

## سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر فهیمه رضانی تهرانی

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> یکی از شایعترین بیماری‌های غدد درون ریز در زنان سنین باروری می‌باشد. این سندرم اختلالی ناهمگون، چند علیتی و از نظر ژنتیکی بسیار پیچیده است که با وقوع یکسری از علائم مرتبط با عدم تعادل هورمونی در دختران و زنان سنین باروری بروز می‌نماید. ابتلا به این سندرم شایعترین علت نازایی در زنان است که دنبال نقص عملکرد تخمدان و عدم تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS رخ می‌دهد (۱). تظاهرات بالینی این بیماری به دنبال تولید بیش از اندازه آندروژن‌ها توسط تخمدان‌ها و در پاره‌ای از موارد توسط غدد فوق کلیه اتفاق می‌افتد. افزایش غیر طبیعی آندروژن‌ها موجب اختلال در بلوغ فولیکول‌های تخمدانی شده که تخمک گذاری را با مشکل مواجه ساخته و به دنبال آن موجب ایجاد نازایی می‌گردد. تظاهرات بالینی این بیماری متنوع بوده و بیشتر بصورت اختلالات قاعدگی نظیر افزایش فواصل قاعدگی (الیگو منوره)/ قطع قاعدگی (آمنوره) و افزایش علائم یا هورمون‌های مردانگی (هیپر آندروژنیسم / هیپر آندروژنمی) هستند که با تظاهرات پرمویی (هیرسوتیسم)، جوش (آکنه)، پوست چرب و ریزش مو با الگوی مردانه (آلپسی آندروژنیک)، همراه می‌باشند. اگرچه این سندرم در بین زنان لاغر نیز مشاهده می‌شود ولی غالب این بیماران چاق هستند و این احتمال که بروز بیماری‌های متابولیک نیز در این بیماران بالاتر باشد مورد بحث محافل علمی جهان می‌باشد.

اولین بار این سندرم توسط اشتین و لوونتال در سال ۱۹۳۶ به دنیای پزشکی معرفی شد و بعدها به نام سندرم تخمدان پلی کیستیک معروف گردید. دلیل این نامگذاری مورفولوژی خاص تخمدان‌ها در افراد بیمار است که کیست‌های تخمدانی همانند دانه‌های تسبیح در نمای سونوگرافیک دیده می‌شوند. نمای پلی کیستیک بعنوان یکی از ویژگی‌های تشخیصی در این بیماران به کار گرفته می‌شود (۱). پس از اثبات ارتباط PCOS با افزایش مقاومت به انسولین، افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک، این سندرم به عنوان یک بیماری متابولیک به جای یک بیماری تولید مثل صرف در دنیا مورد توجه واقع گردید. خطر ابتلا به هیپرپلازی اندومتر و نئوپلازی در زنان مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد (۲)، لذا بررسی عوامل موثر بر این امر نیز حائز اهمیت می‌باشد. بررسی عوامل سبب شناختی این بیماری می‌تواند تا حدودی ماهیت پیچیده این بیماری را آشکار سازد.

### سبب شناسی

علت سندرم تخمدان پلی کیستیک بطور کامل شناخته نشده است. اما شواهد حاکی از وجود یک صفت پیچیده است که در هنگام بلوغ آشکار می‌گردد (۳، ۴). عوامل ارثی و غیر ارثی در بروز فنوتیپ بیماری دخیل هستند (۵).

<sup>1</sup> Polycystic ovarian syndrome

اما برداشت غالب این است که PCOS نتیجه تداخل عملکرد تعدادی از صفات ژنتیکی ذاتی تخمدان با یک یا تعدادی از دیگر عوامل مادرزادی یا محیطی است که سبب استروئیدوژنز غیر طبیعی شده و باعث بروز PCOS می‌گردد (۶). وراثت، مقاومت به انسولین، در معرض قرار گرفتن آندروژن‌های افزایش یافته مادری در هنگام جنینی، وزن کم هنگام تولد، آدرنارک و بلوغ زودرس و التهاب‌ها و چاقی، تعدادی از عوامل خطر دخیل در بروز PCOS هستند (۳، ۷-۱۰). صفات ارثی، مسئول بیش از ۷۰ درصد PCOS هستند (۳، ۱۱، ۱۲). به نظر می‌رسد عوامل خانوادگی مرتبط با سندرم متابولیک (مقاومت به انسولین و/ یا چاقی) در هر دو والد بخصوص در پدر از عوامل بنیادی در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک باشد (۱۳-۱۵).

