن سابقه رادیوتراپی یا در حین درمان با رادیوتراپی
3. خانم های در حین هورمون درمانی
4. ابتلا به بيماري‎هاي كبدي، كليوي، التهابي و ريوي
5. سابقه جراحی تخمدان
6. افرادیکه سابقه ژنتیکی در پرونده آن ها ذکر شده بود
7. افردیکه داروهای تحریک تخمدان دریافت می کردند.
8. افرادی که به روش پلاسمای غنی از پلاکت (PRP) درمان انجام میدادند.

### 3-3-3-معيارهاي خروج از پژوهش:

1.عدم تمایل برای شرکت در مطالعه

2. تغییر در مکمل های مصرفی (ویتامین های C و E)

3**.** شروع مصرف مکمل‎های مولتی ویتامینی و گیاهی جدید

4.ابتلا به بیماری‎های التهابی حاد مانند آنفلوانزا، کوید 19

## 3-4- روش برآورد حجم نمونه و نمونه گیری

**روش تعيين حجم نمونه:**

حجم نمونه با استفاده از فرمول ذیل و در نظر گرفتن سطح اطمینان 95 درصد (05/0=α) و توان 80 درصد (2/0= β) و با در نظر گرفتن انسولین به عنوان پیامد اصلی ،25 نفر برای هر گروه مشخص شد اما با احتساب ریزش %20 افراد، 30 نفر در هر گروه تعیین شد(16).

=6/72 mg/dL

=8/55 mg/dL

=26 انحراف معیار 25 برای هر گروه.

α=05/0, β=2/0

در این پژوهش، نمونه‎ها از بیمارستان میلاد، قائم کرج، امام رضای چالووس، چندین پزشک متخصص زنان در اصفهان و چندین مرکز سونوگرافی به روش نمونه گیری در دسترس (Available Sampling) انتخاب شدند. سپس با توجه به معیار های ورود و خروج از مطالعه گزینش انجام شد. افراد بر اساس نمایه توده بدنی در سه گروه نرمال، اضافه وزن و چاق قرار گرفتند(Stratified). تقسیم بین گروه‎ها بصورت بلوک‎های جایگشتی 6 تایی تصادفی (Stratified permuted block randomization sampling) با کمک جدول اعداد تصادفی صورت گرفت.

## 3-5- روش و نحوه اجرای پژوهش

### 3-5-1- طرح پژوهش

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده است که در سایت ثبت کارآزمایی بالینی (Clinicaltrial.gov) با کد IRCT20201124049481N1 به ثبت رسیده است.

پس از تصویب طرح توسط شورای پژوهشی و کمیته اخلاق در پژوهش انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی(جلسه تاریخ 22/02/1400) و اخذ کد اخلاق IR.SBMU.NNFTRI.REC.1400.019 مراحل اجرایی پژوهش آغاز شد.

### 3-5-2- روش گردآوری نمونه ها

پس از تصویب اولیه طرح پژوهشی در کمیته پژوهان، از فروردین 1400 با بیمارستان میلاد تهران، بیمارستان قائم کرج، امام رضای چالوس، بیمارستان رجایی تنکابن، بیمارستان چمران اصفهان هماهنگی لازم صورت گرفت و با همکاری پزشکان و متخصصین و مراکز سونوگرافی اطلاعات بیماران در اختیار ما قرار گرفت. 159 نفر بیمارستان میلاد (تهران)، 15 نفر کلینیک کوثر (تهران)، 56 نفر بخش سونوگرافی بیمارستان قائم کرج (البرز)، 11 نفر مرکز تصویربرداری زعیم کرج (البرز)، 184 نفر بخش سونوگرافی بیمارستان امام رضا چالوس(مازندران)، 43 نفر بیمارستان چمران اصفهان (اصفهان)، 25 نفر بیمارستان رجایی تنکابن(مازندران)، 7 نفر خانوم دکتر دانشفر(دکتر زنان) چالوس(مازندران)، 9 نفر خانوم دکتر گوهرزاد(دکتر زنان) چالوس،که در مجموع یک لیست 521 نفری مورد بررسی قرار گرفت. با کمک کارشناسان تغذیه مربوط به هر بیمارستان لیست بیماران مورد بررسی قرار گرفت و بخش بزرگی از بیماران شرایط ورود به مطالعه را نداشتند و یا مبتلا به سرطان بودند و دوره های شیمی درمانی را می گذراندند. با افرادیکه شرایط ورود به مطالعه را داشتند تماس گرفته شد و اطلاعات کامل درباره موضوع، هدف‎ها و نحوه اجرای پژوهش ارائه گردید و به همه افراد پژوهش اطمینان داده شد که هر زمان مایل باشند می توانند از پژوهش خارج شوند و تمام اطلاعات فردی دریافت شده از آنان کاملا محرمانه خواهد بود. نمونه برداری از تاریخ 30 اردیبهشت 1400آغاز شد و در بهمن ماه 1400 به پایان رسید. در شروع پژوهش از افرادی که تمایل به همکاری داشتند، فرم رضایت نامه آگاهانه (پیوست 1) دریافت شد و پرسشنامه دموگرافیک (پیوست 2) تکمیل گردید و بیماران بر مبنای نمایه توده بدنی به 3 گروه نرمال، اضافه وزن و چاق تقسیم شدند و سپس به طور تصادفی در هر یک از سه گروه مداخله قرار گرفتند. از بیماران خواسته شد روز آزمایش (در شروع مطالعه) به مدت 14-12 ساعت ناشتا باشند؛ در واحد خون‎گیری 10 سی سی خون وریدی از آنها گرفته ‎شد. اگر خانم های شرکت کننده در طرح در دوران عادت ماهیانه بودند در روز اول تا سوم دوره عادت ماهیانه به منظور ارزیابی دقیق هورمون های مورد بررسی آزمایش خون گرفته می شد.

برای ارزیابی رژیم غذایی بیماران و کنترل عوامل مخدوشگر احتمالی رژیم، پرسشنامه ثبت خوراک 3 روزه (شامل دو روز عادی و یک روز تعطیل) (پیوست3)، پرسشنامه بین المللی فعالیت فیزیکی IPAQ (پیوست 4) پرسشنامه استرس (پیوست 5) و پرسشنامه وضعیت اقتصادی (پیوست 6) از طریق مصاحبه حضوری توسط پژوهشگران تکمیل گردید. اندازه‎گیری اندازه های تن سنجی شامل وزن و قد در شروع مطالعه و انتهای ماه ششم انجام شدند. ثبت خوراک 3 روزه و پرسشنامه فعالیت فیزیکی IPAQ در روز شروع، ماه سوم و انتهای مداخله (ماه ششم) پژوهش انجام شد. پرسشنامه استرس هم یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه توسط افراد شرکت کننده تکمیل شد. پرسشنامه وضعیت اقتصادی هم یک بار در ابتدای مطالعه تکمیل گردید.

تقسیم افراد در بین سه گروه‎ بصورت بلوک‎های جایگشتی 6 تایی تصادفی (Permuted Block Randomozation) با کمک جدول اعداد تصادفی صورت گرفت. ابتدا جهت تقسیم تصادفی افراد در3 طبقه بر اساس نمایه توده بدن(BMI) نرمال(9/24-5/18)، اضافه وزن(25-9/29) و چاق درجه اول(9/34-30) قرار گرفتند و با استفاده از روش تقسیم تصادفی بلوکی طبقه‎بندی شده (Stratified Block Randomization) در سه گروه مشخص شدند. به این روش که از جدول مربوط به بلوک‎های شش تايی که ترکيب های بين Aو B و C است، 18 بلوك که پشت سر همديگر قرار دارند، به طور تصادفي انتخاب شدند. در شروع مطالعه 107پاكت تهيه شد و در هر پاكت نام گروه A يا B یاC قرار داده شد، بطوريكه ترتيب پاكتها مانند ترتيب حروف A و Bو C در بلوکهای انتخابی باشد. سپس پاکت‎ها به ترتیب باز شده و افراد به گروه A و Bو C اختصاص داده ‎شدند. درنهایت، هر بیمار بر مبنای طبقه بندی صورت گرفته، در یکی ازسه گروه زیر قرار گرفت:

* گروه دریافت‎کننده رژیم پرپروتئین حیوانی(گروه A بر اساس Block Randomization).
* گروه دریافت‎کننده رژیم پرپروتئین گیاهی (گروه B بر اساس Block Randomization).
* گروه دریافت‎کننده رژیم باپروتئین معمول )گروه C بر اساس Block Randomization).
* گروه اول : رژیم پرپروتئین حیوانی را دریافت کردند. 25% از کالری دریافتی این رژیم ازپروتئین بودکه 25% پروتئین رژیم غذایی شامل15% درصد پروتئین حیوانی و 10% پروئین گیاهی بود. منابع پروتئین حیوانی دریافتی از رژیم شامل شیر، ماست، گوشت، مرغ، ماهی، بوقلمون، تخم مرغ و پنیر و گوشت انواع پرندگان(کبک، بلدرچین)بود. منابع پروتئین گیاهی شامل حبوبات، سویا و نان و غلات می شد.
* گروه دوم:رژیم پرپروتئین گیاهی دریافت کردند.25% از کالری دریافتی این رژیم از پروتئین بود که 25% پروتئین رژیم غذایی شامل15% درصد پروتئین گیاهی و 10% پروئین حیوانی بود. منابع پروتئین حیوانی دریافتی از رژیم شامل شیر، ماست، گوشت، مرغ، ماهی، بوقلمون، تخم مرغ و پنیر و گوشت انواع پرندگان(کبک، بلدرچین)بود. منابع گیاهی شامل حبوبات، سویا و نان و غلات می شد.
* گروه سوم تحت رژیم غذایی با پروتئین معمول قرار گرفتند و 15% از کل کالری روزانه را از مخلوط پروتئین گیاهی و حیوانی دریافت کردند
* نمونه ای از رژیم غذایی دریافتی از سه گروه مداخله در پیوست آورده شده است(پیوست 7).
* طول مدت مداخله6 ماه بود.

در شروع پژوهش:

در طول مطالعه، جهت پایش و نظارت بر اجرای صحیح طرح و جهت جلوگیری از ریزش نمونه‎ها، گروهی در یکی از شبکه های اجتماعی تشکیل دادیم و تمام شرکت کنندگان در این گروه حضور داشتند و سوالات خود را در زمینه رژیم های دریافتی مطرح می کردند. هر ماه با شرکت کنندگان تماس تلفنی برقرار میشد و توصیه های لازم در خصوص رژیم به آنها داده میشد. بدین صورت تمامی بیماران از لحاظ توصیه‎های ارائه شده و حال عمومی‎شان پیگیری گردیدند. از آنجا که وضعیت اقتصادی یک عامل مهم برای رعایت کردن رژیم های دریافتی محسوب میشد، به بیماران برای هر ماه هزینه اقلام پروتئینی پرداخت میشد.

در انتهای مطالعه (ماه ششم)، مجددا از بیماران 10 سی سی خون بصورت ناشتا (14-12 ساعت ناشتایی) جهت آزمایش‎های بیوشیمیایی گرفته شد. همچنین اندازه‎گیری‎های تن‎سنجی (شامل وزن و قد) ارزیابی دریافت های غذایی و فعالیت فیزیکی جهت تعیین میزان اثربخشی مداخله و اثرات مخدوشگری متغیرها، مجددا انجام گردید. فلوچارت نمونه‎گیری بیماران در تصویر 3-1 نشان داده شده است.

**521 بیمار برای ورود به مطالعه ارزیابی شدند**

**92 نفر علت ژنتیک در پروندشان ذکر شده بود**

**117 نفر سن بالای 40 سال داشتند**

**72 نفر حاضر به شرکت در مطالعه نبودند**

**64 نفر ابتلا به فیبروم رحم مشاهده شد**

**36 نفر شماره تماس نداشتند**

**33 نفر مبتلا به سرطان های بدخیم بودند**

**107 بیمار دارای معیارهای مطالعه وارد پژوهش شدند**

**گروه سوم (37 نفر)**

**با پروتئین معمول**

**گروه اول (35 نفر)**

**رژیم پرپروتئین حیوانی**

**گروه دوم (35 نفر)**

**رژیم پرپروتئین گیاهی**

**10 نفر مطالعه را به پایان نرساندند:**

**9 نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه مطالعه**

**1 نفر به دلیل مشکلات قلبی**

**5 نفر مطالعه را به پایان نرساندند:**

**5 نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه مطالعه**

**7 نفر مطالعه را به پایان نرساندند:**

**5 نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه مطالعه**

**2 نفر به دلیل مشکلات گوارشی و معده**

**آنالیز آماری (27 نفر)**

**آنالیز آماری (28 نفر)**

**آنالیز آماری (30 نفر)**

شکل 1: فلوچارت مطالعه

### 3-5-3- نحوه محاسبه رژیم و پروتئین گیاهی و حیوانی در رژیم غذایی پرپروتئین

بعد از محاسبه BMI بر اساس قد و وزن هر شخص کالری مورد نیاز او از طریق فرمول ساده محاسبه شد، 25% از کل کالری دریافتی به پروتئین اختصاص داده شد. به عنوان مثال درگروه اول یعنی گروه دریافت کننده پرپروتئین حیوانی، 15% از 25% پروتئین دریافتی به پروتئین حیوانی اختصاص داده شد. برای یک رژیم 2000 کالری ابتدا 25% از کل کالری دریافتی به پروتئین اختصاص داده می شد ، سپس از این%25 درصد پروتئین اختصاص داده شده، 15% پروتئین حیوانی و 10% پروتئین گیاهی محاسبه می شدٍ. میزان کربوهیدرات و چربی و قند های ساده هم برای هر رژیم محاسبه گردید. پس از آن تعداد واحدهای دریافتی برای هر گروه غذایی طبق جدول زیر مشخص گردید. برای محاسبه تعداد واحدهای دریافتی از پروتئین گیاهی و حیوانی به این طریق عمل شد که بعد از مشخص شدن تعداد واحدهای دریافتی برای هر گروه غذایی، میزان پروتئین گیاهی طبق جدول زیر 8 گرم از گروه سبزیجات و 22.5 گرم از گروه نان و غلات به دست آمد که مجموع این دو برابر است با 30.5 گرم پروتئین گیاهی که این میزان از 50 گرم پروتئین گیاهی کل کسر میشود و عدد20 گرم به دست می آید که این 20 گرم پروتئین گیاهی باید از گروه گوشت ها کسر شود. هر یک واحد گوشت 7 گرم پروتئین دارد بنابراین برای محاسبه اینکه 20 گرم پروتئین گیاهی باقی مانده چند واحد از گروه گوشت ها می شود 20 را بر عدد 7( 1 واحد گوشت 7 گرم پروتئین دارد) تقسیم می کنیم، عدد 3 به دست آمده نشان دهنده این است که 3 واحد از 11 واحد گروه گوشت ها باید از پروتئین های گیاهی یعنی حبوبات و سویا دریافت گردد و 8 واحد باقی مانده از گروه گوشت ها (که میتواند شامل انواع گوشت های حیوانات و پرندگان باشد )دریافت گردد. در پیوست 7 نمونه سه رزیم دریافت شده در 3 گروه مداخله ای آورده شده است.

کربوهیدرات: 2000×%45=900÷4=225 گرم

پروتئین کل:2000×%25=500÷4=125 گرم

پروتئین حیوانی:2000×%15=300÷4=75 گرم

پروتئین گیاهی: 2000×%10=200÷4=50 گرم

چربی: 2000×%30=600÷9=67 گرم

قندهای ساده: 2000×5%=100 کالری

100÷4=25 گرم

25÷5=5 قاشق مرباخوری

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **کالری** | **سدیم** | **چربی** | **پروتئین** | **کربوهیدرات** | **تعداد واحدها** | **گروه های غذایی** |
| 2×100=200 | 2×160=320 | 2×3=6 | 2×8=16 | 24=12×2 | 2 | **شیر** |
| 4×25=100 | 4×15=60 | ……… | 4×2=8 | 20=5×4 | 4 | **سبزی** |
| 3×60=180 | ……….. | ………. | ………… | 45=15×3 | 3 | **میوه** |
| 5×20=100 | 5/1×5=5/22 | ………. | ………… | 25=5×5 | 5 | **قند ساده** |
| 5/7×80=600 | 5/7×80=600 | ……….. | 5/7×3=5/22 | 225-114=  111÷15= | 7.5 | **نان و غلات** |
| 11×45=495 | 11×25=275 | 11×3=33 | 125-5/46=  5/78÷7= |  | 11 | **گوشت** |
| 6×45=270 | 6×55=330 | 67-39  28÷5= |  |  | 6 | **چربی** |
| 1945 کالری | 5/1607 میلی گرم | 67 گرم | 125 گرم | 225 گرم |  |  |

### 3-5-4-اندازه گیری شاخص توده بدنی(BMI)

وزن بیمار با دوبار تکرار و به ‎وسیله ترازوي ديجيتال قابل حمل (Omron, BF511)، ‌ساخت آلمان، با دقت 100 گرم با حداقل پوشش و بدون كفش اندازه‎گیری شد. قد با قد سنج با دقت 1/0 سانتي متر اندازه‎گيري شد. شرکت کنندگان بدون كفش و با پاهاي به هم چسبيده در حاليكه زانوها، لگن، شانه و پشت سر آن‎ها در امتداد يك خط عمود، سر راست و مستقیم و بازوها به طور آزاد در طرفين قرار داشت، پشت به ديوار ايستاده و پس از مماس شدن صفحه قد سنج با فرق سر، اندازه قد تعيين شد. نمایه توده بدنی (BMI)، پس از اندازه گیری وزن و قد به روش ذکر شده، با استفاده از فرمول وزن(کیلوگرم)/ قد2(متر) محاسبه شد.

### -3-5-5- ارزیابی دریافت‎های غذایی

### در این پژوهش، به منظور ارزیابی میزان کالری دریافتی و سایر مواد مغذی از جمله کربوهیدرات، پروتئین، کل چربی، روی،کلسیم، ویتامین های A ، C و E پرسشنامه ثبت 24 ساعته خوراک 3 روزه (دو روز عادی و یک روز تعطیل) (پیوست3) در ابتدا، ماه سوم و انتهای مطالعه تکمیل شد. پس از تبدیل وزنی مواد غذایی دریافتی، پرسشنامه‎های دریافت خوراک توسط نرم افزار تغذیه‎ای Nutritionist IV(N4) آنالیز شدند.

### 3-5-6-ارزیابی میزان فعالیت فیزیکی و نحوه آنالیز پرسشنامه IPAQ:

### (International Physical Activity Quesqunnaire)

از فرم کوتاه پرسشنامه فعالیت فیزیکی استفاده شد. اين پرسشنامه توسط دفتر هدايت استعدادهاي درخشان دانشگاه علوم پزشكي ايران ترجمه شده ودر وب سايت این دانشگاه در دسترس است. اين پرسشنامه در مطالعات مختلفي در ايران استفاده شده است روایي و پایایي این پرسشنامه توسط باغباني مقدم و همكاران در ایران انجام شده است که آلفاي کرونباخ 9/0 گزارش شده است که نشان دهنده ثبات دروني خوب ميباشد   
و پایایي آن توسط همبستگي اسپیرمن براون 3/0 گزارش شده است(31).

پرسشنامه بین المللی فعالیت فیزیکی (IPAQ) (پیوست 4) نیز جهت کنترل میزان فعالیت بدنی افراد شرکت کننده استفاده شد، تا سطح فعالیت بدنی به عنوان فاکتور مداخله گر ارزیابی شود. بطوری که فعالیت فیزیکی افراد شرکت کننده بر اساس این پرسشنامه، قبل از مطالعه، ماه سوم و در انتهای مطالعه تکمیل گردید.

نحوه آنالیز پرسشنامه فعالیت فیزیکی IPAQ به این شیوه انجام شد که در ابتدا میزان فعالیت بدنی افراد با توجه به پرسشنامه بین‎المللی فعالیت فیزیکی در سه سطح سبک، متوسط و سنگین طبقه‎بندی گردید.

فعالیت‎ سبک شامل پیاده‎روی، فعالیت‎های متوسط شامل حمل بار‎های سبک، دوچرخه‎سواری با سرعت متوسط و والیبال، فعالیت‎های سنگین شامل بلند کردن اجسام سنگین، حفاری (مثل کندن باغچه)، ورزش‎های هوازی مانند ایروبیک، دوچرخه سواری سریع، فوتبال و دویدن می شود.

نحوه محاسبه و طبقه‎بندی فعالیت فیزیکی از روی پرسشنامه تکمیل شده توسط افراد به شرح ذیل می باشد:

ابتدا برای فعالیت های ذکر شده معادل های متابولیک (MET) را محاسبه کرده (معادل MET برای فعالیت سبک 3/3، فعالیت متوسط 4 و برای فعالیت های شدید 8 درنظر گرفته می شود) سپس مدت زمان فعالیت بدنی ذکر شده به دقیقه را در تعداد روزهای انجام آن‎فعالیت ضرب می کنیم. در پایان مقادیر بدست آمده را جمع می کنیم.