بطور تاریخی PCOS به عنوان نتیجه اختلالات ترشح گنادوتروپین‌ها در دوران بلوغ در نظر گرفته می‌شود (۱۶). اخیراً شواهد قابل توجهی نشان می‌دهند که PCOS بطور بنیادی نتیجه اختلال در استروئیدوژنز تخمدان‌ها بوده و از آنجایی که استروئیدوژنز ارتباط تنگاتنگی با اختلالات متابولیک دارد جزء کلیدی آن یعنی مقاومت به انسولین در این رابطه مورد تأیید می‌باشد. هیپرانسولینمی منتج از مقاومت به انسولین مهمترین عامل ذاتی اختلالات استروئیدژنیک در PCOS شناخته شده است (۱۷، ۱۸). هیپرانسولینمی جبرانی در پاسخ به مقاومت به انسولین، ارتباط تنگاتنگی با عدم تخمک گذاری در PCOS دارد. مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS که تخمک گذاری دارند کمتر از بیماران مبتلا به PCOS که تخمک گذاری ندارند، می‌باشد (۷). هرگونه درمانی در خصوص کاهش مقاومت به انسولین عملکرد تخمدانها و بدنبال آن تخمک گذاری را بهبود می‌بخشد (۱۹-۲۱). چاقی یکی از دلایل متداول در ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد. کاهش وزن بطور فاحشی شاخص‌های حساسیت به انسولین را در بیماران PCOS بهبود بخشیده و سبب بهبود اختلال قاعدگی و تخمک گذاری در این زنان می‌شود (۲۲، ۲۳).

## علائم

علائم این سندرم می‌تواند همزمان با شروع قاعدگی در بیماران بروز نماید. نوع و شدت بیماری از فردی به فردی دیگر متغیر است. اما شایعترین علامت آن بی‌نظمی قاعدگی می‌باشد که به شکل‌های کاهش یا افزایش فواصل قاعدگی تا قطع کامل قاعدگی بروز می‌نماید. نازایی یکی از علائم بیماری است که به دنبال اختلالات تخمک گذاری اتفاق می‌افتد. از آنجایی که این سندرم با افزایش آندروژن‌های سرم و کاهش هورمون‌های زنانه همراه است ممکن است با برخی ویژگی‌های مردانه نظیر موارد زیر همراه باشند:

- هیپرسوتیسم
- کاهش سائز پستانها
- کلفت شدن صدا
- کاهش و نازک شدن موها همراه با ریزش مو با الگوی مردانه
- آکنه و پوست چرب
- تیرگی‌های پوستی در برخی از نواحی بدن (آکانتوزیس نیگریکنس) و بیشتر نواحی گردن، کشاله ران، زیر پستانها و زیر بغل

علائم دیگری همچون افزایش وزن، ظاهر پلی کیستیک تخمدان‌ها در نمای سونوگرافیک، دردهای لگنی، خشم، اضطراب، افسردگی و آپنه هنگام خواب از دیگر علائم این سندرم می‌باشد. ترشحات غیر طبیعی گنادو تروپین‌ها در بسیاری از مبتلایان به PCOS (نه همه آنها) دیده می‌شود که بیشتر بصورت افزایش ترشح LH می‌باشد (۲۴، ۲۵). احتمال تشخیص LH افزایش یافته در سرم افرادی که نمونه خونی آنها در اواخر دوره قاعدگی گرفته شده باشد و یا افرادی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند نیز دیده می‌شود (۲۴).

اختلالات قاعدگی در پاره‌ای از بیماران همزمان با شروع دوره‌های قاعدگی شروع می‌شود. به طور متوسط دوره‌های طبیعی قاعدگی در زنان بین ۲۸ تا ۳۵ روز با حداکثر ۱۴ تا ۲۱ روز دوره فاز فولیکولار و ۱۴ روز فاز لوتئال در نظر گرفته می‌شود (۲۶، ۲۷). در نژادهای مختلف و تحت تاثیر عوامل محیطی، روزهای دوره‌های قاعدگی در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. به این منظور دوره‌های ۲۱ تا ۳۵ روزه در زنان طبیعی تلقی شده و افزایش و کاهش این فاصله غیر طبیعی و غالباً نشان از اختلالی در دستگاه تولید مثلی زنان دارد. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک فاصله دوره‌های قاعدگی به دلیل اختلال در تخمک‌گذاری اکثراً طولانی‌تر از حالت عادی بوده و گاهی با قاعدگی‌های سه ماه یکبار مواجه می‌شویم. در حدود ۱۵-۱۰٪ مبتلایان دچار کاهش فواصل قاعدگی به کمتر از ۲۱ روز یکبار می‌باشند. بطور کلی تعداد ۱۰ دوره قاعدگی در سال و یا کمتر، بعنوان لیگواوولاسیون و بیش از ۱۴ قاعدگی در سال، به عنوان پلی منوره در نظر گرفته می‌شوند.

### هیپر آندروژنیسم/هیپر آندروژنی

هیپر آندروژنیسم/ هیپر آندروژنیسم یکی از ویژگی‌های تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد. بیش از سه چهارم یا ۸۲٪ از بیماران مبتلا به PCOS با شواهدی از هیپر آندروژنیسم همراه هستند (۲۸، ۲۹) که گاه با ایجاد تغییر در ظاهر افراد (هیرسوتیسم)، آکنه، ریزش موی مردانه و گاه بدون وجود نمای ظاهری و فقط با انجام آزمایش و تعیین سطح سرمی آندروژن‌های فرد (هیپر آندروژنیسم) مشخص می‌شود. شکل ظاهری افزایش آندروژن غالباً بصورت رشد موی ترمینال و زائد در نواحی از صورت و بدن زنان تظاهر می‌کند که الگویی مشابه مردان دارد (۳۰) و روشهای تشخیصی آن در ادامه توضیح داده خواهد شد. اما آنچه در هنگام تشخیص PCOS مطرح است تشخیص افتراقی هیرسوتیسم ناشی از افزایش آندروژن‌ها با هیرسوتیسم ایدیوپاتیک می‌باشد که در معاینات بالینی باید مدنظر قرار گیرد.

### تشخیص بالینی هیرسوتیسم

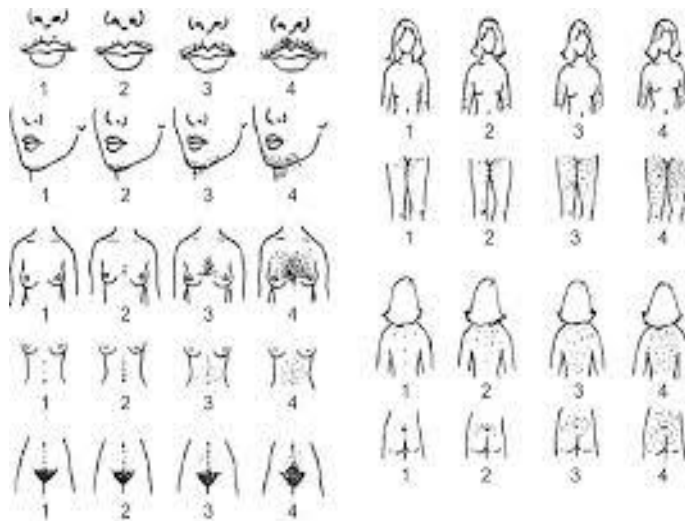
جدول امتیاز بندی در سال ۱۹۶۱ توسط دو محقق بنام فریمن و گالوی طراحی گردید که بعدها بنام خود آنها به جدول امتیاز بندی فریمن- گالوی مشهور گردید (۳۱). امروزه این جدول امتیاز بندی (شکل ۱) بعنوان یک معیار تشخیصی مناسب هیرسوتیسم در کلینیک به کار گرفته می‌شود (۳۲). در این جدول نواحی نه گانه‌ای در بدن در نظر گرفته می‌شود که در حالت طبیعی و غیر بیماری در غالب زنان فاقد مو و یا دارای موهای کرک مانند است. این مناطق شامل ناحیه بالای لب، چانه، قفسه سینه، ناحیه بالای ناف، ناحیه زیر ناف، بازوها، ران‌ها، ناحیه

پشت قفسه صدری و ناحیه پشت و باسن است. برای هر ناحیه امتیاز صفر (حداقل مو) تا ۴ (حداکثر میزان مو) در نظر گرفته شده است. حداقل امتیاز در نظر گرفته شده برای اینکه بتوان بر اساس این جدول امتیاز بندی، فردی را هیرسوت تلقی نمود امتیاز ۸ می باشد. البته این امتیاز در برخی از پژوهش‌ها ۶ در نظر گرفته شده است. در این میان، نژاد و محل جغرافیایی زندگی در برآورد رویش موهای غیرطبیعی در نواحی مختلف بدن نقشی اساسی دارند (۳۳). بررسی‌های بالینی تمامی نواحی ذکر شده ممکن است بسیار وقت گیر بوده و در برخی موارد غیرممکن باشد، لذا در یک مطالعه در بین زنان ایرانی، محققین دریافتند که به جای نواحی نه گانه، ارزیابی سه ناحیه ی چانه، زیر ناف و ران‌ها می‌تواند با حساسیتی معادل ۹۱/۵ درصد و ویژگی معادل ۹۲ درصد، برآورد صحیحی از شدت هیرسوتیسم ارایه دهد. بدین منظور می‌بایست امتیاز مجموع این سه ناحیه را جمع کرد و چنانچه امتیاز بیش از ۴ بود برای فرد تشخیص هیرسوتیسم را مطرح کرد (شکل ۲). به علاوه به نظر می‌رسد که همه‌ی نواحی در نظر گرفته شده ارزش یکسانی برای مبتلایان نداشته و در زنان ایرانی، خودارزیابی بیماران از موهای زائد ناحیه چانه می‌تواند بعنوان یک پیشگویی کننده هیرسوتیسم بالینی در هنگام ارزیابی هیرسوتیسم به کار گرفته شود (۳۴). مهمترین عامل تاثیر گذار بر کیفیت زندگی زنان مبتلا به PCOS هیرسوتیسم می باشد (۳۵). بطوری که با افزایش هر امتیاز در جدول فریمن گالوی ۰/۳٪ از کیفیت زندگی این زنان کاسته می‌شود.