معادل متابولیک- دقیقه/ هفته = پیاده روی (معادل متابولیک × دقیقه × روز) + فعالیت متوسط (معادل متابولیک × دقیقه × روز) + فعالیت شدید (معادل متابولیک × دقیقه × روز)

طبقه بندی اعداد بدست آمده به صورت زیر می باشد:

فعالیت سبک: MET کل کمتر از 600 دقیقه/ هفته

فعالیت متوسط: MET کل بین 600 تا 1299 دقیقه/ هفته

فعالیت شدید: MET کل بیشتر از 1300 دقیقه/ هفته

### 3-5-7- ارزیابی پرسشنامه استرس ادراک شده (PSS: Percieved Stress Scale)

در پژوهش بهروزی و همکاران برای محاسبه پایایی پرسشنامه ادراک شده از ضرایب آلفای کرونباخ و تنصیف استفاده کردند که به ترتیب مقادیر 0.73 و 0.74 به دست آمد. ضرایب روایی این پرسشنامه با استفاده از محاسبه همبستگی ساده 063 محاسبه شد که در سطح 0.05 معنی دار می باشد(32). پرسشنامه استرس ادراک شده در سال 1983 توسط کوهن و همکاران تهیه شده و دارای 3 نسخه   
4، 10 و 14 ماده ای است که برای سنجش استرس عمومی درک شده در گذشته(حداقل 10 هفته گذشته)/ به کار میرود. این پرسشنامه افکار و احساسات درباره حوادث استرس زا، کنترل، غلبه، کنار آمدن با فشار روانی و استرس تجربه شده را مورد سنجش قرار می دهد. همچنین این مقیاس، عوامل خطرزا در اختلالات رفتاری را بررسی کرده و فرایند روابط تنش را نشان می دهد. ما از پرسشنامه 14 سوالی آن استفاده کردیم. نحوه نمره گذاری پرسشنامه به این شکل است که بر اساس طیف 5 درجه لیکرت هرگز=0، تقریبا هرگز=1، گاهی اوقات=2، اغلب اوقات=3، بسیاری اوقات=4 امتیاز هر سوال مشخص شد. عبارت 4،5،6،7،9،10،13 به طور معکوس نمره گزاری می شوند( هرگز=4 تا بسیاری اوقات=0). در آخر همه امتیازات با هم جمع شدند و از آنها میانگین گرفته شد.

### 3-5-8- ارزیابی وضعیت اقتصادی

برای ارزیابی وضعیت اقتصادی درآمد خانوارها را در سه زیرگروه زیرسه میلیون تومان، بین سه میلیون تا 6 میلیون تومان و بالای 6 میلیون تومان تقسیم بندی کردیم و افراد شرکت کننده در مطالعه بر اساس درآمد خود گزینه مربوط را تیک میزدند.

### 3-5-8- روش اندازهFSH و LH

(کیت تحقیقاتی اندازه گیری LH و کیت اندازه گیری FSH شرکت پیشگامان سنجش ایساتیس، تهران، ایران) برمبنای اصول ایمونومتریک غیررقابتی عمل می کند. نمونه بیمار همراه با کونژوگه که حاوی دو نوع آنتی بادی علیه FSH /LH یکی کونژوگه با بیوتین و دیگری کونژوگه با آنزیم HRP است و FSH /LH را از دو جایگاه متفاوت شناسایی می کنند و به چاهک های پوشیده شده از استرپتاویدین اضافه می شوند. بین دو آنتی بادی به حالت ساندویچ در آمده و مجموعه از طریق بیوتین به استرپتاویدین فازجامد متصل می شود. سپس اجزای اتصال نیاافته طی شستشو از محیط خارج و با افزودن محلول سوبسترا - رنگزا و انکوباسیون بمدت 15 دقیقه رنگ آبی بوجود می آید. با افزودن محلول توقف تولید رنگ متوقف می گردد و شدت جذب نوری توسط الایزا اندازه گیری می شود. شدت رنگ با مقدار FSH /LH موجود در سرم نسبت مستقیم دارد. تعداد چاهک های کوت شده برای استانداردها، کنترل ها و نمونه های بیمار را بصورت 2 تایی انتخاب شدند و مابقی چاهک ها همراه ماده نمگیر درون کیسه مخصوص قرار داده شدند. 20 میکرولیتر از استانداردها، کنترل ها و نمونه های بیمار به داخل هر چاهک ریخته شد. 100 میکرولیتر از محلول کونژوگه ، به تمام چاهک ها اضافه شد. پلیت بمدت 30 ثانیه به آرامی تکان داده شد تا محتویات چاهک ها به خوبی مخلوط شوند. سپس درب چاهک ها را با برچسب مخصوص پلیت پوشانده شده و بمدت 45 دقیقه در دمای اتاق (20 تا 27 درجه سانتی گراد) انکوبه گردید. محتویات چاهک ها خالی شده و چاهک ها با کمک 350 میکرولیتر بافر شستشو داده شدند. سپس چاهک ها را وارونه کرده و همراه با تکان دادن خالی کردند و عمل شستشو چهار بار دیگر تکرار شد. در انتهای شستشو، با ضربه زدن ملایم پلیت بر روی کاغذ جاذب الرطوبه، تمامی مایع موجود در چاهک ها تخلیه شدند. سپس100 میکرولیتر از سوبسترا-رنگ زا آماده مصرف به تمامی چاهک ها اضافه گردید و بمدت 15 دقیقه در دمای اتاق و تاریکی انکوبه شد. 50 میکرولیتر از محلول متوقف کننده واکنش به همان ترتیبی که محلول سوبسترا رنگ زا اضافه شده بود، به همه چاهک ها اضافه شد.. سپس حداکثر ظرف مدت 10 دقیقه جذب نوری هر چاهک در طول موج 450 نانومتر با دستگاه االیزا ریدر خوانده شد.

### 3-5-9- روش اندازه گیری استرادیول

**از** (کیت تحقیقاتی اندازه گیری استرادیول شرکت پیشگامان سنجش ایساتیس، تهران، ایران) استفاده شد. بر مبنای تست سنجش ایمنی آنزیمی رقابتی تاخیری در این تست از واکنش بین استرادیول وبیوتین جهت اتصال آنتی بادی ضد استرادیول به سطح پلیت استفاده شده است. نمونه های سرم و کالیبراتورها که حاوی استرادیول غیر کونژوگه هستند به همراه آنتی بادی ضد استرادیول بیوتینیله شده در چاهکها ریخته شدند. در زمان انکوباسیون اول، آنتی بادی بیوتینیله به استرادیول متصل می شود. سپس ، استرادیول متصل به آنزیم HRP به چاهکها اضافه می شود. در زمان انکوباسیون مجدد، استرادیول های کونژوگه برای اتصال به جایگاههای محدود آنتی بادی که در انکوباسیون اول مصرف نشده اند با استرادیول موجود در نمونه رقابت میکنند و همزمان، کمپلکس های ایمنی از طریق واکنش بین بیوتین و استرادیول به کف پلیت متصل می شوند. پس از تخلیه و شستشوی چاهکها، با اضافه کردن محلول رنگزا، محصول آبی رنگی تشکیل میشود که با افزودن محلول متوقف کننده، زرد رنگ می شود. شدت رنگ و میزان جذب با غلظت استرادیول نمونه ها رابطه معکوس دارد. درانجام آزمون25 میکرولیتر از کالیبراتورها و نمونه ها در چاهکهای مورد نظر ریخته شد. 50 میکرولیتر از محلول کونژوگه بیوتینی، به تمام چاهک ها اضافه شد. پلیت به مدت 30 ثانیه به آرامی تکان داده شد تا محتویات چاهک ها به خوبی مخلوط شوند. سپس درب چاهک ها را با برچسب مخصوص پلیت پوشانده شده و به مدت 30 دقیقه در دمای اتاق (20 تا 27 درجه ساتتی گراد) انکوبه گردید. سپس 50 میکرولیتر کونژوگه آنزیمی به هر چاهک اضافه شد و پلیت به مدت 30 ثانیه روی سطح میز به آرامی تکان داده شد. پس از 90 دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، محتویات چاهک ها خالی شده و چاهک ها با کمک 350 میکرولیتر بافر شستشو داده شدند. سپس چاهک ها را وارونه کرده و همراه با تکان دادن خالی شدند و عمل شستشو چهار بار دیگر تکرار شد. سپس100 میکرولیتر از سوبسترا-رنگ زای آماده مصرف به تمامی چاهک ها اضافه گردید و بمدت 15 دقیقه در دمای اتاق و تاریکی انکوبه شد. 50 میکرولیتر از محلول متوقف کننده واکنش به همان ترتیبی که محلول سوبسترا رنگ زا را اضافه شده بود، به همه چاهک ها اضافه شد. سپس حداکثر ظرف مدت 10 دقیقه جذب نوری هر چاهک را در طول موج 450 نانومتر با دستگاه االیزا ریدر خوانده شد.

### 3-5-10- روش اندازه گیری AMH

از (کیت تحقیقاتی اندازه گیریAMH شرکت پیشگامان سنجش ایساتیس، تهران، ایران) استفاده شد. اساس کیت به روش ساندویچ و با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال می باشد. در این چاهکها توسط آنتی بادی علیه یک شاخص آنتی ژنیک مولکول AMH پوشش داده می شود (coating) . نمونه ابتدا با آنتی بادی پوشش داده شد. مقدار کمپلکس ایمنی تشکیل شده در چاهکها با غلظت AMH متناسب است. پس از شستشو محلول رنگزا که دارای هیدروژن پراکسید و کروموژن است به داخل چاهکها ریخته می شود. رنگ آبی پدید آمده متناسب با کمپلکس ایمنی تشکیل شده در چاهکها با افزودن محلول متوقف کننده رنگ آبی به زرد تبدیل می شود که جذب نوری آن خوانده شد. درانجام آزمون50 میکرولیتر از کالیبراتورها و نمونه ها در چاهکهای مورد نظر ریخته شد. 50 میکرولیتر از محلول Assay Buffer، به تمام چاهک ها اضافه شد. پلیت به مدت 30 ثانیه به آرامی تکان داده شد تا محتویات چاهک ها به خوبی مخلوط شوند. سپس درب چاهک ها را با برچسب مخصوص پلیت پوشانده شده و به مدت 60 دقیقه درانکوباتور 37 درجه ساتتی گراد انکوبه گردید. محتویات چاهک ها خالی شده و چاهک ها با کمک 300 میکرولیتر بافر شستشو داده شدند. سپس چاهک ها را وارونه کرده و همراه با تکان دادن خالی شدند و عمل شستشو چهار بار دیگر تکرار شد. سپس100 میکرولیتر از محلول آنزیم کونژوکه به تمامی چاهک ها اضافه گردید و به مدت 60 دقیقه در دمای 37 درجه انکوبه شد. بعد از 5 بار شستشو و خالی کردن چاهک ها، 100 میکرولیتر از محلول رنگ زا به هر چاهک اضافه شد و 15 دقیقه در تاریکی نگهداری شد. سپس با اضافه کردن 100 میکرو لیتر محلول متوقف کننده رنگ و توقف واکنش آنزیمی حداکثر ظرف مدت 30 دقیقه جذب نوری هر چاهک را در طول موج 450 نانومتر با دستگاه االیزا ریدر خوانده شد.

### 3-5-11-روش اندازه گیری پروژسترون

**از**  (کیت تحقیقاتی پیشگامان سنجش ایساتیس، ایران) استفاده شد. از روش رقابتی برای سنجش میزان هورمون استفاده شد، بدین صورت که میزان پروژسترون موجود در سرم فرد با پروژسترون نشان دار شده در داخل کیت برای اتصال به آنتی بادی های کوت شده در داخل چاهک های الایزا رقابت می کند. هر چه میزان هورمون در سرم بیشتر باشد، پروژسترون نشان دار شده کمتری به ته چاهک اتصال می یابد.در ادامه مراحل و با انجام شستشو، مواد اضافی از چاهک شسته شد. سپس به چاهک، سوبسترا یا ماده رنگی اضافه شد تا با واکنش آنزیمی با کمپلکس های متصل در ته چاهک، باعث تولید رنگ آبی شود. در نهایت پس از گذشت زمان معینی، به محیط واکنش یک متوقف کننده که در اکثر اوقات یک اسید است، اضافه شد تا واکنش آنزیمی تبدیل رنگ را متوقف کند.در نهایت میزان رنگ ایجاد شده در طول موج 450 نانومتر توسط الایزا اندازه گیری شد.

### 3-5-12- روش اندازه گیری اینهیبین A

(کیت تحقیقاتی پژوهان طب، ایران) از روش سنجش متوالی دو مرحله ای ایمونوآنزیمی (ساندویچ) استفاده شد. نمونه به ظرف واکنش اضافه شد و به همراه ذرات پارامغناطیس و آنتی بادی منوکلونال اینهیبین A انکوبه شد. نمونه و معرف های اضافی حذف شدند و آنتی اینهیبین قلیایی فسفاتاز (یک ترکیب منوکلونال آنتی بادی) به مخلوط واکنش اضافه شد. پس از انکوباسیون، مواد غیر متصل شسته شدند. کمپلکس آنتی بادی آنالیت با افزودن سوبسترای نورتابی شیمیایی تشخیص داده شد. تولید نور مستقیما با غلظت اینهیبین A در نمونه متناسب است.

### 3-5-13- روش اندازه گیری اینهیبین B

(کیت تحقیقاتی پژوهان طب، ایران) از روش فوق حساس ایمونوسوربنت (یک سنجش کمی از نوع ساندویچ سه مرحله ای) استفاده شد. نمونه در چاهک هایی که با آنتی بادی اینهیبین B پوشانده شده اند انکوبه شد. پس از مرحله دوم انکوباسیون و شستشو چاهک ها با کونژوگه استرپتاویدین ترب کوهی اکسیداز، انکوبه شدند. پس از مرحله سوم انکوباسیون و شستشو، چاهک ها با محلول بستر انکوبه شدند. سپس یک مجلول متوقف کننده اسیدی اضافه شد. مجموع آنتی بادی آنالیت با اندازه گیری جذب طول موج دوگانه در 450 نانومتر به عنوان فیلتر آزمایش اولیه و 620 نانومتر به عنوان فیلتر مرجع شناسایی شد. میزان جذب اندازه گیری شده باغلظت اینهیبین B در نمونه ها و کالیبراتورها نسبت مستقیم دارد.

### 3-5-14-روش اندازه گیری استرون

**از** (کیت تحقیقاتی اندازه گیری استرون شرکت پیشگامان سنجش ایساتیس، تهران، ایران) استفاده شد. بر مبنای تست سنجش ایمنی آنزیمی رقابتی تاخیری استفاده می شود. نمونه های سرم و کالیبراتورها که حاوی استرون به استرون متصل می شود. سپس ، استرون متصل به آنزیم HRP به چاهکها اضافه می شود. در زمان انکوباسیون مجدد، استرون های کونژوگه برای اتصال به جایگاههای محدود آنتی بادی که در انکوباسیون اول مصرف نشده اند با استرون های موجود در نمونه رقابت میکنند و به کف پلیت متصل می شوند. پس از تخلیه و شستشوی چاهکها، با اضافه کردن محلول رنگزا، محصول آبی رنگی تشکیل میشود که با افزودن محلول متوقف کننده، زرد رنگ می شود. شدت رنگ و میزان جذب با غلظت استرون نمونه ها رابطه معکوس دارد. درانجام آزمون 25 میکرولیتر از کالیبراتورها و نمونه ها در چاهکهای مورد نظر ریخته شد. پلیت به مدت 30 ثانیه به آرامی تکان داده شد تا محتویات چاهک ها به خوبی مخلوط شوند. سپس درب چاهک ها را با برچسب مخصوص پلیت پوشانده شده و به مدت 30 دقیقه در دمای اتاق (20 تا 27 درجه ساتتی گراد) انکوبه گردید. سپس 50 میکرولیتر کونژوگه آنزیمی به هر چاهک اضافه شد و پلیت به مدت 30 ثانیه روی سطح میز به آرامی تکان داده شد. پس از 90 دقیقه انکوباسیون در دمای اتاق، محتویات چاهک ها خالی شده و چاهک ها با کمک 350 میکرولیتر بافر شستشو داده شدند. سپس چاهک ها را وارونه کرده و همراه با تکان دادن خالی شدند و عمل شستشو چهار بار دیگر تکرار شد. سپس100 میکرولیتر از سوبسترا-رنگ زای آماده مصرف به تمامی چاهک ها اضافه گردید و بمدت 15 دقیقه در دمای اتاق و تاریکی انکوبه شد. 50 میکرولیتر از محلول متوقف کننده واکنش به همان ترتیبی که محلول سوبسترا رنگ زا را اضافه شده بود، به همه چاهک ها اضافه شد. سپس حداکثر ظرف مدت 10 دقیقه جذب نوری هر چاهک را در طول موج 450 نانومتر با دستگاه االیزا ریدر خوانده شد.

### 3-5-15-روش اندازه گیری تعداد فولیکول ها

سونوگرافی با استفاده از Voluson-S6 (GE Healthcare Ultrasound) و یک مبدل حجم ترانس واژینال با فرکانس 5 تا 9 مگاهرتز، که دارای حالت‌های اسکن اولتراسوند سه بعدی است، اسکن می‌کند. تعداد فولیکول آنترال با استفاده از یک مجموعه داده اولتراسوند سه بعدی، با شمارش حجم خودکار مبتنی بر سونوگرافی (SonoAVC TM)، GE Healthcare Ultrasound، Zipf، اتریش) اندازه‌گیری شد. مجموعه داده های سونوگرافی سه بعدی به دست آمده در نمای چندسطحی نمایش داده شد. تصویر برای ایجاد حجم سه بعدی مورد علاقه (VOI) و اطمینان از اینکه کل تخمدان بدون اطلاعات خارج از تخمدان گنجانده شده است، بهینه شد. SonoAVC برای شناسایی خودکار و کمی کردن نواحی هیپواکویک در مجموعه داده سونوگرافی سه بعدی استفاده شد. پس از پردازش، شامل شناسایی دستی فولیکول هایی که در آنالیز خودکار قبلی وجود نداشتند، برای اطمینان از شمارش تمام فولیکول های آنترال استفاده شد. تعداد کل فولیکول‌های آنترال برای هر آزمودنی با نزدیک‌ترین میلی‌متر ، از 0/2 میلی‌متر تا حداکثر 0/10میلی‌متر ثبت شد

### 3-5-16- روش اندازه گیری حجم تخمدان

از دستگاه سونوگرافی (SonoAVC TM)، GE Healthcare Ultrasound، Zipf، اتریش. استفاده شد. حجم تخمدان به صورت آفلاین با استفاده از فرمول بیضی پرولات تعیین شد. از فرمول ذیل برای محاسبه حجم تخمدان ( محاسبه حجم یک جسم سه بعدی بیضوی شکل) استفاده شد. ابتدا قطر طولی تخمدان و سپس قطر عرضی و بعد از آن قطر قدامی و خلفی مشخص گردید. π/6 × length × width × thickness = 0.523 × length × width × thickness سپس میانگین حجم دو تخمدان در یک فرد به صورت Mean Ovarian Valume گزارش شد.

### 3-5-17-روش اندازه گیری ضخامت اندومتر

ارزیابی ضخامت و الگوی آندومتر توسط سونوگرافی ترانس واژینال با استفاده از دستگاه سونوگرافی) (SonoAVC TM)، GE Healthcare Ultrasound، Zipf، اتریش) با مبدل واژینال 6 یا 7.5 مگاهرتز انجام شد. ضخامت آندومتر در صفحه ساژیتال اندازه گیری شد و فاصله بین رابط های هیپراکوژنیک بین آندومتر و میومتر تقریباً 1 سانتی متر زیر فوندوس رحم ثبت شد.

### 3-5-18- روش تعیین غلظت فاکتور التهابی CRP پلاسما

اندازه گیری غلظت فاکتور التهابی CRP با استفاده از کیت LDN ساخت کشور آلمان با حساسیت ng/mL 10 و REF: DM E-4600 انجام شده است. مکانیسم آن بر اساس تکنیک ساندویچ مستقیم می باشد که در آن دو مولکول آنتی بادی و hs-CRP انسانی به طور مستقیم واکنش می کنند. طبق بروشور موجود در کیت مراحل اجرای کار بدین صورت انجام گرفت:

در ابتدای کار 20 میکرولیتر از کنترل، استاندارد و نمونه‎های پلاسما انسانی به درون چاهک‎ها ریخته شد. سپس 200 میکرولیتر بافر به هر چاهک اضافه شد و به مدت 30 دقیقه در درجه حرارت اتاق انکوبه گردید. پلیت 3 بار با 300 میکرولیتر محلول شستشو، شست و شو داده شد. سپس 100 میکرولیتر از محلول کانژوگه به درون هر چاهک اضافه شد و بمدت 15 دقیقه در درجه حرارت اتاق انکوبه گردید. مجددا پلیت با 300 میکرولیتر محلول شستشو 3 بار شست و شو داده‎شد. پس از آن 100 میکرولیتر از محلول کروموژن به هر چاهک اضافه شده و بمدت 15 دقیقه در درجه حرارت اتاق انکوبه گردید. در طی این مرحله از تابش نور به پلیت جلوگیری شد. در نهایت 50 میکرولیتر از محلول متوقف کننده به هر چاهک اضافه گردیده و بلافاصله در طول موج 450 نانومتر خوانده شد.

## 3 -6- روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات جمع آوري شده توسط پرسشنامه ياد آمد غذا توسط نرم افزار N4 (Nutritionist 4) مورد تجزيه و تحليل قرارگرفت. پس از اخذ و تكميل تمامي داده هاي مربوط به متغيرهاي مورد پژوهش، آناليز اطلاعات توسط نرم افزار SPSS 24(SPSS Inc, Chicago, IL,USA) انجام شد.

آنالیز براساس Per protocol انجام شد. داده‎ها بصورت میانگین ± انحراف معیار و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی نشان داده شده‎اند. جهت مقایسه متغیرهای کیفی مخدوش کننده از آزمون کی دو Chi square)) استفاده شد.برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین 3 گروه از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) ، برای مقایسه میانگین بین ابتدا، ماه سوم و انتهای مطالعه داخل هر گروه از آزمون تحلیل واریانس با اندازه های مکرر (Repeated Measures) و برای مقایسه میانگین بین ابتدا و انتهای مطالعه داخل هر گروه از آزمون تی زوجی Paired-Samples t-test)) استفاده گردید. همچنین، جهت تعدیل اثرهای فاکتورهای مخدوش کننده‎ای که در ابتدای پژوهش یا در طول پژوهش بین سه گروه اختلاف معنی‎داری داشتند، از آزمون تحلیل کوواریانس (ANCOVA) استفاده گردید.