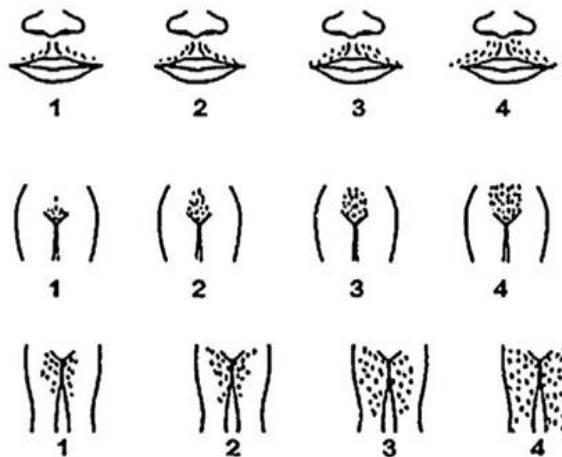
در تشخیص بالینی، هیرسوتیسم ناشی از اختلالات آندروژنیک باید از هیرسوتیسم ایدیوپاتیک که به افزایش رشد مو در صورت و بدن زنان بدون افزایش آندروژن‌های سرمی اطلاق می‌گردد افتراق داده شود. اگرچه هیرسوتیسم یکی از علائم شایع در PCOS می‌باشد (۳۶) اما هیرسوتیسم ایدیوپاتیک نیز از شیوع بالایی برخوردار می‌باشد چنانچه در مطالعه‌ای در ایران میزان شیوع هیرسوتیسم ایدیوپاتیک بدون وجود PCOS، ۱۳ درصد برآورد شده است (۳۷).

## آکنه و پوست چرب

آکنه و لگاریس یکی از تظاهرات پوستی ناشی از هیپرآندروژنیسم در دوران بلوغ می‌باشد (۳۸). اگرچه حدود ۵٪ از دختران در هنگام بلوغ جوش‌های کومدون با شدت متوسط و حاد تا بیش از ۱۰ ناحیه در صورت دارند (۳۹)، با این وجود احتمال هیپرآندروژنیسم در دخترانی که آکنه مقاوم به درمان داشته و یا به درمان‌های موضعی پوستی پاسخ نمی‌دهند باید در نظر گرفته شود. آکنه مقاوم به درمان در زنان بزرگسال یکی از مهمترین علل مراجعه زنان به کلینیک‌های پوست می‌باشد (۴۰). ۵۱/۲ درصد از زنانی که آکنه مقاوم به درمان دارند، مبتلا به سندرم پلی کیستیک هستند (۴۱). این بیماران غالباً بجای درمان‌های موضعی پوستی به درمان‌های هورمونی پاسخ می‌دهند (۴۲).



شکل ۱- امتیاز دهی هیرسوتیسم بر اساس معیار فریمن و گالوی



شکل ۲- فرم ساده شده امتیاز دهی هیرسوتیسم بر اساس معیار فریمن و گالوی

### کاهش و نازک شدن موها همراه با ریزش مو با الگوی زنانه

مهمترین علل ریزش مو و یا نازک شدن موها در زنان بزرگسال ناشی از هیپراندروژنیسم بدنبال مبتلا به PCOS و یا هیپرپلازی آدرنال و یا تومورهای تخمدانی می باشد که امروزه به آن ریزش موی با الگوی زنانه (FPHL)<sup>۱</sup> گفته

<sup>۱</sup> Female pattern hair loss

می‌شود که قبلاً به ریزش مو با الگوی مردانه نامیده می‌شد (۴۳). ریزش مو بیشتر از ناحیه فرونتال و ورتکس اتفاق می‌افتد. علت دقیق این عارضه ناشناخته است، ولی نقش ژنتیک و آندروژن‌ها در این میان کاملاً پذیرفته شده است. این عارضه با افزایش سن و پس از منوپوز بدتر می‌شود (۴۴-۴۶).

### آکانتوزیس نیگریکنس

آکانتوزیس نیگریکنس به پلاک‌های هایپرپیگمانته در برخی نواحی پوستی گفته می‌شود. گردن و زیر بغل‌ها شایعترین نواحی هستند که درگیر می‌شوند. این عارضه می‌تواند مردان و کودکان را نیز درگیر کند. چاقی و دیابت نوع دو شایعترین علل آکانتوزیس نیگریکنس می‌باشند (۴۷-۵۲). در ۵ تا ۳۳ درصد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به دلیل مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنمی این عارضه دیده می‌شود (۵۳، ۵۴). آکانتوزیس نیگریکنس در زنان مبتلا به PCOS با نمایه توده بدنی (BMI)<sup>۱</sup> نرمال نیز ممکن است دیده شود (۵۵).