3-7- ملاحظات اخلاقی

این طرح در کمیته اخلاق در پژوهش انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (مورخ 22/2/1400) با کد اخلاق IR.SBMU.NNFTRI.REC.1400.019 تصویب گردید.

در ابتدای پژوهش در مورد هدف‎های پژوهش و چگونگی اجرای آن به داوطلبان واجد شرایط توضیح کامل داده شد و رضایت نامه کتبی (پیوست 1) در اختیار بیماران قرار گرفت. همچنین برای بیمارانی که قادر به خواندن و امضای فرم رضایت‎نامه نبودند، رضایتنامه در اختیار نماینده قانونی بیمار خوانده شد. در صورت نیاز به اطلاعات بیشتر، به سوال‎های بیمار و ولی قانونی‎اش پاسخ داده‎شد و پس از امضای بیمار یا ولی قانونی او، رضایت نامه توسط پژوهشگر نیز امضا گردید. به بیماران اطمینان داده‎شد هر زمان که تمایل داشته ‎باشند، می‎توانند از پژوهش خارج شوند و تمام اطلاعات آنها محرمانه خواهد ماند. همچنین بیماران در تمام دوره پژوهش تحت نظر متخصص زنان و پزشکهای خانواده مستقر در بیمارستان های مربوطه بودند و هر هفته از طریق تماس تلفنی در مورد مشکلات احتمالی و نحوه مقابله با آنها، با هر بیمار صحبت گردید.

لازم به ذکر است که در روزهای خونگیری (ابتدای مطالعه و انتهای مطالعه) به هر یک از بیماران، میان وعده داده شد و در صورت لزوم، هزینه رفت و برگشت بیماران به آزمایشگاه پرداخت می‎گردید. تمامی نتايج اندازه‎گيري تن‎سنجي،‌ ارزيابي تغذيه‎اي‌، فراسنج‎هاي بيوشيميايي برای بیماران رایگان بوده و درصورت تمایل، پس از اتمام طرح نتایج جهت اطلاع بیماران ارسال گردید.

# 

# فصل چهارم

**یافته های تحقیق**

# 4-یافته‎ها

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان در سال‎ 1400 انجام شد. این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی و برای مدت 6 ماه طراحی گردید.

یافته‎های مطالعه حاضر در چند بخش و به شرح ذیر بیان خواهند‎ شد:

1. یافته‎های مربوط به ویژگی‎های عمومی بیماران مورد مطالعه
2. یافته‎های مربوط به ارزیابی فعالیت بدنی، نمایه توده بدنی، استرس و وضعیت اقتصادی در بیماران مورد مطالعه
3. یافته‎های مربوط به ارزیابی مواد مغذی دریافتی در بیماران مورد مطالعه
4. یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران مورد مطالعه
5. یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، هورمون ضد مولرین (AMH)، Inhibin A و Inhibin B در بیماران مورد مطالعه
6. یافته‎های مربوط به حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران مورد مطالعه
7. یافته‎های مربوط به شاخص التهابی پروتئین واکنشگر C (CRP) در بیماران مورد مطالعه

## 4-1- یافته‎های مربوط به مشخصات عمومی بیماران مورد مطالعه

از 107 بیمار دارای شرایط ورود به پژوهش،19 بیمار به دلایل مختلف شامل ترس از حضور در مراکز خونگیری و عدم تمایل به همکاری، 2 نفر به دلیل مشکلات گوارشی و1 نفر به دلیل مشکلات قلبی از پژوهش خارج شدند. بنابراین مطالعه با 85 بیمار به پایان رسید که تعداد 30 بیمار در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی،28 بیمار در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی و 27 نفر در گروه دریافت کننده رژیم با پروتئین معمول قرار گرفتند (جدول 1-4).

با در نظر گرفتن حجم نمونه 85 و با اختلاف میانگین کل انتی مولرین براساس جدول 4-6 برای مقایسه سه گروه توان ازمون بیش تر از ۹۰ درصد محاسبه گردید. بنابراین مداخله تاثیری در سطوح انتی مولرین نداشته است و حجم نمونه برای بررسی این اختلاف کفایت می کرد.

میانگین سنی گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی3±38 سال،گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی 4±37و گروه دریافت کننده رژیم با پروتئین معمول 2±39سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشتند (282//**0***P*=).

در افراد شرکت کننده در این پژوهش به لحاظ علت بیماری با دلیل نامشخص، در اثر مصرف دارو، هورمونی و فیبروم تفاوت معنی داری مشاهده نگردید(679//**0***P*=).

به لحاظ مصرف سیگار بین سه گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد(342//**0***P*=).

در این‎پژوهش، از نظر مصرف مکمل های ویتامین C،E و مکمل اینوزیتول توسط افراد شرکت کننده تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه مشاهده نگردید. همچنین، از نظر دریافت داروهای خوراکی گیاهی شامل گیاه کوهش سیاه، گیاه 5 انگشت، رازک، گزنه،گل پامچال، تفاوت معنی‎داری بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (جدول2-4).

**جدول 4-1 اطلاعات مربوط به تعداد افراد شرکت کننده در مطالعه و ریزش نمونه ها به تفکیک گروه های مطالعه**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **گروه** | **گروه پرپروتئین حیوانی** | | **گروه پروتئین گیاهی** | | **گروه پرپروتئین معمول** | | **مجموع** | |
| **زمان** | **تعداد** | **درصد** | **تعداد** | **درصد** | **تعداد** | **درصد** | **تعداد** | **درصد** |
| **ابتدای مطالعه** | 35 | 100 | 35 | 100 | 37 | 100 | 107 | 100 |
| **انتهای مطالعه** | 30 | 71/85 | 28 | 80 | 27 | 97/72 | 85 | 44/79 |
| **ریزش** | 5 | 29/14 | 7 | 20 | 10 | 03/27 | 22 | 56/20 |

مشخصات عمومی بیماران به تفکیک گروه‎های مطالعه در جدول 2-4 ارائه شده است. همانطور که در جدول نشان داده شده‎است، بین سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‎داری از نظر میانگین سنی، علت بیماری، مصرف سیگار و مکمل ها و داروهای مصرفی وجود ندارد.

**جدول 4-2: مشخصات عمومی بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه های مورد مطالعهa**

| **متغیر** | **زمان بررسی** | **گروه های مورد مطالعه** | | | p-valuec |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | **پرپروتئین حیوانی(30n=)** | **پرپروتئین گیاهی(28n=)** | **پروتئین معمول(27n=)** |  |
| **سن(سال)** |  | 3±38 | 4±37 | 2±39 | 282/0 |
| **علت بیماری** | **نامشخص(درصد)** | (%7/66)20 | (%1/74)20 | (%6/53)15 | 679/0 |
| **افسردگی(درصد)** | (%3/23)7 | (%1/11)3 | (%4/21)6 |  |
| **هورمونی(درصد)** | (%3/23)7 | (%4/7)2 | (%3/14)4 |  |
| **مصرف دارو(درصد)** | (%3/3)1 | (%7/3)1 | (%7/10)3 |  |
| **مصرف سیگار** | **ندارد** | (%7/86)26 | (%2/85)23 | (%6/78)22 | 342/0 |
| **دارد** | (%3/13)4 | (%8/14)4 | (%4/21)6 |  |
| **مصرف ویتامین C (درصد)** | **ندارد** | (%7/46)14 | (%6/55)15 | (%7/35)10 | 339/0 |
| **دارد** | (%3/53)16 | (%4/44)12 | (%3/64)18 |  |
|  | **میانگین تغییرات** |  |  |  |  |
| **مصرف ویتامین E**  **(درصد)** | **ندارد** | (%3/43)13 | (%3/33)9 | (%0/25)7 | 450/0 |
| **دارد** | (%7/56)17 | (%7/66)18 | (%0/75)21 |  |
|  | **میانگین تغییرات** |  |  |  |  |
| **مصرف مکمل اینوزیتول(درصد)** | **ندارد** | (%3/63)19 | (%4/44)12 | (%4/46)13 | 567/0 |
| **دارد** | (%7/36)11 | (%6/55)15 | (%6/53)15 |  |
|  | **میانگین تغییرات** |  |  |  |  |
| **مصرف داروهای گیاهی(درصد)** | **ندارد** | (%0/50)15 | (%4/44)12 | (%7/35)10 | 987/0 |
| **دارد** | (%0/50)15 | (%6/55)15 | (%3/64)18 |  |
| **مصرف داروی گیاهی کوهش سیاه(درصد)** | **ندارد** | (%0/80)24 | (%1/74)20 | (%3/64)18 | 768/0 |
| **دارد** | (%0/20)6 | (%9/25)7 | (%7/35)10 |
| **مصرف داروی گیاهی 5 انگشت(درصد)** | **ندارد** | (%7/86)26 | (%9/88)24 | (%1/82)23 | 654/0 |
| **دارد** | (%3/13)4 | (%1/11)3 | (%9/17)5 |
| **مصرف داروی گیاهی گزنه(درصد)** | **ندارد** | (%0/90)27 | (%3/96)26 | (%1/82)23 | 435/0 |
| **دارد** | (%0/10)3 | (%7/3)1 | (%9/17)5 |
| **مصرف داروی گیاهی رازک(درصد)** | **ندارد** | (%0/70)21 | (%8/77)21 | (%7/85)24 | 675/0 |
| **دارد** | (%0/30)9 | (%2/22)6 | (%3/14)4 |
| **مصرف داروی گیاهی گل پامچال(درصد)** | **ندارد** | (%0/90)27 | (%3/96)26 | (%7/85)24 | 564/0 |
| **دارد** | (%10)3 | (%7/3)1 | (%3/14)4 |

**a**داده ها به صورت Mean ± SD یا فراوانی (درصد) نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون کروسکال والیس/کای-دو مقایسه شده اند.

## 4-2-یافته‎های مربوط به ارزیابی فعالیت بدنی، نمایه توده بدنی، استرس و وضعیت اقتصادی در بیماران مورد مطالعه

میانگین و انحراف معیار میزان فعالیت فیزیکی،در ابتدای مداخله، ماه سوم و انتهای مداخله در بین سه گروه، نمایه توده بدنی و استرس در بین سه گروه، قبل و بعد از مداخله و بررسی وضعیت اقتصادی سه گروه یک بار در ابتدای مطالعه در جدول 3-4 نشان داده شده است.

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میزان فعالیت فیزیکی در ابتدا و ماه سوم مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). ولی در انتهای مطالعه بین این سه گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 < *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میزان فعالیت فیزیکی در گروه پرپروتئین حیوانی تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). ولی در گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که نمایه توده بدنی در ابتدا و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که نمایه توده بدنی در گروه پرپروتئین حیوانی تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). ولی در گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که استرس در ابتدا و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که استرس در هر سه گروه پرپروتئین حیوانی، گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*).

نتایج آزمون کی دو نشان داد که وضعیت اقتصادی بین سه گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*).

**جدول 4-3: میانگین و انحراف معیار فعالیت بدنی، نمایه توده بدنی، استرس و وضعیت اقتصادی در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه‎های مورد مطالعهa**

| **متغیر** | **زمان بررسی** | **گروه های مورد مطالعه** | | | **p-valuec** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **پرپروتئین حیوانی** | **پرپروتئین گیاهی** | **پروتئین معمول** |
| **میزان فعالیت بدنی (MET-min/week )** | **ابتدای مطالعه** | ± 3/834 2/65 | 5/21 ± 1/775 | 7/56 ± 4/789 | 000/0 |
| **ماه سوم** | ± 2/812 9/57 | 9/17 ± 3/770 | 6/38 ± 7/762 | 000/0 |
| **انتهای مطالعه** | ± 7/777 6/36 | 2/1278 ± 5/1031 | 5/50 ± 4/786 | 336/0 |
| **P-valueb** | 000/0 | 304/0 | 093/0 |  |
| **نمایه توده بدن (Kg/m2)** | **ابتدای مطالعه** | 4/5±3/28 | 6/5±6/27 | 3/4±3/27 | 742/0 |
| **انتهای مطالعه** | 2/5±2/28 | 3/4±1/26 | 5/3±0/26 | 119/0 |
| **P-valued** | 444/0 | 019/0 | 004/0 |  |
| **استرس** | **ابتدای مطالعه** | 1/1±8/1 | 1/1±9/1 | 7/0±7/1 | 628/0 |
| **انتهای مطالعه** | 9/0±5/1 | 0/1±6/1 | 6/0±4/1 | 687/0 |
| **p-valued** | 007/0 | 000/0 | 044/0 |  |
| **وضعیت اقتصادی** | **زیر 3 میلیون** | (%3/3)1 | (%22/2)6 | (%7/10)3 | 029/0 |
| **بین3 تا 6 میلیون** | (%0/50)15 | (%8/14)4 | (%6/28)8 |
| **بالای 6 میلیون** | (%7/46)14 | (%0/63)17 | (%7/60)17 |

داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b از آنالیز واریانس اندازه مکرر استفاده و نتایج تست مقایسه درون و برون گروهی را نشان می دهد.

c داده ها با استفاده از آزمون های تحلیل واریانس/کای-دو مقایسه شده اند.

d داده ها با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شده اند.

MET: Metabolic Equivalent

## 4-3-یافته‎های مربوط به ارزیابی مواد مغذی دریافتی در بیماران مورد مطالعه

در ارتباط با ارزیابی مواد مغذی دریافتی، همانطور که در جدول 4-4 نشان داده شده است، نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین دریافت انرژی در ابتدا، ماه سوم و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین دریافت انرژی در هر سه گروه پرپروتئین حیوانی، گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین کربوهیدرات در ابتدای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). ولی در ماه سوم و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین کربوهیدرات در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین پروتئین فقط در ابتدای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین پروتئین فقط در گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین چربی در ابتدا، ماه سوم و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین چربی در دو گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین زینک، کلسیم و ویتامین A و ویتامین E در ابتدا، ماه سوم و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). ولی ویتامین C فقط در ابتدا و ماه سوم مطالعه بین سه گروه اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین کلسیم، ویتامین A و ویتامین E در هر سه گروه پرپروتئین حیوانی، گروه پرپروتئین گیاهی و گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل واریانس با اندازه های مکرر برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین زینک در گروه پرپروتئین حیوانی وگروه پرپروتئین گیاهی و میانگین ویتامین C فقط در گروه پرپروتئین گیاهی تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*).

**جدول4-4: میانگین و انحراف معیار برخی از مواد مغذی دریافتی روزانه در بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه های مطالعهa**

|  | **زمان بررسی** | **گروه های مورد مطالعه** | | | **Pc** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **پرپروتئین حیوانی** | **پرپروتئین گیاهی** | **پروتئین معمول** |  |
| **انرژی (kcal/d)** | **ابتدای مداخله** | 3/351 1/1747 | 2/317 1/1681 | 5/280 3/1687 | 686/0 |
| **ماه سوم** | 9/303 1/1708 | 6/316 7/1639 | 7/304 7/1659 | 689/0 |
| **انتهای مداخله** | 2/292 9/1730 | 2/270 8/1674 | 1/275 7/1658 | 587/0 |
| **Pb** | 298/0 | 441/0 | 589/0 |  |
| **کربوهیدرات (g/d)** | **ابتدای مداخله** | 0/50 8/248 | 1/42 7/222 | 6/39 7/235 | 092/0 |
| **ماه سوم** | 9/34 3/196 | 3/36 4/188 | 4/42 6/223 | 002/0 |
| **انتهای مداخله** | 3/34 7/195 | 9/36 2/185 | 1/42 7/238 | 000/0 |
| **Pb** | 000/0 | 000/0 | 003/0 |  |
| **پروتئین (g/d)** | **ابتدای مداخله** | 1/12 2/61 | 1/11 9/58 | 0/9 9/54 | 090/0 |
| **ماه سوم** | 3/17 4/98 | 2/18 1/94 | 7/9 9/52 | 000/0 |
| **انتهای مداخله** | 1/18 5/104 | 2/16 1/100 | 1/11 8/54 | 000/0 |
| **Pb** | 000/0 | 000/0 | 277/0 |  |
| **چربی (g/d)** | **ابتدای مداخله** | 3/9 5/46 | 4/9 4/50 | 0/8 8/48 | 255/0 |
| **ماه سوم** | 5/9 1/50 | 4/9 3/47 | 6/9 9/52 | 096/0 |
| **انتهای مداخله** | 9/11 7/48 | 5/7 3/45 | 0/8 7/47 | 382/0 |
| **Pb** | 096/0 | 000/0 | 000/0 |  |
| **زینک (mg/d)** | **ابتدای مداخله** | 7/0 4/5 | 32/0 9/4 | 54/0 2/5 | 006/0 |
| **ماه سوم** | 3/1 8/6 | 58/0 6/5 | 49/0 2/5 | 000/0 |
| **انتهای مداخله** | 2/1 2/7 | 56/0 3/6 | 52/0 3/5 | 000/0 |
| **Pb** | 000/0 | 000/0 | 132/0 |  |
| **کلسیم(mg/d)** | **ابتدای مداخله** | 3/92 3/784 | 3/72 3/546 | 4/42  *8/511* | 000/0 |
| **ماه سوم** | 5/99 1/833 | 4/30 0/556 | 1/40 4/527 | 000/0 |
| **انتهای مداخله** | 5/98 7/841 | 7/30 6/582 | 3/40 7/537 | 000/0 |
| **Pb** | 015/0 | 041/0 | 000/0 |  |
| **ویتامینA (µg/d)** | **ابتدای مداخله** | 4/75 6/518 | 5/30 1/612 | 4/24 1/607 | 000/0 |
| **ماه سوم** | 7/75 0/520 | 0/13 3/640 | 4/8 5/612 | 000/0 |
| **انتهای مداخله** | 2/75 3/523 | 5/14 4/653 | 7/8 3/623 | 000/0 |
| **Pb** | 000/0 | 000/0 | 001/0 |  |
| **ویتامینC(mg/d)** | **ابتدای مداخله** | 25/0 69/1 | 14/0 84/1 | 04/0 70/1 | 002/0 |
| **ماه سوم** | 20/0 62/1 | 18/0 74/1 | 02/0 71/1 | 028/0 |
| **انتهای مداخله** | 15/0  *68/1* | *07/0*  70/1 | 03/0 72/1 | 373/0 |
| **Pb** | 447/0 | 007/0 | 233/0 |  |
| **ویتامینE(mg/d)** | **ابتدای مداخله** | 05/0 46/0 | 04/0 54/0 | 04/0 45/0 | 000/0 |
| **ماه سوم** | 04/0 47/0 | 04/0 55/0 | 05/0 47/0 | 000/0 |
| **انتهای مداخله** | 05/0 48/0 | 05/0 58/0 | 05/0 49/0 | 000/0 |
| **Pb** | 000/0 | 000/0 | 000/0 |  |

**a** داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس با اندازه های مکرر مقایسه شده اند.

c داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس مقایسه شده اند.

## 4-4-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران مورد مطالعه

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین پروژسترون در ابتدا و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). ولی میانگین تغییراتشان بین سه گروه اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین پروژسترون در گروه پرپروتئین گیاهی تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین پروژسترون در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*). به طوری که نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد میانگین پروژسترون بین گروه پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین استرون در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین استرون در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین استرون در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین استرادیول در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین استرادیول فقط در گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین استرادیول در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*).

**جدول4-5: میانگین و انحراف معیار پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران شرکت کننده در مطالعه**

**به تفکیک گروه‎هاa**

| **متغیر** | **گروه پرپروتئین حیوانی(n=30)** | **گروه پرپروتئین گیاهی(n=28)** | **گروه پروتئین معمول(n=27)** | **P-valueb** | **(1و2) P** | **(2و3)P** | **(1و3)P** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **پروژسترون ng/dL**  **ابتدای مطالعه** | 0/7±7/9 | 5/5±5/7 | 2/5±6/8 | 389/0 |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 7/5±4/10 | 9/4±2/9 | 9/4±2/8 | 290/0 |
| **میانگین تغییرات** | 5/2±72/.0 | 3/3±75/1 | 76/2±35/0- | 022/0 |
| **P-valuec** | 128/0 | 006/0 | 507/0 |  |
| **P-valued** | 017/0 | | |  | 000/1 | 018/0 | 127/0 |
| **استرون ng/dL**  **ابتدای مطالعه** | 3/77±2/102 | 5/104±1/77 | 4/43±1/74 | 331/0 |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 7/69±3/101 | 9/89±6/83 | 8/39±4/79 | 441/0 |
| **میانگین تغییرات** | 95/17±9/0- | 53/25±41/6 | 55/13±21/5 | 316/0 |
| **P-valuec** | 786/0 | 204/0 | 052/0 |  |
| **P-valued** | 687/0 | | |  | 000/1 | 000/1 | 000/1 |
| **استرادیول ng/dL**  **ابتدای مطالعه** | 4/108±9/121 | 6/92±3/86 | 5/27±0/31 | 000/0 |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 5/106±0/130 | 2/90±4/84 | 7/29±2/46 | 001/0 |
| **میانگین تغییرات** | 47/29±7/8 | 42/7±85/1- | 38/24±25/15 | 024/0 |
| **P-valuec** | 145/0 | 206/0 | 003/0 |  |
| **P-valued** | 051/0 | | |  | 163/0 | 081/0 | 000/1 |

**a** داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس مقایسه شده اند.

c داده ها با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شده اند.

d داده ها با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس، تعدیل شده برای استرس و وضعیت اقتصادی و ویتامین های A و مقدار اولیه هر متغیر مقایسه شدند.