### اضطراب و افسردگی

شواهد متعددی دال بر ابتلا زنان مبتلا به PCOS به درجاتی از اختلالات خلقی نظیر افسردگی و اضطراب در مقایسه با زنان غیر مبتلا به PCOS با وزن یکسان وجود دارد (۵۶-۵۹). احتمال ابتلا زنان مبتلا به PCOS به اختلالات خلقی چهار برابر زنان غیر مبتلا می‌باشد (۶۰). بر اساس مطالعات مبتنی بر شواهد، انجمن AE-PCOS<sup>۲</sup> پیشنهاد نموده است که تمام زنان مبتلا به PCOS از نظر مشکلات خلقی مورد غربالگری قرار گیرند (۵۹). زنان مبتلا به PCOS در معرض ابتلا به بیماری‌های نظیر پرخوری عصبی نیز می‌باشند (۶۱، ۶۲).

### مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک (PCOM)<sup>۳</sup>

یکی از سه ویژگی اصلی در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر مبنای تعریف روتردام، شکل ظاهری پر از کیست‌های تخمدانی در نمای سونوگرافی می‌باشد (شکل ۳). در نمای سونوگرافی واژینال وجود ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکولهای ۲ تا ۹ میلی متری در هر تخمدان و یا افزایش حجم تخمدان بیش از ۱۰ میلی لیتر به عنوان تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته می‌شود (۶۳). ۸۷ درصد از زنان مبتلا به الیگو منوره، PCOM دارند (۶۴). PCOM در ۲۰-۳۰ درصد جمعیت عادی و ۲۳ درصد زنان آمنوره بدون هیرسوتیسم نیز دیده می‌شود (۶۵، ۶۶).

### یافته‌های آزمایشگاهی

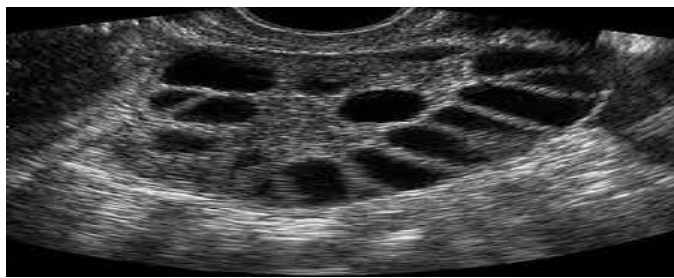
هیپرآندروژنیسم براساس ارزیابی آندروژن‌های سرمی (مترشحه از تخمدان‌ها و غدد فوق کلیه) معمولاً با سنجش میزان تستوسترون آزاد و تستوسترون توتال، دهیدرو اپی اندرستندیون سولفات و آندرستندیون در فرد مبتلا

<sup>۱</sup> Body mass index

<sup>۲</sup> Androgen Excess and PCOS Society

<sup>۳</sup> Polycystic ovarian morphology

مشخص می‌گردد. اگرچه هنوز توافق کلی در خصوص آستانه‌ی تشخیصی هر یک از هورمون‌های فوق وجود نداشته و توصیه می‌گردد که جوامع مختلف این آستانه را به طور اختصاصی تعیین کنند، اما چنین عنوان می‌گردد که در این میان میزان استرون بیش از ۵۰ پیکوگرم/میلی لیتر و تستوسترون آزاد بیش از ۳/۳ پیکوگرم/میلی لیتر از حساسیت و ویژگی مناسبی جهت تشخیص هیپرآندروژنمی برخوردارند (۶۷، ۶۸). در مطالعه‌ی کشوری حد بالای هورمونهای تستوسترون توتال، شاخص آندروژن آزاد، دهیدرواپی اندرستندیون سولفات و آندرستندیون به ترتیب ۸۸/۰ نانوگرم در میلی لیتر، ۵/۴۷ نانو گرم در میلی لیتر، ۲۶۶ میکرو گرم در دسی لیتر، ۳/۲ نانوگرم در میلی لیتر در زنان ایرانی در نظر گرفته شده است (۶۹).



شکل ۳- نمای سونوگرافی از یک تخمدان پلی کیستیک

### تشخیص

یافته‌های اصلی سندرم تخمدان پلی کیستیک عبارتند از:

۱. افزایش آندروژن‌ها که غالباً بصورت تظاهرات پرمویی (هیرسوتیسم) و آکنه خود را نشان می‌دهد.
۲. اختلال عملکرد تخمک‌گذاری که بیشتر بصورت الیگو منوره (افزایش فاصله بین دو قاعدگی بیش از ۳۵ روز) تظاهر می‌کند.

۳. وجود تخمدانهای با نمای پلی کیستیک در تصاویر سونوگرافی

این یافته‌های بالینی، مبنای تعاریف مختلفی به منظور تشخیص این سندرم از سوی مجامع بین‌المللی علمی قرار گرفته است. در ابتدا باید یادآور شویم که PCOS یک سندرم است، یعنی مجموعه‌ای از نشانه‌ها و علائم بالینی وجود دارند که رویهم به تشخیص یک سندرم منجر می‌گردد. بنابراین هرگز نمی‌توان با دیدن یک علامت و یا انجام یک آزمون تشخیصی منفرد، وجود یا عدم وجود این سندرم را اثبات نمود. اما آنچه که تاکنون مورد تأیید جوامع بین‌المللی قرار گرفته است، سه یافته بالینی فوق می‌باشد که به عنوان معیارهای اختصاصی برای PCOS در نظر گرفته شده‌اند.