## 4-5-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، هورمون ضد مولرین (AMH)، Inhibin A و Inhibin B در بیماران مورد مطالعه

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین هورمون های لوتئین در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین هورمون های لوتئین در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین هورمون های لوتئین در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین هورمون محرک فولیکول در ابتدا و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*). ولی میانگین تغییراتشان بین سه گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین هورمون محرک فولیکول در دو گروه پرپروتئین حیوانی و گیاهی تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین هورمون محرک فولیکول در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین هورمون ضد مولرین در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین هورمون ضد مولرین در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین هورمون ضد مولرین در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین Inhibin A در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین Inhibin A در دو گروه پرپروتئین حیوانی و گیاهی تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین Inhibin A در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*). به طوری که نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد میانگین Inhibin A بین گروه پرپروتئین گیاهی با پروتئین معمول و همچنین بین گروه پرپروتئین حیوانی با پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت(05/0 < *P*). ولی بین گروه پرپروتئین حیوانی با پرپروتئین گیاهی اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین Inhibin B در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین Inhibin B در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین Inhibin B در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

**جدول4-6: میانگین و انحراف معیارLH ,FSH, ,AMH Inhibin A و Inhibin در بیماران شرکت کننده در مطالعه به**

**تفکیک گروه‎هاa**

| **متغیر** | **گروه پرپروتئین حیوانی(n=30)** | **گروه پرپروتئین گیاهی(n=28)** | **گروه پروتئین معمول(n=27)** | **P-valuec** | **(1و2) P** | **(2و3)P** | **(1و3)P** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **LH**  **IU/L**  **ابتدای مطالعه** | 0/10±0/15 | 2/13±9/18 | 3/5±5/14 | **207/0** |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 5/8±3/14 | 5/10±9/16 | 0/5±1/14 | **373/0** |
| **میانگین تغییرات** | 53/3±76/0- | 45/5±00/2- | 2/1±4/0- | **266/0** |
| **P-valueb** | 248/0 | 068/0 | 089/0 |  |
| **P-valued** | 775/0 | | |  | **000/1** | **000/1** | **000/1** |
| **FSH**  **IU/L**  **ابتدای مطالعه** | 7/26±2/86 | 2/47±1/71 | 6/45±7/51 | **007/0** |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 0/28±1/82 | 7/41±1/64 | 8/40±8/47 | **003/0** |
| **میانگین تغییرات** | 62/10±07/4- | 45/16±98/6- | 72/11±85/3- | **613/0** |
| **P-valueb** | 045/0 | 036/0 | 093/0 |  |
| **P-valued** | **261/0** | | | | **392/0** | **000/1** | **588/0** |
| **AMH**  **ng/dL**  **ابتدای مطالعه** | 2/1±4/2 | 8/0±8/2 | 2/1±5/2 | **499/0** |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 1/1±8/2 | 8/0±9/2 | 3/1±2/3 | **343/0** |
| **میانگین تغییرات** | 67/0±35/0 | 35/0±17/0 | 64/1±68/0 | **183/0** |
| **P-valueb** | 008/0 | 019/0 | 037/0 |  |
| **P-valued** | 195/0 | | |  | **000/1** | **340/0** | **369/0** |
| **Inhibin A**  **Pg/mL**  **ابتدای مطالعه** | 1/38±7/47 | 6/16±2/15 | 2/72±0/40 | **035/0** |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 3/77±2/102 | 6/92±3/86 | 5/27±0/31 | **001/0** |
| **میانگین تغییرات** | 38/76±54/52 | 77/95±13/71 | 43/84±01/9- | **002/0** |
| **P-valueb** | 001/0 | 001/0 | 577/0 |  |
| **P-valued** | 001/0 | | |  | **000/1** | **018/0** | **001/0** |
| **Inhibin B**  **Pg/mL**  **ابتدای مطالعه** | 9/85±9/71 | 7/104±9/84 | 6/89±5/101 | **486/0** |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 7/81±4/73 | 9/86±1/90 | 3/87±9/101 | 443/0 |
| **میانگین تغییرات** | 28/17±52/1 | 34/37±18/5 | 46/11±44/0 | 751/0 |
| **P-valueb** | 633/0 | 477/0 | 841/0 |  |
| **P-valued** | 671/0 | | |  | **000/1** | **000/1** | **000/1** |

**a** داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شده اند.

c داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس مقایسه شده اند.

d داده ها با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس، تعدیل شده برای استرس و وضعیت اقتصادی و ویتامین های A وc و مقدار اولیه هر متغیر مقایسه شدند.

## 4-6-یافته‎های مربوط به حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران مورد مطالعه

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگینضخامت اندومتر در ابتدا و انتهای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین ضخامت اندومتر در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین ضخامت اندومتر در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین حجم تخمدان در ابتدای مطالعه و میانگین تغییراتشان بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین حجم تخمدان در هر سه گروه تغییر معنی‎داری نشان نداد (05/0 > *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین حجم تخمدان در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

نتایج آزمون کی دو نشان داد که در ابتدا و انتهای مطالعه، تعداد فولیکول بین سه گروه پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*).

**جدول4-7: میانگین و انحراف معیار حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران شرکت کننده درمطالعه به تفکیک گروه‎هاa**

| **متغیر** | | **گروه پرپروتئین حیوانی**  **(n=30)** | **گروه پرپروتئین گیاهی**  **(n=28)** | **گروه پروتئین معمول**  **(n=27)** | **P-valuec** | | **(1و2) P** | **(2و3)P** | **(1و3)P** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ضخامت اندومتر(میلی متر (mm)**  **ابتدای مطالعه** | | 61/1±45/6 | 29/1±69/6 | 89/1±78/6 | **723/0** | |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | | 51/1±82/6 | 43/1±89/6 | 42/1±86/6 | **983/0** | |
| **میانگین تغییرات** | | 19/1 ± 37/0 | 36/1 ± 2/0 | 79/1 ± 08/0 | **759/0** | |
| **P-valueb** | | 100/0 | 454/0 | 802/0 |  | |
| **P-valued** | | 937/0 | | |  | | **000/1** | **000/1** | **000/1** |
| **حجم تخمدان(cm3)**  **ابتدای مطالعه** | | 56/0±68/2 | 75/0±39/2 | 73/0±30/2 | **091/0** | |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | | 61/0±71/2 | 72/0±38/2 | 5/0±33/2 | **042/0** | |
| **میانگین تغییرات** | | 47/0 ± 03/0 | 27/0 ± 01/0- | 62/0 ± 03/0 | **926/0** | |
| **P-valueb** | | 701/0 | 837/0 | 788/0 |  | |
| **P-valued** | | 390/0 | | |  | | **651/0** | **000/1** | **776/0** |
| **تعداد فولیکول** | | %3/3(1) | %0/0(0) | %0/0(0) | **396/0** |  | | | |
| **ابتدای مطالعه** | **دارد** |
| **ندارد** | %7/96(29) | %100(27) | %100(28) |
| **انتهای مطالعه** | **دارد** | %7/26(8) | %1/11(3) | %1/7(2) | **091/0** |
| **ندارد** | %3/73(22) | %9/88(24) | %9/92(26) |

a داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شده اند

c داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس/ کی دو مقایسه شده اند.

d داده ها با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس، تعدیل شده برای استرس و وضعیت اقتصادی و ویتامین های A وc و مقدار اولیه هر متغیر مقایسه شدند.

## 4-7-یافته‎های مربوط به شاخص التهابی پروتئین واکنشگر C (CRP) در بیماران مورد مطالعه

نتایج تحلیل واریانس نشان داد که میانگین CRP در ابتدا و انتهای مطالعه بین گروه پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول اختلاف معنی‎داری داشت (05/0 < *P*). ولی میانگین تغییراتشان بین سه گروه اختلاف معنی‎داری نداشت (05/0 > *P*). نتایج آزمون تی زوجی برای مقایسه تغییرات درون گروهی نشان داد که میانگین CRP فقط در گروه پروتئین معمول تغییر معنی‎داری نشان داد (05/0 < *P*). نتایج تحلیل کواریانس نشان داد که میانگین CRP در ابتدا و انتهای مطالعه بین 3 گروه اختلاف معنی‎داری نداشت(05/0 > *P*).

**جدول4-8: میانگین و انحراف معیار شاخص التهابی پروتئین واکنشگرC (CRP) در بیماران شرکت کننده درمطالعه به تفکیک گروه‎هاa**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **متغیر** | **گروه پرپروتئین حیوانی(n=30)** | **گروه پرپروتئین گیاهی(n=28)** | **گروه پروتئین معمول(n=27)** | **P-valuec** | **(1و2) P** | **(2و3)P** | **(1و3)P** |
| **CRP**  **ابتدای مطالعه** | 3/2±0/5 | 9/2±2/3 | 0/5±0/8 | 000/0 |  |  |  |
| **انتهای مطالعه** | 0/2±5/4 | 6/2±9/2 | 0/5±0/7 | 000/0 |
| **میانگین تغییرات** | 61/1±58/0- | 17/1±30/0- | 13/2±01/1- | 291/0 |
| **P-valueb** | 059/0 | 188/0 | 018/0 |  |
| **P-valued** | 000/1 | | |  | **000/1** | **000/1** | **000/1** |

a داده ها به صورت Mean ± SD نمایش داده شده اند.

b داده ها با استفاده از آزمون تی زوجی مقایسه شده اند

c داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس مقایسه شده اند.

d داده ها با استفاده از آزمون تحلیل کواریانس، تعدیل شده برای استرس و وضعیت اقتصادی و ویتامین های A وc و مقدار اولیه هر متغیر مقایسه شدند.

# فصل پنجم:

**نتیجه گیری، بحث،پیشنهادات، محدودیت ها**

با توجه به جستجو‎های صورت گرفته، پژوهش حاضر اولین کارآزمایی بالینی است که به بررسی اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان پرداخته ‎است.

یافته‎های این مطالعه نشان داد دریافت رژیم پرپروتئی حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول در افراد در معرض یائسگی زودرس، اثرات معناداری بر استروژن، استرادیول، هورمون لوتئین، هورمون محرک فولیکول، هومون ضدمولرین، پروتئین واکنشگرC و اینهیبینB ندارد در حالیکه باعث بهبود سطح پروژسترون در گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین گیاهی و بهبود سطح اینهیبین A در گروه مصرف کننده رژیم پرپروتئین گیاهی و حیوانی در افراد در معرض خطر یائسگی زودرس می گردد.

در این فصل، یافته‎های مطالعه به ترتیب مورد بحث و بررسی قرار خواهند گرفت. لازم به ذکر است که مطالعه ای که به بررسی اثر مصرف رژیم های پروتئینی در افراد در معرض خطر یائسگی زودرس پرداخته باشد انجام نشده، به همین دلیل یافته‎های این پژوهش با پژوهش‎هایی که به بررسی اثر رژیم پروتئینی بر سایر بیماریها پرداخته اند، مقایسه و تجزیه و تحلیل خواهند شد.

# 5-1-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های پروژسترون، استرون و استرادیول در بیماران مورد مطالعه

## 5-1-1- یافته‎های مربوط به بررسی هورمون پروژسترون

پژوهش حاضر نشان داد مصرف رژیم پرپروتئین گیاهی پس از شش ماه توانست تغییر معنی داری در **غلظت پلاسمایی پروژسترون** در افراد در معرض خطر یائسگی زودرس ایجاد کند. بنابراین، **فرضیه شماره یک پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در غلظت پلاسمایی هورمون پروژسترون پذیرفته می‎شود.**

در مطالعه Gupta سطح پروژسترون پلاسما در میمون هایی که با رژیم پروتئینی تغذیه شدند، مورد بررسی قرار گرفت. میمون ها در ابتدا در دو گروه دریافت کننده رژیم% 20 و %10 پروتئین قرار گرفتند. طول چرخه قاعدگی نرمال بود. غلظت پلاسمایی پروژسترون کاهش یافت اما این کاهش در غلظت پلاسمایی گروه دریافت کننده رژیم %10 پروتئین نسبت به گروه دریافت کننده رژیم %20 پروتئین بیشتر بود، پس از آن هر دو گروه تحت رژیم بدون پروتئین به مدت 6 ماه قرار گرفتند. طول چرخه کاهش یافت اما این کاهش در گروه کنترل بیشتر بود. سطح پروژسترون در گروه کنترل بیشتر کاهش نشان داد. در اواسط این فاز در هر دو گروه آمنورگی اتفاق افتاد. وسپس هر دو گروه میمون ها تحت رژیم %20 پروتئین به مدت 6 ماه قرار گرفتند. پس از گذشت 3 ماه ، چرخه قاعدگی در هر دو گروه برگشت و سطح پروژسترون در هر دو گروه بهبود یافت. یافته های این مطالعه نشان داد که در کمبود پروتئین اختلال در عملکرد تخمدان و چرخه های آن ایجاد می شود و با بازگشت دریافت آن این اختلالات رفع می شود(33)

یافته های مطالعه حاضر همسو با نتایج مطالعه Keewan Kim و همکاران بود که اثرات دریافت رژیم پروتئین های گیاهی را بر عملکرد تخمدانی در زنان سالم 18-44 ساله در دوران پیش از یائسگی در یک مطالعه همگروهی بررسی کردند، از یادامد 24 ساعته غذا استفاده کردند. به این نتیجه رسیدند که به طور خاص، کمترین سهک دریافت پروتئین گیاهی با کاهش پروژسترون فاز لوتئال در مقایسه با سهک میانی همراه است(34). یافته های مطالعه حاضر ناهمسو با مطالعه Mumford و همکاران بود که اثر دریافت پروتئین را بر عملکرد تخمدان در زنان سالم پیش از یائسگی در یک مطالعه همگروهی بررسی کردند. درصد انرژی از پروتئین کل، پروتئین حیوانی و پروتئین گیاهی با یادآمد 24 ساعته تا چهار بار در هر چرخه ارزیابی شد.ارتباطی به لحاظ دریافت پروتئین و پروژسترون دیده نشد(35).

چرخه قاعدگی نه تنها با افزایش شدید میزان متابولیسم پایه و استراحت بین فاز فولیکولی و لوتئال همراه هست بلکه با افزایش اکسیداسیون اسیدهای آمینه (36) و دفع نیتروژن (37) نیز مشخص می شود که نشان دهنده افزایش در گردش پروتئین در فاز لوتئال می باشد. در این زمینه، آمینو اسیدهایی که نقش عملکردی در آمادگی برای بارداری موفق دارند، از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند. در حالی که این اسیدهای آمینه ممکن است در فاز لوتئال ضروری باشند، استفاده قابل توجه از آنها می تواند در دسترس بودنشان را کاهش دهد. تا کنون، تنها مطالعات در مقیاس کوچک، غلظت های کمتر آرژنین، سیترولین و اورنیتین پلاسما را در فاز لوتئال در مقایسه با فاز فولیکولی گزارش کرده اند(38, 39)، در حالی که فرض شده است که این تغییرات به دلیل تغییرات در سطوح پروژسترون است که افزایش شدید در فاز لوتئال را نشان می دهد(40)، البته شواهد مستقیمی مبنی بر اینکه این تغییرات در پاسخ به افزایش غلظت پروژسترون در فاز لوتئال رخ می دهد، وجود ندارد. (41) . از طرفی برای تولید تخمک سطح پروژسترون در فاز لوتئال باید افزایش یابد. بر طبق مطالعات قبلی افزایش سطح پروژسترون با تمام پروتئین در گردش در بدن و به خصوص اسید آمینه آرژنین مرتبط است. (41) پروژسترون از آرژنین برای سنتز آرژیناز و اکسید نیتریک به منظور افزایش خونرسانی به تخمدان ها استفاده می کند(41). پروتئین های گیاهی غنی از اسیدهای آمینه غیر ضروری مانند آرژنین هستند(42) که میتوانند آرژنین مورد نیاز برای افزایش سطح پروژسترون را فراهم کنند.

مطالعاتی که تا به امروز در مورد دریافت پروتئین در رژیم غذایی و نقش بالقوه آن بر تغییرات هورمون های تولیدمثلی انجام شده است، در درجه اول بر مقایسه بین رژیم های غذایی گیاهی و غیر گیاهخواری متمرکز بوده و نتایج متناقضی را به همراه داشته است(43, 44). به طور خاص، یک مطالعه نسبت بالاتری از چرخه های تخمک گذاری و غلظت سرمی پایین تر پروژسترون را در زنانی که گیاهخوار بودند در مقایسه با رژیم های غیر گیاهخواری مشاهده کردند(43)، در حالی که مطالعه دیگری چرخه های تخمک گذاری کمتری را در بین گیاهخواران نشان داد(44) . نتایج ما همچنین با یافته‌های مطالعه سلامت پرستاران مطابقت دارد، که به موجب آن زنان در بالاترین پنجک دریافت پروتئین گیاهی به طور میانگین (متوسط، 6.5٪ کالری) در مقایسه با زنان در پایین ترین پنجک، به طور قابل توجهی( 16٪ )کمتر در معرض خطر یائسگی زودرس قرار داشتند(21).

### 5-1-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون استرون و استرادیول

پژوهش حاضر نشان داد مصرف رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه نتوانست تغییر معنی داری در غلظت پلاسمایی استرون و استرادیول در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد کند. اگرچه کاهش معنا‎دار غلظت پلاسمایی استرادیول در گروه پروتئین معمول، در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد اما تفاوت مشاهده شده پس از تعدیل اثر سطح پایه سطح استرادیول به عنوان عامل مخدوشگر احتمالی معنادار باقی نماند. بنابراین، فرضیه شماره دو پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در میزان استرون و استرادیول در گروه های دریافت کننده‎ رژیم های پروتئینی پذیرفته نمی‎شود.

یافته های مطالعه حاضر همسو با مطالعه Mumford و همکاران بود که اثر دریافت پروتئین را بر عملکرد تخمدان در زنان سالم قبل از یائسگی در یک مطالعه همگروهی بررسی کردند. درصد انرژی از پروتئین کل، پروتئین حیوانی و پروتئین گیاهی با یادآوری 24 ساعته تا چهار بار در هر چرخه ارزیابی شد.ارتباطی به لحاظ دریافت پروتئین و استرادیول دیده نشد(35). مطالعه Baird و همکاران با یافته های ما همسو بود. در این مطالعه افراد در دو گروه دریافت کننده رژیم پروتئین گیاهی (سویا) و گروه کنترل قرار گرفتند. افراد گروه مداخله یک سوم کالری روزانه خود را از سویا و محصولات آن دریافت می کردند. در گروه مداخله پس از 4 هفته هیچ تغییرمعنی داری در سطح استروژن هایش در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نشد (45). مطالعه Pino و همکاران با پژوهش حاضر همسو بود. در این مطالعه مصرف 30 گرم شیر سویا در روز به مدت 10 هفته در زنان یائسه نتوانست سطح استرادیول و استرون را به صورت معناداری افزایش دهد(46). در مطالعه مقطعی Duccan وهمکاران که به بررسی اثر ایزوفلاوون های سویا در زنان پیش از یائسگی پرداختند نا همسو با پژوهش حاضر بود. در این مطالعه ایزوفلاوون ها در غالب پودر پروتئینی سویا مصرف می شدند. زنان در سه گروه کنترل(دریافت کننده 10 میلی گرم ایزوفلاوون در روز بر اساس وزن بدن)، گروه دریافت کننده ایزوفلاوون کم(64 میلیگرم در روز بر اساس وزن بدن) و گروه دریافت کننده ایزوفلاوون زیاد(128 میلی گرم در روز بر اساس وزن بدن)قرارگرفتند. زنان از پودر پروتئین در طول سه دوره چرخه قاعدگی به علاوه 9 روز استفاده می کردند. سطح استرون در گروه دریافت کننده ایزوفلاوون زیاد، کاهش معنی داری را نشان داد اما تغییر معنی داری در استرادیول مشاهده نشد(47).

یافته های مطالعه wu و همکاران نا همسو با پژوهش حاضر بود. در این مطالعه مقطعی که بر روی 144 زن یائسه سالم انجام شده بود، روابط بین سطوح پلاسمایی استرون (E1)، استرادیول (E2) و دریافت رژیم غذایی سویا و سایر گروه‌های غذایی مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های مربوط به رژیم غذایی با استفاده از یک پرسشنامه به دست آمد. در شركت كنندگان تعداد کمی از عوامل رژیم غذایی به عنوان عوامل تعیین کننده سطح استروژن پلاسما در این جمعیت ظاهر شد اما یک استثنا سویا بود که به طور قابل توجهی با سطح استرون پلاسما مرتبط بود. به طور خاص، سطح استرون در میان افرادی که بالاترین چارک پروتئین مصرفی را دریافت کرده بودند در مقایسه با افرادی که در سه ربع پایین دریافت بودند، 15 درصد کمتر بود. سطوح استرون در بین افراد در سه ربع پایین دریافت پروتئین سویا تفاوتی نداشت. مصرف بالای حبوبات با کاهش قابل توجه سطح استرون دراین جمعیت همراه بود(48). یافته های مطالعه Han و همکاران با پژوهش حاضر ناهمسو بود. دراین کارازمایی بالینی مصرف روزانه 100 گرم از ایزوفلاوون های سویا توانست سطح هورمون استرادیول را در مقایسه با گروه کنترل دریافت کننده پلاسبو در زنان یائسه 55-45 سال پس از 4 ماه مداخله به طور معنی دار افزایش دهد(49).

در چرخه تخمدانی هورمون لوتئین باعث تحریک تولید آندروژن ها از کلسترول می شوند و آندروژن ها را تولید می کنند. آندوژن ها تحت تاثیز آنزیم آروماتاز به هورمون استرون تبدیل شوند و استرون نیز تحت تاثیر آنزیم ردوکتاز تبدیل به استرادیول می شود. استرادیول از نظر بیولوژیکی فعال ترین استروژن است و استرون حدود 25٪ از فعالیت استروژنی استرادیول را دارد و استروژن غالب در زنان یائسه است(50). بنابراین، اندازه گیری هر دو استروژن برای ارائه یک ارزیابی کامل تر از اثرات هورمونی پروتئین ها در زنان در معرض یائسگی زودرس ترجیح داده می شود. یافته های مطالعات قبلی در مورد کاهش سطح استرون در ارتباط با مصرف پروتئین ممکن است نشان دهنده کاهش تولید و/یا افزایش حذف استرون باشد. داده‌های حمایتی از مطالعات آزمایشگاهی وجود دارد که در آنها غلظت‌های فیزیولوژیکی جنیستئین اثرات مهاری بر 17 هیدروستروئید اکسیدوردوکتاز نوع 1، آنزیمی که در تبدیل استرون به استرادیول در بافت‌های چربی و سایر بافت‌ها ضروری است، نشان داد(51). کاهش سطح استرون همچنین ممکن است منعکس کننده مهار آنزیمی باشد که مسئول تبدیل آندروستندیون به استرون در بافت های محیطی است. مطالعات آزمایشگاهی اثر مهاری ایزوفلاون ها را بر روی آنزیم آروماتاز ​​نشان داده اند(52). در مطالعه موشها که به بررسی اثر سه نوع پروتئین وی، کازئین و سویا به طور جداگانه در موش ها پرداختند، رژیم غذایی حاوی سویا توانست غلظت استرادیول را هم در موش‌های دست نخورده و هم در موش‌های تخمدان‌برداری شده تعدیل کند، وضعیتی که در زنان ممکن است یک مزیت سلامتی ایجاد کند(53). در فاز فولیکولار تخمک تشکیل می شود و وارد فاز لوتئال شود، برای اماده سازی رحم برای دریافت تخمک، سطح استرون و استرادیول در کنار پروژسترون ترشح شده از جسم زرد در فاز لوتئال باید افزایش یابد. در پژووهش حاضر بر طبق یافته های مطالعه در قسمت تعداد فولیکول آنتروم از آنجا که تعداد این فولیکول ها در گروه های پروتئینی مورد مطالعه تغییر معنی داری نداشت بنابر این تخمکی آزاد نشده که وارد فاز لوتئال شود،در نتیجه سطح این دو هورمون در افراد مورد مطالعه در پژوهش حاضر تغییر معنی داری نداشته است و این یافته ها حاکی از عدم تخمک گزاری در افراد مورد مطالعه می باشد.

(54).

## 5-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، هورمون ضد مولرین (AMH)، Inhibin A و Inhibin B در بیماران مورد مطالعه

### -2-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون های Inhibin A و Inhibin B

پژوهش حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی پس از شش ماه تغییر معنی داری در **غلظت پلاسمایی هورمون اینهیبین A** در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد کرد. **بنابراین، فرضیه شماره شش پژوهش مبنی بر مشاهده اختلاف معنی دار در غلظت پلاسمایی اینهیبین A بین سه گروه در ابتدا و انتهای مداخله در هر گروه قبل و بعد از مداخله پذیرفته می شود.**

همچنین پژوهش حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه تغییر معنی داری در غلظت پلاسمایی هورمون اینهیبین B در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد نکرد. بنابراین، فرضیه شماره هفت پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در غلظت پلاسمایی هورمون اینهیبین B پذیرفته نمی‎شود.

بر طبق جستجوی ما، این اولین مطالعه ای هست که به بررسی اثر رژیم های پروتئینی حیوانی و گیاهی بر سطح اینهیبین A و B می پردازد و تا کنون اثر رژیم های پروتئینی حیوانی و گیاهی بر سطح اینهیبین ها در یائسگی زودرس و سایر بیماری های مرتبط با تخمدان و سرطان انجام نشده است، از این رو به تنها مطالعه حیوانی که اثر پروتئین را بر سطح اینهیبین بررسی می کند پرداخته شد.

در مطالعهAbey وهمکاران که به بررسی اثر کمبود پروتئین های غذایی در موش ها پرداختند با پژوهش حاضر همسو بود. موش ها در 3 کروه از دریافت های غذایی پروتئین%5،%10،%21 قرار گرفتند و گروه کنترل که غذای موش استفاده میکردند. RNA از تخمدان جدا سازی شد. بیان ژن های اینهیبین A در موش های دریافت کننده رژیم غذایی با پروتئین %5درصد به شدت کاهش یافت و سطح هورمون محرک فولیکول افزایش یافت(55).

اینهیبین A وB از نشانگرهای اصلی ذخیره تخمدان هستند و می توانند در تشخیص ناباروری زنانه مرتبط با عوامل تخمدانی استفاده شوند. عدم تعادل سیستم اکسیداسیون/ضد اکسیداسیون می تواند منجر به آسیب بافت شود. پیری تخمدان ارتباط نزدیکی با افزایش سطوح گونه‌های اکسیژن فعال دارد که عمدتاً به دلیل عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و دفاع آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی ایجاد می‌شود(17). بنابراین افزایش مداوم ROS ویژگی اصلی استرس اکسیداتیو در سلول ها است و همچنین یک شاخص کلیدی بالادستی است که فعالیت TERT را تنظیم می‌کند(56). تلومر ساختار کلاهکی در انتهای کروموزوم یوکاریوتی است وآنزیم تلومراز ترانس کریپتاز معکوس (TERT) طول تلومر را حفظ می کند (57). پژوهش قبلی نشان داد که سطح بالای مداوم محرک های ROS در سلول‌های سرطان روده بزرگ می‌تواند منجر به پیری سلولی ناشی از تنظیم پایین TERT شود(58). در سال‌های اخیر، تئوری خاصی عوامل مختلفی را با سرعت پیری، کنترل متابولیک، تنظیم ژن و تولید بیش از حد ROS مرتبط کرده است. شواهد نشان داد که پیری سلولی منجر به یک سری اختلالات مرتبط با سن، از جمله کوتاه شدن تلومر، آسیب های انباشته DNA، فعال شدن انکوژن های غیر طبیعی می شود در مطالعات قبلی کاهش فعالیت TERT را در بافت های طبیعی تخمدان با افزایش سن نشان داد، زیرا فعالیت TERT تخمدان در زنان بالای 38 سال به طور قابل توجهی کمتر بود. این احتمالاً با ذخیره فولیکول در داخل تخمدان نیز مرتبط است. در مطالعه ای که بر روی موش ها انجام شده بود نقش نظارتی و حیاتی TERT در یائسگی زودرس (POF) نیز پیشنهاد شد(59). در مطالعات قبلی به نقش رژیم غذایی و تنظیم استرس اکسیداتیو سلولی و تعدیل بیان ژن های خاص درگیر در فعالیت تلومراز اشاره شده است(60). در یک جمعیت کره یک الگوی غذایی به نام «الگوی غذایی معمول» که با مصرف زیاد غلات کامل، غذاهای دریایی، حبوبات، سبزیجات و جلبک دریایی همراه بود در مقایسه با "الگوی رژیم غذایی غربی" که شامل مصرف بالای غلات تصفیه شده، گوشت قرمز یا فرآوری شده و نوشیدنی های گازدار شیرین بود به مدت 10 سال مقایسه شد. در تجزیه و تحلیل اقلام غذایی خاص، مصرف بیشتر حبوبات، آجیل، جلبک دریایی، میوه و محصولات لبنی و مصرف کمتر گوشت قرمز یا گوشت فرآوری شده و نوشیدنی های گازدار شیرین با طول تلومر طولانی تر همراه بود(61). در مطالعه ای که بر روی موش ها انجام شد، مشخص شد که محتوای پروتئین رژیم غذایی و فاکتور رشد فیبروبلاست-21 (FGF21) می تواند با تعدیل استرس اکسیداتیو سلول بر بیان جز آنزیم RNA تلومراز (Terc) و پراکسی ردوکسین 1 (Prdx1) تأثیر بگذارد(62) با توجه به اینکه، افزایش غلظت اینهیبین A یاB که به عنوان فاکتورهای پیش آگهی برای پیش بینی از سرگیری عملکرد تخمدان در نظر گرفته می شوند(63) در پژوهش حاضر تصور می شود که در دسترس بودن محتوای پروتئین بیشتر (هم به صورت حیوانی و هم به صورت گیاهی) و افزایش دریافت آنتی اکسیدن ها و تعدیل استرس اکسیداتیو دلیلی بر افزایش سطح اینهیبین A باشد.

5-2-2-یافته‎های مربوط به بررسی هورمون لوتئین(LH)، هورمون محرک فولیکول(FSH)، **هورمون ضد مولرین (AMH)**

پژوهش حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه تغییر معنی داری در غلظت پلاسمایی هورمون لوتئین در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد نکرد. بنابراین، فرضیه شماره سه پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در میزان هورمون لوتئین در گروه های دریافت کننده‎ رژیم های پروتئینی در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پذیرفته نمی‎شود.

پژوهش حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه نتوانست تغییر معنی داری در غلظت پلاسمایی هورمون محرک فولیکول و هورمون ضد مولرین در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد کند. اگرچه کاهش معنا‎دار غلظت پلاسمایی هورمون محرک فولیکول درگروه پرپروتئین حیوانی وگیاهی و افزایش معنی دار غلظت هورمون ضد مولرین در هر سه گروه دریافت کننده رژیم های پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد اما تفاوت مشاهده شده پس از تعدیل اثر سطح پایه سطح هورمون محرک فولیکول و هورمون ضد مولرین به عنوان عامل مخدوشگر احتمالی معنادار باقی نماند. بنابراین، فرضیه شماره چهار و پنج پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در میزان هورمون محرک فولیکول و هورمون ضد مولرین در گروه های دریافت کننده‎ رژیم های پروتئینی در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پذیرفته نمی‎شود.

یافته های مطالعه حاضر همسو با مطالعه Anderson و همکاران بود که در این مطالعه ارتباط بین رژیم غذایی و سطح هورمون ضد مولرین به صورت پرسشنامه بسامد خوراک در زنان 45-35 سال در یک مطالعه همگروهی مورد ارزیابی قرار گرفت و اتباطی بین دریافت پروتئین غذایی با سطح هورمون ضد مولرین مشاهده نشد(64). یافته های مطالعه حاضر همسو با مطالعه Mumford و همکاران بود که اثر دریافت پروتئین را بر عملکرد تخمدان در زنان سالم قبل از یائسگی در یک مطالعه همگروهی بررسی کردند. درصد انرژی از پروتئین کل، پروتئین حیوانی و پروتئین گیاهی با یادآمد 24 ساعته تا چهار بار در هر چرخه ارزیابی شد.ارتباطی به لحاظ دریافت پروتئین و هورمون محرک فولیکول و هورمون لوتئین دیده نشد(35). در یک مطالعه در سال 2014 توسط مهربانی و همکاران انجام شد همسو با مطالعه ما بود. در این مطالعه به بررسی اثر دو رژیم هیپوکالریک با پروتئین معمول(15% انرژی دریافتی از پروتئین) و رژیم هیپوکالریک با پروتئین بالا(30% انرژی دریافتی از پروتئین) و بار گلایسمی پایین بر روی زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک به مدت 12 هفته پرداختند. هیچ اثری از کاهش وزن یا نوع رژیم غذایی روی هورمون لوتئین و هورمون محرک فولیکول مشاهده نشد و پیشنهاد کردند که کاهش وزن و نوع رژیم دریافتی به لحاظ پروتئین هیچ اثر هیپوتالاموسی برای ترشح LH ندارد(28).

مطالعه فروزان فرد ناهمسو با یافته های ما بود. در این مطالعه که افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به مدت 12 هفته تحت رژیم DASH شامل(%55 کربوهیدرات،%18-15 پروتئین،%30 چربی) قرار گرفتند، سطح هورمون ضد مولرین توانست بهبود یابد که این بهبود سطح هورمون با بهبود مقاومت به انسولین توجیه شد(65). یافتهای مطالعه حاضر ناهمسو با مطالعه Nybacka و همکاران بود که در این مطالعه تاثیر رژیم(%60- 55کربوهیدرات، %15-10 پروتئین، %30-25 چربی)، ورزش و ترکیب رژیم و ورزش را در سه گروه از افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به مدت 4 ماه بررسی کردند. در گروه دریافت کننده رژیم سطح هورمون ضد مولرین بهبود یافت و توانست به سطح نرمال برسد، اما سطح هورمون محرک فولیکول هیچ تغییری نکرد(66). در مطالعه Daneshzad و همکاران ناهمسو با یافته های مطالعه حاضر بود. در این مطالعه رژیم DASH در افراد دیابتی به صورت کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفت. این رژیم شامل %55–50 کربوهیدرات،%20-15 پروتئین و %30 چربی بود.گروه کنترل رژیم معمول را دریافت کردند. پس از مدت سه ماه مداخله رژیمDASH توانست سطح هورمون لوتئین و هورمون محرک فولیکول را نسبت به گروه کنترل کاهش دهد.(67) در این افراد بر طبق مطالعات پیشین سطح انسولین بالا است و به نوعی مقاومت به انسولین وجود دارد(68). سایر مطالعات نیز اثر منفی مقاومت به انسولین را بر عملکرد سلول های گرانولوزا و سطح هورمون ضد مولرین گزارش کرده اند. با توجه به ارتباط منفی بین هورمون ضد مولرین و مقاومت به انسولین ، مقاومت به انسولین ممکن است اثر منفی خود را به طور مستقیم یا غیرمستقیم بر هورمون ضد مولرین اعمال کند تا اثر مهاری این هورمون بر رشد فولیکولی را کاهش دهد و در نتیجه، حساسیت سلول های گرانولوزا به هورمون محرک فولیکول را افزایش دهد. (69-71). به نظر می رسد که یافته های پژوهش حاضر می تواند تاکیدی بر یافته های پیشین(65) باشدکه به طور کلی دریافت پروتیئن هم در سطح معمول (15 درصد از کالری روزانه) و هم دریافت بالا (%25 درصد از کالری روزانه) میتواند باعث بهبود مقاومت به انسولین شود(72) و سطح هورمون های محرک فولیکول و هورمون ضد مولرین را تغییر دهد. همانطور که در مطالعه فروزان فرد بهبود سطح هورمون ضد مولرین وابسته به بهبود انسولین دانست(65)،

## 5-3-یافته‎های مربوط به حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در بیماران مورد مطالعه

پژوهش حاضر نشان داد دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه تغییر معنی داری در حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد نکرد. بنابراین، فرضیه شماره هشت پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در در حجم تخمدان، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول در گروه های دریافت کننده‎ رژیم های پرپروتئین حیوانی، پر پروتئین گیاهی و پروتئین معمول در ابتدا و انتهای مداخله و در هر گروه قبل و بعد از مداخله پذیرفته نمی‎شود.

یافته های مطالعه حاضر همسو با مطالعه Mumford و همکاران بود که اثر دریافت پروتئین را بر عملکرد تخمدان در زنان سالم قبل از یائسگی در یک مطالعه همگروهی بررسی کردند. درصد انرژی از پروتئین کل، پروتئین حیوانی و پروتئین گیاهی با یادآوری 24 ساعته تا چهار بار در هر چرخه ارزیابی شد.ارتباطی به لحاظ دریافت پروتئین و وضعیت تخمک گزاری دیده نشد(35). مطالعه Han و همکاران با پژوهش حاضر همسو بود. در این کارآزمایی بالینی گروه مداخله زنان 55-42 سال بودند که روزانه 100 گرم از ایزوفلاوون های سویا را مصرف میکردند.گروه کنترل پلاسبو دریافت میکردند. پس از 4 ماه مداخله با سونوگرافی واژینال مشخص شد که ضخامت اندومتر تغییر معناداری نداشته است(49). مطالعه Chiechi و همکاران نا همسو با مطالعه حاضر بود. در این مطالعه 187 زن یائسه سالم 60-39 سال در سه گروه دریافت کننده رژیم غنی از سویا، گروه دریافت کننده هورمون درمانی و گروه کنترل قرار گرفتند. گروه دریافت کننده رژیم، هر روز محصولات سویا شامل لوبیای سویا، شیر سویا، توفو و تمپه استفاده می کردند و دو وعده غذایی خود را دو بار در هفته با دو وعده غذایی از منوی مطالعه، بر اساس غذاهای غنی از فیتواستروژن تغییر میدادند، به طوری که به محتوای کل ایزوفلاون ها به میزان 40-60 میلی گرم در روز برسد. هر منو بر اساس ترکیبی از دستور العمل های سنتی مدیترانه ای و محصولات سویا بود. پس از 6 ماه مداخله، ضخامت اندومترکاهش یافت. این کاهش در ضخامت می تواند به عدم رعایت کامل رژیم غذایی و ریزش بسیار زیاد افراد گروه دریافت کننده رژیم غنی از سویا باشد(73).

در مطالعه Appt و همکاران که ناهمسو با مطالعه ما بود در سال 2010 انجام شد(18)، میمون‌های ماده بالغ سینومولگوس (Macaca fascicularis) به‌طور تصادفی به یکی از دو رژیم غذایی حاوی چربی اشباع و کلسترول، که فقط بر اساس منبع پروتئین متفاوت بودند، تقسیم شدند: گروه اول کازئین-لاکتالبومین (29=n) و گروه دوم پروتئین سویا با ایزوفلاون (n=32) را دریافت کردند. مطالعه حاضر شواهدی را ارائه می‌کند که منبع پروتئین غذایی یا ایزوفلاون‌ها، بر ذخیره تخمدان (تعداد فولیکول) در میمون‌های سینومولگوس تأثیر می‌گذارد. میمون‌هایی که از رژیم غذایی مبتنی بر کازئین-لاکتالبومین (C/L) تغذیه می‌کردند، فولیکول‌های اولیه و ثانویه کمتری نسبت به همتایان خود که از سویا تغذیه می‌کردند، پس از 32 ماه مصرف این رژیم‌ها داشتند. غلظت AMH بین گروه ها در ابتدا تفاوتی نداشت، که نشان می دهد تعداد فولیکول ها در ابتدا تفاوتی نداشت. بنابراین، به نظر می رسد که یا رژیم غذایی C/L سرعت کاهش فولیکول تخمدان را افزایش می دهد (به عنوان مثال، از طریق کاهش جریان خون به تخمدان در نتیجه تصلب شرایین یا اثرات مستقیم التهاب یا اکسیداسیون ناشی از رژیم)، یا اینکه رژیم سویا روند پیری تخمدان را کند می کند (به عنوان مثال، از طریق خواص آنتی اکسیدانی یا ضد التهابی).

یافتهای مطالعه حاضر ناهمسو با مطالعه Nybacka و همکاران بود که در این مطالعه تاثیر رژیم(%60- 55کربوهیدرات، %15-10 پروتئین، %30-25 چربی)، رژیم، ورزش و ترکیب رژیم و ورزش را در سه گروه از افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به مدت 4 ماه بررسی کردند. در هر سه گروه مداخله تعداد فولیکول کاهش یافت و حجم تخمدان در گروه ترکیب رژیم و ورزش کاهش داشت (66). مطالعه Souter و همکاران که در یک مطالعه همگروهی ارتباط دریافت نوع پروتئین را در بهبود فولیکول مورد ارزیابی قراردادند ناهمسو با مطالعه حاضر بود. در این مطالعه زنان 45-18 سال که به بیمارستانی در ماساچوست برای درمان ناباروری مراجعه کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. از پرسشنامه بسامد خوراک استفاده شد. دریافت پروتئین در پنج پنجک دریافت کل، پروتئین گیاهی،پروتئین حیوانی(لبنیات و غیر لبنیات) معرفی شد. مشخص شد که دریافت بالای لبنیات(%24/5 از انرژی) با کاهش تعداد فولیکول همراه است و اگر %2 انرژی دریافتی از لبنیات با دریافت یک لیوان سبزیجات جایگزین شود تعداد فولیکول های انترال %5 افزایش می یابند. همچنین تفاوتی به لحاظ دریافت پروتئین حیوانی و گیاهی با تعداد فولیکول وجود نداشت(74). در مطالعه Zhuoدر سال 2019 اثر سه رژیم غذایی ایزوکالری با سطح پروتئین متفاوت شامل رژیم کم پروتئین(73.15% انرژی از کربوهیدرات،18.78% از لیپید،9.07 % انرژی از پروتئین)، رژیم پرپروتئین(25.44% انرژی از کربوهیدرات، 18.05% از لیپید، 56.12% انرژی از پروتئین)، رژیم با پروتئین نرمال(59.26% انرژی از کربوهیدرات، 17.97% از لیپید، 22.49% انرژی از پروتئین) را بر فعال شدن فولیکول اولیه تخمدان و مکانیسم های غدد درون ریز بالقوه به مدت 48 هفته در موش ها بررسی کردند. نتایج نشان داد که فعال سازی فولیکول های اولیه تخمدان در موش بسته به سطح پروتئین رژیم غذایی متفاوت است. در موش‌هایی که تحت رژیم‌های غذایی کم پروتئین قرار گرفتند، فعال‌سازی فولیکول اولیه مهار شد، در حالی که فعال‌سازی فولیکول اولیه زمانی که موش‌ها با رژیم غذایی سرشار از پروتئین تغذیه شدند، تسریع شد. در این مطالعه موش هایی که به مدت 12 هفته از رژیم غذایی محدود با پروتئین تغذیه شدند، نسبت به موش های تغذیه شده با رژیم غذایی با پروتئین معمولی، تعداد توله های تجمعی کمتری از 16 تا 24 هفته از اولین جفت گیری داشتند. این ممکن است به دلیل تعداد کمتر فولیکول های آنترال در موش های تغذیه شده با رژیم غذایی با پروتئین محدود باشد. با این حال،تفاوت توله‌های تجمعی بین موش‌های رژیم کم پروتئین و موش‌های با رژیم پروتئین نرمال پس از 28 هفته جفت‌گیری ناپدید شد، که نشان‌دهنده افزایش باروری است. به نظر می رسید که رژیم با پروتین بالا باروری را مختل می کند. این امر به ویژه در زمانی که موش ها به مدت 48 هفته از رژیم غذایی با پروتئین بالا تغذیه شدند صادق بود و می توان آن را به کاهش ذخایر تخمدان نسبت داد. اختلال باروری در موش‌ها با افزایش زمان رژیم غذایی با پروتئین بالا ممکن است به دو دلیل نسبت داده می شود: اول اینکه تغذیه با یک رژیم غذایی با پروتئین بالا باعث افزایش تعداد فولیکول های در حال رشد و همچنین فولیکول هایی که در زمان های مختلف رژیم غذایی تحت آترزی قرار می گیرند، که ذخیره تخمدان را به ویژه برای افراد در سنین بالاتر کاهش می دهد، زیرا تخمک ها از بین می روند. ثانیا، تعداد کمتری از تخمک‌ها در موش‌ها با افزایش زمان در رژیم غذایی با پروتئین بالا تخمک‌گذاری شد که ممکن است نه تنها نتیجه کاهش ذخیره تخمدان باشد، بلکه به دلیل اختلال در عملکرد میتوکندری در تخمک‌ها باشد. با این حال، اینکه آیا سلول‌های سلولی میتوکندری در اثر مصرف بیش از حد پروتئین مختل شده‌اند، نیاز به بررسی بیشتر دارد.