## معیارهای تشخیصی برای PCOS

### معیارهای سال ۱۹۹۰ انستیتو ملی سلامت

اولین تعریف قابل استفاده برای PCOS از یک کنفرانس تخصصی که در آپریل سال ۱۹۹۰ توسط انستیتوی سلامت ملی ایالات متحده (NIH)<sup>۱</sup> برگزار شده بود، استخراج گردید. ویژگی‌های برجسته PCOS به ترتیب اولویت عبارت بودند از:

- هیپر آندروژنیسم و /یا هیپر آندروژنمی
- فقدان یا کاهش تخمک گذاری مزمن
- رد کردن اختلالات مرتبط مثل اختلالات تیروئید، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای مولد آندروژن و هیپرپرولاکتینمی (۷۰)

### معیارهای تشخیصی روتردام

در سال ۲۰۰۳ کنفرانس تخصصی دیگری در روتردام هلند توسط انجمن رویان شناسی و تولید مثل انسانی اروپا (ESHRE)<sup>۲</sup> و همچنین انجمن طب باروری آمریکا (ASRM)<sup>۳</sup> برگزار گردید که معیارهای تشخیصی PCOS را شامل دو ویژگی از سه ویژگی زیر می دانند به عبارتی دیگر در صورت وجود تنها دو مورد از سه مورد زیر می توان تشخیص PCOS را مطرح نمود:

- کمبود یا فقدان تخمک گذاری
  - علائم بالینی و /یا بیوشیمیایی دال بر وجود هیپر آندروژنیسم (هیپرآندروژنیسم و /یا هیپر آندروژنمی)
  - نمای پلی کیستیک تخمدانها در سونوگرافی (PCO) (۷۱)
- در این تعریف نیز همانند معیارهای تشخیصی NIH ابتدا باید سایر اختلالات احتمالی کنار گذاشته شوند. مشاهده می‌گردد که توصیه‌های فوق جایگزین معیارهای NIH نیست بلکه تعریف PCOS را گسترش می‌دهد. با این تعریف اشکال بالینی دیگری به عنوان فنوتیپ‌های PCOS شناخته می‌شوند که عبارتند از:
- خانم‌های دارای نمای پلی کیستیک در تخمدانها و شواهد بالینی یا بیوشیمیایی افزایش آندروژن، بدون علائم اختلال تخمک گذاری (PCO + HA)
  - خانم‌های دارای نمای پلی کیستیک تخمدانها و اختلال در تخمک گذاری بدون علائم افزایش آندروژن (PCO+ AO)

<sup>1</sup> National Institutes of Health

<sup>2</sup> European Society of Human Reproduction and Embryology

<sup>3</sup> American Society for Reproductive Medicine



## معیارهای تشخیصی AE-PCOS

در سال ۲۰۰۶ به علت تداوم اختلاف نظرها در شناخت PCOS، یک جامعه بین المللی بنام جامعه افزایش آندروژن (AES)<sup>۱</sup> تصمیم گرفت که با ارتقا دانسته ها و تحقیقات پایه‌ای و اساسی بالینی تعریف جدیدی از PCOS را بر اساس شواهد ارائه نماید تا راهنمای تشخیص بالینی و انجام تحقیقات مرتبط قرار گیرد. در این تعریف در صورت وجود سه معیار زیر تشخیص PCOS مسجل می‌گردد:

- افزایش آندروژن‌ها (هیپراندرونیسم بالینی و/یا بیوشیمیایی)
- اختلال عملکرد تخمدان (کمبود یا فقدان تخمک گذاری و/یا نمای مورفولوژیک پلی کیستیک در تخمدان‌ها در سونوگرافی)
- رد کردن سایر علل افزایش آندروژن یا اختلال تخمک گذاری (۷۲)