بلوغ تخمک، تخمک گذاری، لوتئولیز و آترزی فولیکول همگی تحت تاثیر گونه های فعال اکسیژن هستند (75). بر طبق مطالعه قبلی ایزوفلاون های موجود در پروتئین گیاهی برای اثر بر تکثیر و ضخامت اندومتر کافی نیستند(49) و شاید این دلیلی بر عدم معناداری مصرف رژیم های پروتین گیاهی در مطالعه ما باشد. پژوهش حاضر نتوانست تغییر معنا داری در تعداد فولیکول ها در هیچ یک از گروه ها ایجاد کند. طبق مطالعه مصلحی و همکاران میزان از دست دادن فولیکول تخمدان تحت تأثیر دریافت‌های معمول درشت مغذی‌ها، چه مطلق یا نسبی نسبت به دریافت انرژی و فیبر نیست. با این حال، افزایش دریافت کربوهیدرات، چربی و پروتئین از منابع لبنیات (پروتئین حیوانی) می تواند سرعت کاهش آن را دوباره کاهش دهد(76). از طرفی در مطالعه همگروهی Dunneram و همکاران مشخص شد که مصرف پروتئین گیاهی(حبوبات) 9/0 سال در هر وعده در روز با تاخیر در شروع یائسگی طبیعی همراه می باشد(30). مصرف پروتئین گیاهی در سطح 5 درصد انرژی مورد نیاز به جای کربوهیدرات با کاهش خطر اختلالات تخمک گذاری تا 43 درصد همراه بود (77). یک اثر بالقوه مفید پروتئین گیاهی بر باروری ممکن است با بهبود حساسیت به انسولین و ترشح کمتر این هورمون پس از غذا در مقایسه با رژیم پروتئین حیوانی باشد (78). هر دو نوع پروتئین حیوانی و گیاهی تأثیر کاملاً متفاوتی بر غلظت IGF-1 (فاکتور رشد شبه انسولین 1) در گردش دارند. مشاهده شد زنانی که مقادیر بیشتری پروتئین حیوانی مصرف می‌کردند، غلظت IGF-1 بالاتری داشتند که با بروز اختلالات تخمک‌گذاری و رشد غیرطبیعی فولیکول‌های تخمدان مرتبط بود(79, 80).

## 5-4-یافته‎های مربوط به شاخص التهابی پروتئین واکنشگر C (CRP) در بیماران مورد مطالعه

پژوهش حاضر نشان داد مصرف رژیم های پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول پس از شش ماه تغییر معنی داری در غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشگر C در افراد در معرض یائسگی زودرس ایجاد نکرد. . اگرچه کاهش معنا‎دار غلظت پلاسمایی پروتئین واکنشگر C درگروه پروتئین معمول در انتهای مطالعه نسبت به شروع مطالعه مشاهده شد اما تفاوت مشاهده شده پس از تعدیل اثر سطح پایه سطح پروتئین واکنشگر C به عنوان عامل مخدوشگر احتمالی معنادار باقی نماند. بنابراین، فرضیه شماره نه پژوهش مبنی بر وجود اختلاف معنی‎دار در پروتئین واکنشگر Cپذیرفته نمی‎شود.

پژوهش حاضر ناهمسو با مطالعه Markova و همکاران در سال2020 بود. در این مطالعه افراد دیابتی در دو گروه دریافت کننده رژیم پرپروتئین حیوانی شامل(لبنیات، گوشت قرمز و ماهی) و رژیم پرپروتئین گیاهی شامل(حبوبات، محصولات غذایی غنی از پروتئین گیاهی مانند نوشیدنی های پروتئینی، نان، رشته فرنگی، سوپ فوری( قرار گرفتند. هر دو رژیم پرپروتئین حیوانی و رژیم پرپروتئین گیاهی با ترکیب رژیم %30 پروتئین،%40 کربوهیدرات و %30 چربی در افراد مبتلا به دیابت نوع دو به مدت 6 هفته توانست سطح اینترلوکین6 و فاکتور نکروز دهنده α را کاهش دهد(20). مطالعه khoo و همکاران ناهمسو با یافته های حاضر در این مطالعه بود. رژیم پرپروتئین در افراد دیابتی چاق پس از 52 هفته توانست سطح پروتئین واکنشگر C را در این افراد کاهش دهد(81). یافته های پژوهش حاضر با مطالعه Razavi fard و همکاران نا همسو بود. این کارآزمایی بالینی در 60 زن 75-25 سال با بیماری کبد چرب غیر الکلی انجام شد. افراد در دو گروه دریافت کننده رژیم DASH(%55-52 کربوهیدرات،%18-16 پروتئین،%30 چربی) و گروه کنترل قرار گرفتند. هر دو گروه محدودیت در دریافت کالری داشتند و مداخله به مدت 8 هفته انجام شد. رژیم DASH توانست سطح پروتئین واکنشگر C را به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش دهد.(82). مطالعه Asemi و همکاران ناهمسو با مطالعه ما بود. در این کارازمایی بالینی که به مدت 8 هفته بود رژیم DASH(%52 کربوهیدرات،%18 پروتئین،%30 چربی) توانست سطح پروتئین واکنشگر C را در افراد با سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش دهد(83). اثرات مفید رژیم DASH بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ممکن است به محتوای بالای میوه و سبزیجات غنی از آنتی اکسیدان نسبت داده شود(84, 85). محتوای بالای ویتامین C، کلسیم، منیزیم و اسید امینه آرژنین موجود در رژیم غذایی DASH ممکن است استرس اکسیداتیو را از طریق کاهش فعالیت NADPH اکسیداز، بازگرداندن فعالیت آنزیم های آنتی اکسیداتیو، از بین بردن رادیکال های اکسیژن و کاهش سطح سرمی آنژیوتانسین II کاهش دهد(82). در یک مطالعه در سال 2014 توسط مهربانی و همکاران انجام شد ناهمسو با مطالعه ما بود. در این مطالعه به بررسی اثر دو رژیم هیپوکالریک با پروتئین معمول(15% انرژی دریافتی از پروتئین) و رژیم هیپوکالریک با پروتئین بالا(30% انرژی دریافتی از پروتئین) و بار گلایسمی پایین بر روی زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک به مدت 12 هفته پرداختند. در مطالعه حاضر سطح TNFα برای هر دو گروه کاهش یافت و IL-6 تغییری نکرد و hsCRP تنها در رژیم هیپوکالریک با پروتئین بالا و بار گلایسمی پایین کاهش یافت(28)

در بررسی سیستماتیک و متاآنالیز انجام شده در سال 2021، برای ارزیابی تأثیر انواع پروتئین (حیوانی یا گیاهی) بر نشانگرهای التهاب CRP)، IL-6، (TNF- در بزرگسالان با مراحل مختلف بیماری های مزمن کلیوی(CKD) انجام شد. کارآزمایی‌های کنترل‌شده که اثرات انواع مختلف پروتئین را با هم مقایسه کردند، با استفاده از متا آنالیز اثرات تصادفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. هنگام مقایسه پروتئین های حیوانی با پروتئین های نامشخص در سطوح پروتئین واکنشگر C در بین شرکت کنندگان دیالیز، کاهش معنی داری از نظر آماری وجود داشت که به نفع پروتئین های نامشخص بود. علاوه بر این، پروتئین های حیوانی (تخم مرغ، گوشت قرمز) روند افزایشی در سطح پروتئین واکنشگرC در مقایسه با پروتئین وی ایزوله نشان دادند. این نتیجه با نتیجه مطالعه ما متناقض بود. این تناقض در مطالعه می تواند به دلیل این باشد که در این مطالعه کارآزمایی‌های کنترل‌شده، غیرتصادفی‌سازی شده در آنالیز گنجانده شده‌اند، که ممکن است در خطر بالای سوگیری نقش داشته باشد.(86).

از دلایل تفاوت‎های موجود در یافته‎های پژوهش حاضر و سایر پژوهش‎های بیان شده، می توان به تفاوت‎های موجود در طراحی پژوهش و اینکه اکثر مطالعات به صورت مطالعات همگروهی طراحی شده بودند و ارزیابی دریافت های غذایی با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک انجام شده بود، در نظر گرفتن محدودیت کالری دریافتی افراد در رژیم های طراحی شده، عدم کمیت سازی میزان مصرف پروتئین گیاهی در مطالعات قبلی، سن افراد مورد مطالعه، تفاوت در تعداد افراد شرکت کننده در پژوهش، مدت زمان مطالعه و مهمتر اینکه هیچ یک از مطالعات قبلی در افراد در معرض یائسگی زودرس انجام نشده بودند، اشاره کرد.

**نتیجه گیری:** مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی است. یافته‎های پژوهش حاضر اثر بخشی دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول یه مدت 6 ماه را بر هورمون استرادیول، استرون، هورمون لوتئین، هورمون محرک فولیکول، هورمون ضد مولرین، پروتئین واکنشگر C، اینهیبین B، حجم و ضخامت تخمدان و تعداد فولیکولرا تایید نمی‎کند در حالی که دریافت رژیم پرپروتئین گیاهی توانست میزان پروژسترون را افزایش دهد و دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی و پرپروتئین گیاهی توانست سطح اینهییبین A را افزایش دهد.

### نقاط قوت پژوهش:

* بنا بر دانش ما، مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی در سطح جهان با هدف بررسی اثرات دریافت رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان می باشد.
* اطلاعات مربوط به برخی عوامل مخدوش کننده مانند نمایه توده بدنی، داده‎های دریافت غذایی، سطح فعالیت بدنی و نوع داروهای مصرفی بیماران در مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته و در تحلیل‎های آماری لحاظ شده اند.
* در این مطالعه از روش تخصیص تصادفی بلوکی طبقه بندی شده بیماران بر اساس نمایه توده بدن استفاده شد.
* استفاده از حجم نمونه مناسب

### -نقاط ضعف پژوهش:

* همزمانی پژوهش حاضر با همه گیری COVID-19 منجر به ریزش نمونه‎های مورد مطالعه شد.
* بسیاری از بیماران دچار یائسگی زودرس به بیماری های مزمنی همچون سرطان رحم مبتلا بودند یا سن بالاتر از 40 سال داشتند که این مسئله شناسایی و انتخاب جمعیت مورد نظر را با مشکل مواجه می کرد.

### : پیشنهادات پژوهشی برای مطالعات آینده

* بررسی دقیق نقش الگوهای غذایی بر یائسگی زودرس
* **طراحی مداخله ای به منظور بررسی اثر حبوبات و سویا در دو گروه مداخله ای جداگانه در افراد در معرض یائسگی زودرس**
* **طراحی یک مطالعه مداخله ای و اختصاص دادن اختلاف بیشتر در درصد دریافتی از پروتئین های حیوانی و گیاهی**

# 

# منابع

1. Shelling AN. Premature ovarian failure. Reproduction. 2010;140(5):633.

2. ناهیدی, کریمان1, نورالسادات, ولایی1،, فضلی2،. بررسی سن یائسگی و عوامل مرتبط با آن در زنان یائسه شهر تهران. پژوهش در پزشکی. 2010;33(4):258-65.

3. مقدم م, غلامرضا س, خزایی, پناه ا. متوسط سن شروع یائسگی و عوامل مؤثر بر آن در زنان شهر بیرجند، 1379. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهركرد. 2003;5(3):53-61.

4. de Moraes-Ruehsen M, Jones GSJF, sterility. Premature ovarian failure. 1967;18(4):440-61.

5. Nahidi F, Karman N, Vallaei N, Fazli ZJRiM. Studying incidence of menopause and its effective factors in Tehran. 2010;33(4):258-65.

6. Dillaway H. Living in Uncertain Times: Experiences of Menopause and Reproductive Aging. The Palgrave Handbook of Critical Menstruation Studies. 2020:253-68.

7. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal symptoms and their management. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2015;44(3):497-515.

8. Bjercke S, Tanbo T, Åbyholm T, Omland A, Opøien HK, Fedorcsak PJAoegS. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing their first treatment cycle of IVF or ICSI. 2010;89(8):1053-60.

9. Mohamed H, Lamadah SM, Zamil LGAJIJoR, Contraception, Obstetrics, Gynecology. Quality of life among menopausal women. 2014;3(3):552-61.

10. Sapre S, Thakur RJJom-lh. Lifestyle and dietary factors determine age at natural menopause. 2014;5(1):3.

11. Ersoy E, Ersoy AO, Yildirim G, Buyukkagnici U, Tokmak A, Yilmaz N. Vitamin D levels in patients with premature ovarian failure. Ginekologia Polska. 2016;87(1):32-6.

12. Wang H, Chen H, Qin Y, Shi Z, Zhao X, Xu J, et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. Reproductive BioMedicine Online. 2015;30(4):401-7.

13. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women—A Narrative Review. Nutrients. 2022;14(8):1556.

14. Nilsson-Condori E, Hedenbro J, Thurin-Kjellberg A, Giwercman A, Friberg BJHR. Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. 2018;33(4):690-3.

15. Olszanecka‐Glinianowicz M, Madej P, Owczarek A, Chudek J, Skałba PJCe. Circulating anti‐Müllerian hormone levels in relation to nutritional status and selected adipokines levels in polycystic ovary syndrome. 2015;83(1):98-104.

16. Foroozanfard F, Rafiei H, Samimi M, Gilasi HR, Gorjizadeh R, Heidar Z, et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti‐Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. 2017;87(1):51-8.

17. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reproductive biology and endocrinology. 2005;3(1):1-21.

18. Appt SE, Chen H, Goode AK, Hoyer PB, Clarkson TB, Adams MR, et al. The effect of diet and cardiovascular risk on ovarian aging in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Menopause (New York, NY). 2010;17(4):741.

19. Nagel G, Altenburg H-P, Nieters A, Boffetta P, Linseisen JJM. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. 2005;52(3-4):337-47.

20. Markova M, Koelman L, Hornemann S, Pivovarova O, Sucher S, Machann J, et al. Effects of plant and animal high protein diets on immune-inflammatory biomarkers: a 6-week intervention trial. Clinical Nutrition. 2020;39(3):862-9.

21. Boutot ME, Purdue-Smithe A, Whitcomb BW, Szegda KL, Manson JE, Hankinson SE, et al. Dietary protein intake and early menopause in the Nurses’ Health Study II. American journal of epidemiology. 2018;187(2):270-7.

22. POI EGGo, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Human Reproduction. 2016;31(5):926-37.

23. Souter I, Chiu YH, Batsis M, Afeiche MC, Williams PL, Hauser R, et al. The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. 2017;124(10):1547-55.

24. Tarín JJ, Pérez‐Albalá S, Cano A. Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the mouse. Molecular reproduction and development. 2002;61(3):385-97.

25. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, van der Tweel I, Peeters PH, Wilson PW, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(10):1976-83.

26. Zhuo Y, Hua L, Feng B, Jiang X, Li J, Jiang D, et al. Fibroblast growth factor 21 coordinates adiponectin to mediate the beneficial effects of low-protein diet on primordial follicle reserve. EBioMedicine. 2019;41:623-35.

27. Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, Hellström PM, Hirschberg ALJF, sterility. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. 2013;100(4):1096-102.

28. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. Journal of the American College of Nutrition. 2012;31(2):117-25.

29. Smidowicz A, Regula JJAin. Effect of nutritional status and dietary patterns on human serum C-reactive protein and interleukin-6 concentrations. 2015;6(6):738-47.

30. Dunneram Y, Greenwood DC, Burley VJ, Cade JE. Dietary intake and age at natural menopause: results from the UK Women’s Cohort Study. J Epidemiol Community Health. 2018;72(8):733-40.

31. Moghaddam MB, Aghdam FB, Jafarabadi MA, Allahverdipour H, Nikookheslat SD, Safarpour S. The Iranian Version of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Iran: content and construct validity, factor structure, internal consistency and stability. World Appl Sci J. 2012;18(8):1073-80.

32. بهروزی, ناصر, ییلاق ش, منیجه, پورسید. رابطه کمال‌گرایی‌، استرس ادراک‌شده و حمایت اجتماعی با فرسودگی تحصیلی. فصلنامه علمی پژوهشی راهبرد فرهنگ. 2013;5(20):83-102.

33. Gupta S, Anand B. Effect of protein deficiency on plasma progesterone levels during the menstrual cycle of adult rhesus monkeys. Endocrinology. 1971;89(3):652-8.

34. Kim K, Yisahak SF, Nobles CJ, Andriessen VC, DeVilbiss EA, Sjaarda LA, et al. Low intake of vegetable protein is associated with altered ovulatory function among healthy women of reproductive age. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(7):e2600-e12.

35. Mumford S, Alohali A, Wactawski-Wende J. Dietary protein intake and reproductive hormones and ovulation: the BioCycle study. Fertility and Sterility. 2015;104(3):e2.

36. Lariviere F, Moussalli R, Garrel D. Increased leucine flux and leucine oxidation during the luteal phase of the menstrual cycle in women. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1994;267(3):E422-E8.

37. Calloway DH, Kurzer MS. Menstrual cycle and protein requirements of women. The Journal of nutrition. 1982;112(2):356-66.

38. Cox B, Calame D. Changes in plasma amino acid levels during the human menstrual cycle and in early pregnancy. A preliminary report. Hormone and Metabolic Research. 1978;10(05):428-33.

39. Møller S, Maach-Møller B, Olesen M, Fjalland B. Effects of oral contraceptives on plasma neutral amino acids and cholesterol during a menstrual cycle. European journal of clinical pharmacology. 1996;50(3):179-84.

40. Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, Ye A, Perkins NJ, et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. International journal of obesity. 2013;37(2):237-43.

41. Faustmann G, Meinitzer A, Magnes C, Tiran B, Obermayer-Pietsch B, Gruber H-J, et al. Progesterone-associated arginine decline at luteal phase of menstrual cycle and associations with related amino acids and nuclear factor kB activation. Plos one. 2018;13(7):e0200489.

42. Naghshi S, Sadeghi O, Willett WC, Esmaillzadeh A. Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. bmj. 2020;370.

43. Pirke KM, Schweiger U, Laessle R, Dickhaut B, Schweiger M, Waechtler M. Dieting influences the menstrual cycle: vegetarian versus nonvegetarian diet. Fertility and sterility. 1986;46(6):1083-8.

44. Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Vegetarian vs nonvegetarian diets, dietary restraint, and subclinical ovulatory disturbances: prospective 6-mo study. The American journal of clinical nutrition. 1994;60(6):887-94.

45. Baird D, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell K, Weinberg CR, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1995;80(5):1685-90.

46. Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yáñez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(8):2797-800.

47. Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1999;84(1):192-7.

48. Wu AH, Stanczyk FZ, Seow A, Lee H-P, Yu MC. Soy intake and other lifestyle determinants of serum estrogen levels among postmenopausal Chinese women in Singapore. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2002;11(9):844-51.

49. Han KK, Soares Jr JM, Haidar MA, De Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstetrics & Gynecology. 2002;99(3):389-94.

50. Goldin BR, Woods MN, Spiegelman DL, Longcope C, Morrill‐LaBrode A, Dwyer JT, et al. The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions. Cancer. 1994;74(S3):1125-31.

51. Mäkelä S, Poutanen M, Kostian M, Lehtimäki N, Strauss L, Santti R, et al. Inhibition of 17β-hydroxysteroid oxidoreductase by flavonoids in breast and prostate cancer cells. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1998;217(3):310-6.

52. Wang C, Mäkelä T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 1994;50(3-4):205-12.

53. Badger TM, Ronis MJ, Hakkak R. Developmental effects and health aspects of soy protein isolate, casein, and whey in male and female rats. International Journal of Toxicology. 2001;20(3):165-74.

54. Hirko KA, Spiegelman D, Barnett JB, Cho E, Willett WC, Hankinson SE, et al. Dietary Patterns and Plasma Sex Hormones, Prolactin, and Sex Hormone–Binding Globulin in Premenopausal WomenDietary Patterns and Plasma Sex Hormones. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2016;25(5):791-8.

55. Abey NO, Ebuehi OAT, Imaga NA. Perinatal dietary protein deficiency alters ovarian genes critical to reproductive health from one generation to another in female rat models. Gene Reports. 2021;24:101225.