استفاده از معیار تشخیصی رتردام باعث می‌شود که شکل بالینی خفیفی از این سندرم که فاقد هیپراندرونیسم می‌باشند شناسایی شود. این مبتلایان در سونوگرافی نمای پلی کیستیک تخمدانی داشته و اختلال تخمک گذاری دارند. این بیماران براساس معیارهای NIH ویژگی‌هایی شبیه به بیماران PCOS را با شدت کمتری نشان می‌دهند. این بیماران، به عنوان مبتلایان به PCOS خفیف در نظر گرفته می‌شوند که وضعیت آنها به شدت مبتلایان به نمای بالینی کامل PCOS نبوده و ممکن است اختلالات متابولیکی یا تولید مثلی همانند بیماران با نمای بالینی کامل PCOS را نداشته باشند (۷۳، ۷۴). در واقع هنوز مشخص نگردیده است که زنان با نمای تخمدان پلی کیستیک بدون شواهد هیپراندرونیسم، عوارضی همانند بیماران PCOS داشته باشند. این بدین معنی است که نمای پلی کیستیک در تخمدان‌ها پیشگویی کننده وجود اختلالات مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS با این معیار تشخیصی نیستند. مقایسه تعاریف سه‌گانه رایج برای سندرم تخمدان پلی کیستیک و فنوتیپ‌های قابل تشخیص بر مبنای این تعاریف در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده‌اند. همانطور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، سه گروه بیمار داریم که ممکن است اختلال قاعدگی نداشته باشد (دارای سیکل‌های همراه با تخمک‌گذاری هستند) اما سایر اختلالات را دارند (فنوتیپ‌های I & G, H). و همچنین فنوتیپ " J " که علائم بالینی و آزمایشگاهی افزایش آندروژن‌ها را نداشته ولی اختلال قاعدگی همراه با تخمدان‌های پلی کیستیک در نمای سونوگرافی دارند.

<sup>1</sup> Androgen excess society

## جدول ۱- مقایسه تعاریف مختلف برای سندرم تخمدان پلی کیستیک

تعاریف NIH (۱۹۹۰)	تعاریف روتردام (۲۰۰۳)	تعاریف AE-PCOS (۲۰۰۶)
• آن اوولاسیون مزمن	• اولیگو / آن اوولاسیون	• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر
• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر	• علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپر	• آندروژنیسم
• هیپرآندروژنیسم همراه با رد	• آندروژنیسم	• اختلال عملکرد تخمدانها ( اولیگو
• نمودن وجود سایر بیماری‌های	• تخمدان‌های پلی کیستیک	• / آن اوولاسیون و / یا نمای پلی
• مرتبط نظیر هیپر پلازی آدرنال	• وجود تنها دو ویژگی از سه	• کیستیک در تخمدان‌ها)
• وجود هر دو ویژگی برای	• ویژگی فوق برای تشخیص کافی	• وجود هر دو ویژگی در جهت
• تشخیص ضروری است.	• است.	• تشخیص ضروری است.

## چالش‌های تشخیصی

هر سه معیار تشخیصی PCOS، نقاط ضعف و قوتی دارند. معیارهای NIH مشخصاً معرف بیماران است که به PCOS واضح مبتلا هستند و مواردی از سندرم را شناسایی می‌کند که هیچ یک از محققین و پزشکان در تشخیص آن شک نمی‌کنند. معیار روتردام دو گروه از فنوتیپ‌های جدید را معرفی می‌کند که موضوع چالش برانگیزی برای محققین بوده است، به طوری که نشان داده شده است که عوارض متابولیک و تولید مثلی در این دو فنوتیپ تعریف شده جدید یعنی آن / اولیگو اوولاسیون همراه با PCOM و هیپرآندروژنیسم همراه با PCOM بیشتر به زنان غیر مبتلا شبیه هستند تا زنان مبتلا به PCOS (۷۳، ۷۴). معیارهای NIH و به درجات کمتری معیارهای AES جمعیتی از بیماران را شناسایی می‌کند که نسبت به عموم مردم به طور میانگین (ولی نه همیشه) در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به مقاومت به انسولین هستند. تعریف AES نمی‌تواند افرادی را که تخمدان پلی کیستیک و اختلال تخمک گذاری داشته ولی افزایش واضح آندروژن ندارند و در واقع مبتلا به PCOS هستند را رد نماید. همچنین این تعریف قادر به افتراق دادن بیماران مبتلا به آمنوره هیپوتالاموسی و تخمدان‌های پلی کیستیک از خانم‌های لاغر مبتلا به PCOS نمی‌باشد. عوارض بلند مدت این دو گروه با هم متفاوت هستند. عوارضی نظیر پوکی استخوان که در مبتلایان به آمنوره هیپو تالاموسی مشاهده می‌شود در مبتلایان به PCOS دیده نمی‌شود در حالی که افزایش خطر بروز دیابت فقط در بیماران PCOS مشاهده می‌گردد. در صورت استفاده از معیار تشخیصی روتردام ESHRE/ASRM یک گروه نامتجانس تر از خانم‌ها شناسایی می‌شوند که شیوع کلی مقاومت به انسولین در آنها کمتر از افراد مبتلایی است که معیارهای NIH و AES را دارند. از طرفی معیارهای روتردام با تأکید بر نمای پلی کیستیک در ظاهر تخمدان‌ها، یک گروه از زنان را شناسایی می‌کند که ممکن است در صورت دریافت رژیم‌های درمانی تحریک تخمک گذاری برای نازایی در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان باشند. همچنین مشاهده می‌گردد که در زنان مبتلا به PCOS نسبت به عموم مردم، چاقی در ۳۰-۶۰ درصد بسته به کشور محل سکونت فرد، مقاومت به انسولین و هیپر انسولینمی در ۷۰-۵۰ درصد مبتلایان و نسبت LH به FSH بیشتر از ۲ به ۳ در ۳۰-۵۰ درصد

موارد شیوع بیشتری دارد. در حالیکه هیچکدام از این ویژگی ها جز معیارهای تشخیصی اصلی نیستند و در بسیاری از اختلالات شایع به غیر از PCOS هم دیده می‌شوند (مانند چاقی و مقاومت به انسولین). از طرفی دیگر درخصوص تعیین امتیاز هیرسوتیسم بر مبنای جدول فریمن - گالوی وفاق کاملی وجود ندارد.