56. Ahmed W, Lingner J. Impact of oxidative stress on telomere biology. Differentiation. 2018;99:21-7.

57. Situ J, Zhang H, Lu L, Li K, Hu C, Wang D. Clinical significance of PSMA, TERT and PDEF in malignant tumors of the prostate. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017;21(15):3347-52.

58. Nishi K, Iwaihara Y, Tsunoda T, Sakata T, Shirasawa S, Ishikura S. ROS-induced cleavage of NHLRC2 by caspase-8 leads to apoptotic cell death in the HCT116 human colon cancer cell line. Cell death & disease. 2017;8(12):1-13.

59. Jiang H, Cao L, Chen H. Protective effects ROS up-regulation on premature ovarian failure by suppressing ROS-TERT signal pathway. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2018;22(19):6198-204.

60. Farhangi MA, Najafi M. The association between dietary quality indices and serum telomerase activity in patient candidates for CABG. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2020;25(5):1461-8.

61. Galiè S, Canudas S, Muralidharan J, García-Gavilán J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Impact of nutrition on telomere health: systematic review of observational cohort studies and randomized clinical trials. Advances in Nutrition. 2020;11(3):576-601.

62. Campins Machado FM. The impact of diet-protein content in telomerase regulation. 2021.

63. Welt CK, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: regulation by insulin and luteinizing hormone. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(12):5559-65.

64. Anderson C, Park Y-MM, Stanczyk FZ, Sandler DP, Nichols HB. Dietary factors and serum antimüllerian hormone concentrations in late premenopausal women. Fertility and sterility. 2018;110(6):1145-53.

65. Foroozanfard F, Rafiei H, Samimi M, Gilasi HR, Gorjizadeh R, Heidar Z, et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti‐Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. Clinical endocrinology. 2017;87(1):51-8.

66. Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, Hellström PM, Hirschberg AL. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. Fertility and sterility. 2013;100(4):1096-102.

67. Daneshzad E, Heshmati J, Basirat V, Keshavarz S-A, Qorbani M, Larijani B, et al. The Effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet on Sleep, Mental Health, and Hormonal Changes: A Randomized Clinical Trial in Women With Type 2 Diabetes. Frontiers in nutrition. 2022:807.

68. Kunicki M, Rudnicka E, Skórska J, Calik-Ksepka AI, Smolarczyk R. Insulin resistance indexes in women with premature ovarian insufficiency—a pilot study. Ginekologia Polska. 2018;89(7):364-9.

69. Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. Reviews of Reproduction. 1996;1:47-53.

70. Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Leroy M, Maunoury-Lefebvre C, Thomas-Desrousseaux P, et al. Obesity and serum luteinizing hormone level have an independent and opposite effect on the serum inhibin B level in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2002;77(2):281-7.

71. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss III JF. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. Fertility and sterility. 2007;87(1):101-6.

72. Arciero PJ, Gentile CL, Pressman R, Everett M, Ormsbee MJ, Martin J, et al. Moderate protein intake improves total and regional body composition and insulin sensitivity in overweight adults. Metabolism. 2008;57(6):757-65.

73. Chiechi L, Secreto G, Vimercati A, Greco P, Venturelli E, Pansini F, et al. The effects of a soy rich diet on serum lipids: the Menfis randomized trial. Maturitas. 2002;41(2):97-104.

74. Souter I, Chiu YH, Batsis M, Afeiche MC, Williams PL, Hauser R, et al. The association of protein intake (amount and type) with ovarian antral follicle counts among infertile women: results from the EARTH prospective study cohort. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2017;124(10):1547-55.

75. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. Human reproduction update. 2008;14(4):345-57.

76. Moslehi N, Mirmiran P, Azizi F, Tehrani FR. Do dietary intakes influence the rate of decline in anti-Mullerian hormone among eumenorrheic women? A population-based prospective investigation. Nutrition journal. 2019;18(1):1-9.

77. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(2):210. e1-. e7.

78. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. Advances in Nutrition. 2021;12(6):2372-86.

79. Fontana R, Della Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. Nutrients. 2016;8(2):87.

80. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2002;11(9):852-61.

81. Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, Worthley SG, Jenkins A, Noakes M, et al. Comparing effects of a low‐energy diet and a high‐protein low‐fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. The journal of sexual medicine. 2011;8(10):2868-75.

82. Razavi Zade M, Telkabadi MH, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non‐alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. Liver international. 2016;36(4):563-71.

83. Asemi Z, Esmaillzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. Hormone and metabolic research. 2015;47(03):232-8.

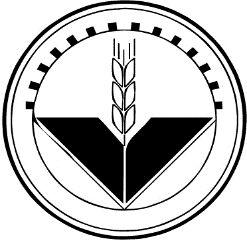
84. Puchau B, Zulet MA, de Echávarri AG, Hermsdorff HHM, Martínez JA. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. Nutrition. 2010;26(5):534-41.

85. Avignon A, Hokayem M, Bisbal C, Lambert K. Dietary antioxidants: do they have a role to play in the ongoing fight against abnormal glucose metabolism? Nutrition. 2012;28(7-8):715-21.

86. Aycart DF, Acevedo S, Eguiguren-Jimenez L, Andrade JM. Influence of Plant and Animal Proteins on Inflammation Markers among Adults with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2021;13(5):1660.

# 

# پیوست ها

 ** دانشگاه علوم‌ پزشكي و خدمات بهداشتي، درماني شیهدبهشتي انستيتو تحقيقات تغذيه‌اي و صنايع غذايي كشور**

**پيوست 1**

**فرم رضايت آگاهانه (الف)**

**خانم محترم**

لطفاً اين رضايت نامه را به دقت مطالعه نماييد و پيش از تصميم گيري درباره شركت در اين پژوهش ، پرسش هاي خود را مطرح و پاسخ لازم را دريافت داريد . تحقيقي كه دعوت به همكاري در آن شده ايد داراي مشخصات زير است:

عنوان تحقيق: مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان: یک کارآزمایی بالینی

مجري )يا مجريان( تحقيق و مشخصات آنها:

نام و نام خانوادگی مدرک تحصيلی نشانی

دکترپروین میرمیران دکترای تغذيه دانشگاه علوم پزشکی شهيد بهشتی، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايی

**سازمان مسئول اجراي طرح :**انستيتو تحقيقات تغذيه وصنايع غذايی کشور

**سازمان پشتيبان اجراي طرح :**انستيتو تحقيقات تغذيه وصنايع غذايی کشور

**خلاصه اجراي طرح**

یائسگی زودرس در سنین 20-40 سال اتفاق می افتد. قطع شدن قاعدگی یا اختلال در نظم قاعدگی (کوتاه شدن فاصله‌ بین قاعدگی‌ها یا افزایش فاصله‌ی بین آن‌ها) از علائم بروز یائسگی زودرس هستند که سبب ایجاد چالشی در زندگی فرد می شود و تاثیر نامطلوبی بر روی کیفیت زندگی او می­گذارد، همچنین سلامت خانواده و جامعه را به مخاطره می اندازد. رژیم غذایی از جمله عواملی است که برسن يائسگي اثر می گذارد. مطالعات قبلی نشان داده اند که افرادی که دررژیم روزانه خود میزان بیشتری پروتئین استفاده کرده اند دیرتر یائسه شده اند. اما در مورد اینکه چه پروتئینی از جمله حیوانی یا گیاهی این تاثیر را دارند، مطالعات ضد و نقیض اند. از این رو هدف از این مطالعه بررسی اثر سه رژيم غذايی پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخصهای   
مرتبط با پیری تخمدان)يائسگی زودرس( در افراد در معرض خطر نارسايی زودرس تخمدان می باشد.

تعداد 107فرد در معرض خطر یائسگی زودرس كه داراي معيارهاي ورود به مطالعه هستند، پس از اخذ رضايت نامه بصورت تصادفي تقسيم بندي ميشوند و به مدت 6 ماه در سه گروه دريافت كننده رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول قرار ميگيرند. در ابتدا و انتهاي طرح 10 سي سي خون بصورت ناشتا از بيماران گرفته می شود.در ابتدا و انتهاي مطالعه آنتی مولرین هورمون، استروژن، پروژسترون، CRP ، FSH،LH، اینهیبین A و اینهیبین B اندازه گيري خواهد شد. همچنين براي ارزيابي تبعیت رژيم غذايي بيماران و كنترل عوامل مخدوشگر احتمالي، پرسشنامه يادآمد خوراک 3 روزه پرسشنامه فعالیت فیزیکی در ابتدا، وسط و پايان مطالعه تكميل مي گردد. همچنین استرس ادراک شده هم یک بار در ابتدای مطالعه و یک بار در انتهای مطالعه تکمیل خواهد شد. پرسشنامه وضعیت اقتصادی هم یک بار در ابتدای مطالعه تکمیل می گردد.

**خطرات و منافع احتمالی ناشی از شرکت در تحقيق :**

مصرف رژیم پرپروتئین به دلیل اینکه به صورت رژیم غذایی افراد می باشد.درصورت كسب نتايج مثبت از پژوهش حاضر، استفاده از این رژیم غذایی میتواند از یائسگی زود رس جلوگیری کند.

**محرمانه بودن اطلاعات :**

کليه اطلاعات اخذ شده از افراد مورد بررسی، در تمام مراحل تحقيق محرمانه خواهند ماند و محققين خود را موظف به رعايت امانت در حفظ اطلاعات مربوط به افراد میدانند.

**نحوه ادامه همکاري :**

بيماران از نظر همکاری در اين طرح کاملا آزاد هستند و در صورت عدم تمايل به همکاری قادر به خروج از مطالعه در هر زمان و بدون هيچ قيد و شرطی میباشند و اين امر سبب محروميت از خدمات بهداشتی درمانی متداول نخواهد شد. کليه هزينه های شرکت در اين طرح به عهده محققين می باشد و اگر فردی توانایی مالی نداشته باشد اقلام پروتئینی خریداری شده و در دسترسشان قرار میگیرند.

در صورتی که امکان خرید اقلام پروتئینی(گوشت، پنیر، مرغ، ماهی،حبوبات، قارچ، سویا)برای شما وجود ندارد این گزینه تیک زده شود تا توسط محقق این اقلام خریداری گردد. ضمنا این مورد بین محقق و شرکت کننده در طرح محفوظ خواهد ماند

و در صورتيکه محققين به نتايج سودمندی دست يابند اين يافته ها در اختيار بيماران قرار خواهد گرفت.

**جبرانی خسارتهاي احتمالی :**

شرکت کنندگان در اين تحقيق در صورت بروز هر نوع ناراحتی و علائم بالينی ناشی از رژیم غذایی میتوانند به محققين مراجعه نمايند که هزينه های مربوط به معاينه و داروی آنان بر عهده محققين خواهد بود.

**نام فرد مسئول پاسخگويی به سؤالات افراد شرکت کننده در تحقيق :**

دکتر پروین میرمیران

نشانی : تهران ، ميدان قدس ، خيابان فرحزادی ، ارغوان غربی ، دانشکده علوم تغذيه و صنايع غذايی ، گروه تغذيه بالينی ورژيم درمانی.

**پیوست 2**  **فرم جمع آوری اطلاعات**

عنوان پژوهش: مقایسه اثر سه رژیم پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخص های مرتبط با پیری تخمدان(یائسگی زودرس) در افراد در معرض خطر نارسایی زودرس تخمدان: یک کارآزمایی بالینی

نام و نام خانوادگی بیمار................................................نام بیمارستان یا مطب ......................................................

تاریخ ورود به مطالعه........................

تاریخ مراجعه پایانی..................................آدرس بیمار......................................................................تلفن............................

مکمل های تغذیه ای و گیاهی و داروهای مصرفی در طی یک ماه گذشته .....................**:**

**قد:.......... وزن: ...........**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ردیف** | **نام متغیر** | **اندازه متغیر** | |
| شروع مطالعه | پایان مطالعه |
|  | گروه درمانی | کد: | |
| 1 | اینهیبین A |  |  |
| 2 | اینهیبین B |  |  |
| 3 | AMH |  |  |
| 4 | استروژن |  |  |
| 5 | FSH |  |  |
| 6 | CRP |  |  |
| 7 | پروژسترون |  |  |
| 8 | LH |  |  |
| 9 | سونوگرافی(تعداد فولیکول) |  |  |
| 10 | سونوگرافی(حجم تخمدان) |  |  |
| 11 | سونوگرافی(ضخامت اندومتر) |  |  |

**پیوست 3**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **پرسشنامه ثبت خوراک**  **عنوان پژوهش:**  مقایسه اثر سه رژيم غذايی پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخصهای  مرتبط با پیری تخمدان)يائسگی زودرس( در افراد در معرض خطر نارسايی زودرس تخمدان: يک کارآزمايی بالینی  نام و نام خانوادگي : ................................................... تاريخ : .............................................  شروع مطالعه Ο ماه سوم مطالعه Ο پایان مطالعه Ο  روز اولΟ روز دومΟ روز سومΟ روز اولΟ روز دومΟ روز سومΟ روز اولΟ روز دومΟ روز سومΟ   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **وعده غذايي** | **نوع غذا و اجزاء تشكيل دهنده** | **مقدار مصرف** | **تبديل به گرم** | **ملاحظات** | | **صبحانه** |  |  |  |  | | **ميان وعده صبح** |  |  |  |  | | **ناهار** |  |  |  |  | | **ميان وعده عصر** |  |  |  |  | | **شام** |  |  |  |  | | **قبل از خواب** |  |  |  |  | |

**پیوست 4**

**پرسشنامه استرس ادراک شده (PSS-14)**

کد بیمار:............... سن:..................... تحصیلات:..................... تاریخ اجرا:................

در پرسشنامه زیر، احساسات و افکار شما در طی ماه گذشته، در هر یک از عبارات مورد سؤال قرار می‌گیرد. اگرچه بعضی از عبارات ظاهرا به هم شبیه هستند، ولی براساس پاسخی که شما می‌دهید، مسائل جداگانه‌ای را بررسی می‌کنند. بهتر است اولین پاسخی که به ذهنتان می‌رسد علامت بزنید.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ردیف | عبارت | هرگز | تقریبا هرگز | گاهی اوقات | اغلب اوقات | بسیاری از اوقات |
| 1 | آیا از اتفاقات غیرمنتظره پریشان و آشفته شده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 2 | آیا احساس کرده‌اید که قادر به کنترل مسائل مهم در زندگی خودتان نیستید؟ |  |  |  |  |  |
| 3 | آیا احساس عصبی بودن و تحت فشار بودن کرده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 4 | آیا با موفقیت از عهده مسائل و مشکلات روزانه برآمده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 5 | آیا احساس کرده‌اید که به طور مؤثر با تغییراتی که در زندگی‌تان رخ داده، کنار آمده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 6 | آیا درباره توانایی حل مشکلات شخصی، احساس اطمینان کرده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 7 | آیا احساس کرده‌اید اوضاع همان طور که می‌خواهید پیش می‌رود؟ |  |  |  |  |  |
| 8 | آیا متوجه شده‌اید که نمی‌توانید از عهده کارهایی که باید انجام دهید، برآیید؟ |  |  |  |  |  |
| 9 | آیا به طور موفقیت‌آمیز با مشکلات آزارنده زندگی کنار آمده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 10 | آیا احساس کرده‌اید بر اوضاع تسلط دارید؟ |  |  |  |  |  |
| 11 | آیا به خاطر اتفاقات رخ داده که خارج از کنترل شما بوده، خشمگین شده‌اید؟ |  |  |  |  |  |
| 12 | آیا راجع به کارهایی که مجبور بوده‌اید انجام دهید، فکرتان مشغول بوده است؟ |  |  |  |  |  |
| 13 | آیا قادر بوده‌اید که بر استفاده از وقت‌های خودتان کنترل داشته باشید؟ |  |  |  |  |  |
| 14 | آیا مشکلات شما به حدی زیاد بوده که نتوانید بر آن‌ها غلبه کنید؟ |  |  |  |  |  |

**پیوست 5**

**پرسشنامه فعالیت فیزیکی**

تاریخ تکمیل فرم: **--------**

نام و نام خانوادگی: ----------------- تاریخ تنظیم پرسشنامه:---------- کدبیمار: ---------

زمان تکمیل پرسشنامه: شروع مطالعه پایان ماه ششم

ما علاقه‌منديم درباره فعاليت‌هاي فيزيكي كه مردم به عنوان بخشي از زندگي روزمره‌شان انجام مي‌دهند، اطلاعات كسب كنيم. سؤالها در مورد زمان‌هايي خواهد بود كه شما در طول **7 روز گذشته** به صورت فيزيكي فعال بوده‌ايد. لطفاً به تك تك سؤالات پاسخ دهيد حتي اگر خود را فرد فعالي به حساب نمي‌آوريد. لطفاً فعاليت‌هايي را كه در محل كار، يا به عنوان بخشي از كار منزل و حياط (باغچه)، رفتن از جايي به جاي ديگر، تمرينات ورزشي و فعاليت‌هايي كه به عنوان سرگرمي در اوقات فراغت انجام مي‌دهيد، مدنظر قرار دهيد.

تمام فعاليت‌هاي **شديدي** را كه در طول **7 روز اخير** انجام داده‌ايد، مدنظر قرار دهيد. فعاليت‌هاي **شديد** به فعاليت‌هايي اطلاق مي‌شود كه قوه فيزيكي زيادي مي‌خواهد و باعث مي‌شود بسيار شديدتر از حالت عادي نفس بكشيد. لطفاً فقط فعاليت‌هايي را مدنظر قرار دهيد كه **حداقل به مدت 10 دقيقه به صورت پيوسته** انجام داده‌ايد.

1- در طول **7 روز اخير** چند روز آن فعاليت فيزيكي **شديد** مانند بلند كردن اجسام سنگين، حفاري (مثل كندن باغچه)، ايروبيك (ورزش هوازي)، دوچرخه‌‌سواري سريع، فوتبال و دويدن داشته‌ايد؟

* + .............. روز در هفته
  + فعاليت‌ فيزيكي شديد نداشته‌ام □ (مراجعه به سؤال 3)

2- معمولاً چه مدت زماني در چنين روزهايي براي انجام اين فعاليت‌هاي فيزيكي **شديد** به صورت پيوسته صرف كرده‌ايد؟

* ............. ساعت در روز
* ............... دقيقه در روز

فعاليت‌هاي فيزيكي **متوسطي** را كه در طول **7 روز اخير** انجام داده‌ايد، مدنظر قرار دهيد. فعاليت‌هاي فيزيكي **متوسط** به فعاليت‌هايي اطلاق مي‌شود كه قوه فيزيكي متوسطي مي‌خواهد و باعث مي‌شود شما كمي تندتر از حالت عادي نفس بكشيد.

لطفاً فقط فعاليت‌هايي را مدنظر قرار دهيد كه **حداقل به مدت 10 دقيقه به صورت پيوسته** انجام داده‌ايد.

3- در طول **7 روز اخير** چند روز آن فعاليت فيزيكي **متوسط** مانند حمل بارهاي سبك، دوچرخه‌‌سواري با سرعت متوسط يا واليبال انجام داده‌ايد؟ لطفاً پياده‌روي را به حساب نياوريد.

* .............. روز در هفته
* فعاليت‌ فيزيكي متوسط نداشته‌ام □ (مراجعه به سؤال 5)

4- معمولاً چه مدت زماني در چنين روزهايي براي انجام فعاليت‌هاي فيزيكي **متوسط** صرف كرده‌ايد؟

* ............. ساعت در روز
* .............. دقيقه در روز

لطفاً مدت زماني را كه در طول **7 روزگذشته** به **پياده‌روي** اختصاص داده‌ايد، مدنظر قرار دهيد. اين قسمت پياده روي در محل كار، در خانه، براي رفتن از محلي به محل ديگر و هر نوع پياده روي ديگر كه شما به عنوان تفريح، ورزش، تمرينات جسماني يا در اوقات فراغت انجام داده‌ايد را شامل مي‌شود.

5- در طول **7 روز اخير**، چند روز آن به **مدت حداقل 10 دقيقه و به صورت پيوسته** **پياده‌روي** داشته‌ايد؟

* .............. روز در هفته
* پياده‌روي نداشته‌ام □ (مراجعه به سؤال 7)

6- معمولاً چه مدت زماني در چنين روزهايي براي **پياده‌روي** صرف كرده ايد؟

* ............. ساعت در روز
* .............. دقيقه در روز
* نمي‌دانم/ مطمئن نيستم

آخرين سؤال مربوط به اوقاتي است كه شما در طول **7 روز اخير** به **نشستن** اختصاص داده‌ايد كه شامل نشستن در محل كار، در خانه، هنگام انجام تكاليف و در اوقات فراغت مي‌باشد. اين زمان نشستن پشت ميز، نشستن يا لم دادن هنگام تماشاي تلویزيون و مطالعه و زماني كه براي نشستن با دوستان و فاميل اختصاص داده‌ايد را هم شامل مي‌شود.

7- در طول **7 روز اخير**، چه مدت زماني را در **هر روز** به **نشستن** اختصاص داده‌ايد؟

الف) ............. ساعت در روز

ب) ............... دقيقه در روز

ج) نمي‌دانم/ مطمئن نيستم

*پیوست6*

**پرسشنامه وضعیت اجتماعی اقتصادی**

**پاسخ دهنده گرامی: باسلام؛**

این پرسشنامه پیرامون پژوهش با عنوانمقایسهاثر سه رژيم غذايی پرپروتئین حیوانی، پرپروتئین گیاهی و پروتئین معمول بر شاخصهای مرتبط با پیری تخمدان)يائسگی زودرس( در افراد در معرض خطر نارسايی زودرس تخمدان: يک کارآزمايی بالینی تهیه شده استهمکاری و صبر و حوصله شما در دادن پاسخ دقیق به سئوالات مطرح شده موجب دست­یابی بهتر و صحیح­تر شده و امکان رسیدن به نتایج مطلوب­تر را فراهم می­آورد. لذا، خواهشمند است با دقت به سوالات پاسخ بدهید. (باتشکر).

**الف) مشخصات فردي**

**1- جنسیت:** مرد🗆 زن🗆

**2- سن:** ............... سال

**3- وضعيت تاهل:** مجرد🗆 متاهل🗆

**4- سطح تحصیلات:** دیپلم و زیر دیپلم🗆فوق دیپلم 🗆کارشناسی🗆 کارشناسی ارشد و بالاتر🗆

**5- شاغل هستم**: بلی🗆 خیر🗆

**6- شغل (شما یا خانواده­تان):** کارمند🗆 معلم🗆 آزاد🗆 دانشجو 🗆دانش آموز🗆 سایر موارد🗆

7-درآمد خود را در کدام طبقه جای می دهید؟

1-زیر 3 میلیون تومان در ماه

2-بین 3 میلیون تومان تا 6 میلیون تومان در ماه

3-بالای 6 میلیون تومان در ماه

**پیوست 7: نمونه رژیم های افراد در هر سه گروه مداخله:**

در گروه رژیم با 25% پروتئین(15% پروتئین حیوانی، 10% پروتئین گیاهی). 15% از پروتئین های حیوانی که شامل انواع گوشت های قرمز و سفید، لبنیات مثل پنیر، کشک، دوغ، ماست، تخم مرغ استفاده می شود و 10% از پروتئین های گیاهی مثل قارچ، انواع نان ها، سویا و حبوبات استفاده می شود در زیر سه نمونه رژی اورده شده است.

رژیم 2000 کالری با 25% پروتئین(15% پروتئین حیوانی، 10% پروتئین گیاهی)

کربوهیدات:2000×%45=900÷4=225 گرم

پروتئین:2000×%25=500÷4=125 گرم

پروتئین حیوانی:2000×%15=300÷4=75 گرم

پروتئین گیاهی: 2000×%10=200÷4=50 گرم

چربی:2000×%30=600÷9=67 گرم

قند ساده=2000×%5=100 کالری

100÷4=25 گرم

5=5÷25 5 قاشق مربا خوری

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **کالری** | **سدیم** | **چربی** | **پروتئین** | **کربوهیدرات** | **تعداد واحدها** | **گروه های غذایی** |
| 2×100=200 | 2×160=320 | 2×3=6 | 2×8=16 | 2×12=24 | 2 | **شیر** |
| 4×25=100 | 4×15=60 | ……… | 4×2=8 | 4×5=20 | 4 | **سبزی** |
| 3×60=180 | ……….. | ………. | ………… | 3×15=45 | 3 | **میوه** |
| 5×20=100 | 5/1×5=5/22 | ………. | ………… | 5×5=25 | 5 | **قند ساده** |
| 5/7×80=600 | 5/7×80=600 | ……….. | 5/7×3=5/22 | 225-114=  111÷15= | 7.5 | **نان و غلات** |
| 11×45=495 | 11×25=275 | 11×3=33 | 125-5/46=  5/78÷7= |  | 11 | **گوشت** |
| 6×45=270 | 6×55=330 | 67-39  28÷5= |  |  | 6 | **چربی** |
| 1945 گالری | 5/1607 کیلی گرم | 67 گرم | 125 گرم | 225 گرم |  |  |

طبق جدول بالا 30.5 گرم پروتئین گیاهی داریم. ما بقی آن یعنی 20 گرم را می توان از 11 واحد گوشت برداشت که برابر است با 3 واحد حبوبات یا سویا (یعنی پروتئن های گیاهی)

صبحانه: نان سنگک 1.5 کف دست- 2 قوطی کبریت پنیر کم چرب کم نمک- 2 عدد گردو- 2 قاشق مربا خوری عسل- 1 کاسه ماست خوری عدسی

میان وعده صبح: هلو یا هر میوه فصلی 1عدد متوسط- شیر کم چرب 1 لیوان- 1 قاشق مربا خوری عسل

برنج 15 قاشق غذاخوری سر صاف- سینه مرغ آب پز شده 3 قوطی کبریت- 1 عدد هویچ و 1 عدد کدوی پخته-1 بشقاب سبزی خوردن- 1 کاسه عدسی-2قاشق مربا خوری روغن کلزا برای پخت و پز-نصف لیوان دلستر

میان وعده عصر:3/1 لیوان گیلاس- 1 قاشق مرباخوری کنجد- 1 استکان چای کمرنگ- 1 حبه قند

نان سنگک 3 کف دست-به اندازه 3 قوطی3 قوطی کبریت (30 گرمی) گوشت- 2 عدد گوجه- نصف یک کاسه ماست خوری عدسی- 1 بشقاب میوه خوری سالاد(1 لیوان کاهو-1 عدد خیار – 1 عدد گوجه -1قاشق مربا خوری روغن زیتون)- 1 قاشق مرباخوری روغن کلزا برای پخت و پز

آخر شب: 1کاسه ماست خوری ماست- 3/1 لیوان انگور

منوی دوم:

صبحانه: نان بربری 1.5 کف دست- 2 عدد تخم مرغ آب پز- 1 کاسه ماست خوری خوراک لوبیا چیتی- 1 استکان چای کمرنگ- 1 قاشق مربا خوری مربا

میان وعده صبح: شلیل 1 عدد متوسط- 1 عدد کیک یزدی برابر است با( 1 واحد قند ساده- 1 واحد چربی- 1 واحد نان و غلات)- 1 لیوان شیرکم چرب

نهار: شوید پلو با ماهی

برنج 15 قاشق غذاخوری سر صاف- ماهی به اندازه 3 قوطی کبریت(1 قرص متوسط ماهی)- 6 عدد زیتون سبز- 1 کاسه سالاد شیرازی(1 عدد خیار- 1 عدد گوجه- 4/1 پیاز و کمی ابغوره])-2 قاشق مرباخوری روغن کلزا برای پخت و پز

میان وعده عصر 1: نصف یک کاسه ماست خوری خوراک لوبیا

میان وعده عصر2: سیب 1 عدد متوسط- 1 قاشق غذاخوری تخمه افتابگردان- 1 استکان چای کمرنگ- 1 عدد خرما – 1 قاچ متسط هند"وانه

شام: الویه

نصف یک عدد نان باگت- الویه شامل(1عدد سیب زمینی- 3 قطعه 30 گرمی مرغ- نصف لیوان نخود فرنگی- 2 عدد هویچ پخته- 1 عدد خیارشور- 1 قاشق مربا خوری سس مایونز)الیوان سبزیجات خرد شده (کاهو و جعفری و پیاز خرد شده)- نصف لیوان دلستر- اعدد گوجه متوسط

آخر شب:1 لیوان شیر کم چرب- 1 قاشق مربا خخوری شیره انگور یا خرما

رژیم 2000 کالری با 25% پروتئین( 15%پروتئین گیاهی، 10% پروتئین حیوانی)

کربوهیدرات: 2000×%45=900÷4=225 گرم

پروتئین:2000×%25=500÷4=125 گرم

پروتئین گیاهی:2000×%15=300÷4=75 گرم

پروتئین حیوانی:2000×%10=200÷4=50 گرم

چربی:2000×%30=600÷9=67 گرم

قند ساده:2000×%5=100 کالری

100÷4=25 گرم

5=5÷25 5 قاشق مربا خوری

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **کالری** | **سدیم** | **چربی** | **پروتئین** | **کربوهیدرات** | **تعداد واحدها** | **گروه های غذایی** |
| 2×100=200 | 2×160=320 | 2×3=6 | 2×8=16 | 2×12=24 | 2 | **شیر** |
| 4×25=100 | 4×15=60 | --------- | 4×2=8 | 4×5=20 | 4 | **سبزی** |
| 3×60=180 | ---------- | ---------- | ---------- | 3×15=45 | 3 | **میوه** |
| 5×20=100 | 5/1×15=5/22 | --------- | ---------- | 5×5=25 | 5 | **قند ساده** |
| 5/7×80=600 | 5/7×80=600 | --------- | 5/7×3=5/22 | 225-114=  111÷15= | 7.5 | **نان و غلات** |
| 11×45=495 | 11×25=275 | 11×3=33 | 125-5/46=  5/78÷7=11 |  | 11 | **گوشت** |
| 6×45=270 | 6×55=330 | 67-39=  28÷5=6 |  |  | 6 | **چربی** |
| 1945کالری | 5/1607 میلی گرم | 67 گرم | 125گرم | 225 گرم |  |  |

طبق جدول بالا 5/30 گرم پروتئین گیاهی داریم که از 75 گرم کم می شود و برابر است با 5/44گرم که از 11 واحد گوشت کم می شود و برابر است با 6 واحد پروتئین گیاهی که شامل حبوبات و سویا است.

منوی 1:

صبحانه: نان سنگک 1.5 کف دست- 1 قوطی کبریت پنیر کم چرب و کم نمک – 2 عدد گردو- 2 قاشق مربا خوری مربا- 1کاسه ماست خوری عدسی

میان وعده صبح: هلو 1 عدد متوسط- شیر کم چرب 1 لیوان- 1 ق مربا خوری شیره انکور

نهار: زرشک پلو با مرغ

برنج 15 قاشق غذاخوری سر صاف- سینه مرغ آب پز یا پخته شده در فر 3 قوطی کبریت- 1 عدد هویچ پخته و کدوی پخته شده- 1 بشقاب سبزی خوردن- 1 کاسه عدسی-2 قاشق مربا خوری روغن کلزا برای پخت و پز- نصف لیوان دلستر

میان وعده عصر: 3/1 لیوان انگور- 1 قاشق مرباخوری کنجد- 1 استکان چای کمرنگ -1 حبه قند

شام : کباب تابه ای

نان سنگک 3 کف دست- 2 قاشق غذاخوری گوشت چرخ شده- 6 قاشق غذاخوری سویا برای کباب- 2 عدد گوجه- 1 بشقاب سالاد(1 لیوان کاهو- 1 عدد خیار- 1 عدد گوجه- 1 قاشق مربا خوری روغن زیتون)1 قاشق غذاخوری روغن کلزا برای پخت و پز

اخر شب: 1کاسه ماست خوری ماست- 1 عدد سیب

منوی دوم:

1.5 کف دست نان بربری - 1 عدد تخم مرغ اب پز شده- 1 کاسه ماست خوری لوبیا چیتی- 1 عدد گوجه- 1 استکان چای کمرنگ- 1 قاشق مربا خوری مربا

میان وعده صبح: شلیل 1 عدد- 1 عدد کیک یزدی که برابر است با (1 واحد قند ساده- 1 واحد چربی- 1 واحد نان و غلات)- 1 لیوان شیر کم چرب

=نهار: شوید پلو با ماهی

برنج 15 قاشق غذاخوری سر صاف- ماهی به اندازه 3 قوطی کبریت- 6 عدد زیتون سبز- 1 کاسه یالاد شیرازی(1 عدد خیار- 1 عدد گوجه-نصف 1 عدد پیاز- ابغوره کمی)2 قاشق مربا خوری روغن کلزا برای پخت و پز

میان وعده عصر1: 1 کاسه ماست خوری لوبیا چیتی

میان وعده عصر 2: سیب 1 عدد – 1 قاشق غذاخوری تخمه افتابگردان- 1 استکان چای کمرنگ- 1 عدد خرما- 1 عدد نارنگی

شام: الویه

نصف 1 عدد نان باگت- الویه شامل(1 عدد سیب زمینی-1 قطعه 30 گرمی مرغ- نصف لیوان نخود فرنگی- 2 عدد هویچ پخته شده- 1 عدد خیار شور- 1 قاشق مربا خوری سس مایونز- 1 لیوان سبزیجان(کاهو و جعفری و پیاز خرد شده)- نصف لیوان دلستر- 2 عدد گوجه- 1 کاسه ماست خوری خوراک لوبیاچیتی

اخر شب: 1 لیوان شیر کم چرب- 1 قاشق مربا خوری شیره انگور

رژیم 2000 کالری با 15% پروتئین

کربوهیدرات:2000×%55=1100÷4=275 گرم

پروتئین:2000×%15=300÷4=75 گرم

چربی:2000×%30=600÷9=67 گرم

قند ساده:2000×%5=100 کالری

100÷5=25 گرم

5=5÷25 5 قاشق مرباخوری

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **کالری** | **سدیم** | **چربی** | **پروتئین** | **کربوهیدرات** | **تعداد واحدها** | **گروه های غذایی** |
| 2×100=200 | 2×160=320 | 2×3=6 | 2×8=16 | 2×12=24 | 2 | **شیر** |
| 4×25=100 | 4×15=60 | ---------- | 4×2=8 | 4×5=20 | 4 | **سبزی** |
| 4×60=240 | ----------- | ---------- | ---------- | 4×15=60 | 4 | **میوه** |
| 5×20=100 | 5/1×15=5/22 | ----------- | ----------- | 5×5=25 | 5 | **قند ساده** |
| 5/9×80=760 | 5/9×80=760 | --------- | 5/9×3=5/28 | 275-129=  146÷15= | 9.5 | **نان و غلات** |
| 4×45=180 | 4×25=100 | 4×3=12 | 75-5/52=  5/22÷7= |  | 4 | **گوشت** |
| 10×45=450 | 10×55=550 | 67-18=  49÷5= |  |  | 10 | **چربی** |
| 2030 کالری | 1812میلی کرم | 67 گرم | 75 گرم | 275 گرم |  |  |

منوی اول:

صبحانه: نان سنگک 3 کف دست- 1 قوطی کبریت پنیر کم چرب کم نمک- 2 عدد گردو- 2 قاشق مربا خوری عسل- چای کمرنگ

میان وعده صبح: هلو 1 عدد- شیر کم چرب1 لیوان- 1 قاشق مرباخوری شیره انگور- 2 قاشق غذاخوری تخمه افتابگردان

نهار: زرشک پلو بامرغ

برنج 20 قاشق غذاخوری سر صاف- سینه مرغ اب پز یا تهیه شده در فر 2 قطعه30 گرمی- 1 بشقاب سبزی خوردن- 1 کاسه ماست خوری سالاد(کاهو-خیار گوجه 1 قاشق مرباخوری روغن زیتون)- 2 قاشق مرباخوری روغن کلزا برای پخت و پز- نصف لیوان دلستر

میان وعده عصر: 3/1 لیوان انگور- 1 عدد سیب- 2 قاشق غذاخوری کنجد- چای کمرنگ- 1 عدد خرما

شام: خوراک لوبیا

نان سنگک 2.5 کف دست- خوراک لوبیا(2/1 لیوان لوبیای پخته شده- 1 عدد هویچ- 1 عدد فلفل دلمه ای)1 بشقاب سبزی خوردن- 2 قاشق مربا خوری روغن کلزا برای پخت و پز-

اخر شب: شلیل 1 عدد- 1 کاسه ماست خوری ماست

منوی دوم

صبحانه: نان بربری 3 کف دست- 1 عدد تخم مرغ اب پز- 4 عدد گردو- 1 عدد گوجه- چای کمرنگ-2 قاشق مرباخوری مربا

میان وعده صبح: شلیل 1 عدد- 1 عدد کیک یزدی(1 واحد قند شاده- 1 واحد چربی-1واحد نان و غلات)-شیر کم چرب1 لیوان

نهار: شویدپلو با ماهی

برنج 15 قاشق غذاخوری سر صاف- ماهی به اندازه 2 قوطی کبریت-6 عدد زیتون- 1کاسه سالاد شیرازی(خیار گوجه پیاز ابغوره)- 2 قاشق مرباخوری روغن کلزا برای پخت و پز

میان وعده عصر: سیب 1 عدد- 3/1 لیوان انگور- 2 قاشق غذاخوری تخمه افتابگردان- چای کمرنگ- 1 عدد خرما

شام: الویه

نان باگت 1 عدد- الویه(سیب زمینی 1 عدد منوسط- مرغ یم قوطی کبریت پخته شده -نخود فرنگی 2/1 لیوان- 2 عدد هویچ- 1 عدد خیار شور-2 قاشق مرباخوری سس مایونز- 1 لیوان دلستر-1 عدد گوجه-2 لیوان سبزیجات(کاهو-جعفریو پیاز)

اخر شب: 1 کاسه ماست خوری ماست- 1 عدد نارنگی

# Abstract

**Background:** Today, the change in life span and the increase in life expectancy have made women spend more years in the post-menopausal period; therefore, the problems and complications caused by it have become more tangible and have been taken into consideration by the health members of the society. Although menopause is considered as a natural stage of women's life, a significant number of women experience various problems before and after it. Premature ovarian failure affects approximately 1% of women. If a woman's ovaries stop working before the age of 40, it happen premature ovarian failure (POF). Cessation of menstruation or disturbance in menstrual regularity (shortening the interval between periods or increasing the interval between them) are symptoms of early menopause, which causes a challenge in a person's life and has an adverse effect on his quality of life. It also endangers the health of the family and society.

**Objective:**The purpose of this study was to investigate the effect of three high animal protein diet, high plants plant protein diet, and normal protein on indicators related to ovarian aging (premature menopause) in people at risk of premature ovarian failure as a clinical trial.

**Materials & Methods**: This study is a clinical trial and our population is women aged 20-40 who are at risk of menopause (stopping periods or increasing the interval between them) and have referred to a gynecologist. After obtaining written consent from the patients, the present patients were divided into 3 groups, normal, overweight, and obese based on their body mass index, and then they were randomly assigned to each of these intervention groups. These patients generally received 25% of their diet from protein. The first group received 15% animal protein and 10% plant protein. The second group received 15% plant protein and 10% animal protein. The third group received normal diet (15% mixture of vegetable protein and animal protein) for 6 months. BMI, Inhibin A, Inhibin B, Anti-Müllerian Hormone (AMH), Estron, Progesterone, Estradiol, Follicle Stimulating Hormone (FSH) Lutein hormone (LH), C-reactive protein (CRP), follicle number, ovarian volume and endometrial thickness were measured at the beginning of the study and 6 months after the intervention

**Results:** 107 patients included in the study, 85 patients finished the study, of which 30 people in the first group received 25% protein (15% animal protein and 10% vegetable protein), 28 people in the second group received 25% protein (15% plant protein and 10% animal protein) and 27 people were in the third group receiving 15% protein (mixture of plant and animal protein). The body mass index at the beginning and end of the study did not show any significant difference between the three groups. After 6 months of intervention, the amount of progesterone increased significantly in the group receiving high plant protein diet compared to the groups receiving high animal protein diet and normal protein (P=0.018). Also, at the end of the study compared to the beginning of the study, the intra-group difference in the level of estrone (-0.9 in the group receiving the high- animal protein diet compared to 6.41 in the group receiving the high- plant protein diet and 5.21 in the group receiving the normal protein diet (P=0.316) and estradiol (8.7 in the group receiving the high animal protein diet compared to -1.85 in the group receiving the high plant protein diet and 15.25 in the group receiving the normal protein diet with significant intra-group P=0.024 and between groups was close to significant (P=0.051). Lutein hormone could not create a significant effect by decreasing within the group in all three studied groups (P=0.755). Follicle stimulating hormone level with a significant effect within the group in the groups receiving high animal protein, high plant protein and normal protein diet (p=0.045, p=0.036 and p=0.093, respectively) and a significant effect between the groups p=0.261 was not observed.. Anti Mullerian Hormone at the end of the study, in all three groups had a significant increase compared to the beginning of the study in the group receiving animal protein, plant protein and normal protein diet, but there was no significant difference between the three groups. (p=0.195). Inhibin A with an average change of 52.54 in the animal protein group, 71.13 in the plant protein group and -9.01 in the normal protein group had a significant effect in the plant and animal protein group (P=0.018, 0.001). =p). Inhibin B could not cause significant changes in any of the intervention groups (P=0.671).. After 6 months of intervention, receiving three high-animal protein, high-plant protein , and normal protein diets could not cause significant changes in endometrial thickness and ovarian volume (P=0.937 and P=0.390, respectively). Intra-group comparison showed that receiving the animal protein diet on C-reactive protein at the end of the study compared to the beginning of the study had not a significant effect of P=0.059, in the group receiving the diet with normal protein, the effect was significant P=0.018 and in the group of the diet with plant protein P=0.188 had no significant effect. Protein diets could not cause a significant change in the number of follicles after 6 months of intervention P=0.091

**Conclusion**: The present study showed that the intake of high animal protein and high plant protein diet for 6 months in people at risk of premature ovarian failure can increase the level of inhibin A and intake of high plant protein diet can increase the level of progesterone in women at risk of premature ovarian failure, which is in the pathogenesis of complications caused by premature ovarian failure; While, it does not improve estradiol, estrone, inhibin B, C-reactive protein, endometrial thickness, ovarian volume, follicle number, lutein hormone, follicle-stimulating hormone, and anti-mullerin hormone in women with premature ovarian failure. More studies with a higher sample size and a longer period of time are necessary to determine the long-term effects of diets high in animal and plant proteins and assigning different percentages to these proteins.

**Key words**: high-protein diet, protein, ovary, ovarian insufficiency, menopause



**Shahid Beheshti University of Medical Sciences**

**Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology**

**Department of Clinical Nutrition**

**Ph.D. Thesis in Nutrition Sciences**

Comparison of the effect of high animal protein diet , high plant protein diet and normal protein on indicators related to ovarian aging (premature menopause) in subjects at risk of premature ovarian failure: a Randomized clinical trial

**By:**

Marjan Bedakhanian

**Thesis Supervisors:**

Dr Parvin Mirmiran

**Thesis Advisors:**

Dr Fahimeh Ramezani Tehrani

Dr Raziee Bidhendi

**(2022)**

1. [↑](#footnote-ref-1)