## عوارض

سندرم تخمدان پلی کیستیک باعث بروز اختلالات زودرس و دیررس در فرد مبتلا می‌شود که بر روی کیفیت زندگی آنها تاثیر بسزایی دارد. اختلالات زودرس این سندرم عبارتند از:

۱. اختلالات قاعدگی
  ۲. کاهش قدرت باروری و نازایی
  ۳. اختلالات پوستی ناشی از افزایش آندروژن ها شامل:
    - آکنه
    - هیرسوتیسم
    - آلوپسی آندروژنیک
  ۴. افزایش خطرات عوارض مامایی در هنگام بارداری شامل:
    - فشارخون ناشی از بارداری (PIH)<sup>۱</sup>
    - دیابت دوران بارداری (GDM)<sup>۲</sup>
- اختلالات دیررس همراه با این سندرم عبارتند از :

۱. سرطان ها
    - هیپر پلازی و کارسینوم آندومتر
    - سرطان پستان
    - سرطان تخمدان
  ۲. دیابت نوع ۲
  ۳. سندرم متابولیک
  ۴. بیماری‌های قلبی - عروقی
- در این میان، عوارض روحی- روانی و کیفیت عملکرد جنسی زنان مبتلا به PCOS نیز از جمله مشکلاتی هستند که می‌توان در بین عوارض زودرس و یا عوارض دیررس طبقه بندی نمود.

<sup>1</sup> Pregnancy-induced hypertension

<sup>2</sup> Gestational Diabetes Mellitus

**جدول ۲-** تمامی فنوتیپ‌های احتمالی بر اساس وجود یا فقدان الیگو اولاسیون، هیپرآندروژنمی، هیرسوتیسم و

تخمدان پلی کیستیک PCOM (۷۲)

فنوتیپ‌های احتمالی PCOS													A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
P	O	N	M	L	K	J	I	H	G	F	E	D																
-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	هیپر آندروژنمی		افزایش آندروژن										
-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	هیپر آندروژنیسم												
-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	اولیگو / آن اوولاسیون		اختلال عملکرد تخمدان‌ها										
-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	تخمدان‌های پلی کیستیک		مورفولوژی پلی کیستیک در تخمدان‌ها										
										*	*	*	*	*	*	ویژگی‌های NIH (۱۹۹۰)												
							*	*	*	*	*	*	*	*	*	ویژگی‌های روتردام (۲۰۰۳)												
							*	*	*	*	*	*	*	*	*	ویژگی‌های AE- PCOS (۲۰۰۶)												

گروه A: بیمارانی هستند که علائم بالینی و آزمایشگاهی افزایش آندروژن‌ها را دارند، همچنین اختلال قاعدگی داشته و در نمای سونوگرافیک نیز شاهد کیست‌های متعدد تخمدانی خواهیم بود (HA+ AO+ PCO)

گروه B: بیمارانی هستند که ممکن است موی زائد داشته باشند، ولی در تست‌های آزمایشگاهی علائمی از افزایش آندروژن‌ها را نخواهیم داشت، همچنین اختلال قاعدگی داشته و در نمای سونوگرافیک نیز شاهد کیست‌های متعدد تخمدانی خواهیم بود.

گروه C: بیمارانی که موی زائد ندارند، اما در تست‌های آزمایشگاهی علائم افزایش آندروژن‌ها مشاهده می‌شود، همچنین اختلال قاعدگی داشته و در نمای سونوگرافیک نیز شاهد کیست‌های متعدد تخمدانی خواهیم بود.

گروه D: بیمارانی هستند که علائم بالینی و آزمایشگاهی افزایش آندروژن‌ها را دارند، همچنین اختلال قاعدگی داشته ولی در نمای سونوگرافی از تخمدانها کیست وجود ندارد.

گروه E: بیمارانی هستند که موی زائد و اختلال قاعدگی داشته ولی در تست‌های آزمایشگاهی افزایش آندروژن‌ها مشاهده نشده و همچنین نمای سونوگرافیک تخمدان‌ها نیز طبیعی است.

گروه F: بیمارانی هستند که علیرغم اختلال افزایش آندروژن‌ها در تست‌های آزمایشگاهی ولی فاقد موی زائد بوده و اختلال قاعدگی دارند اما در سونوگرافی نیز کیستی در تخمدان‌ها مشاهده نمی‌شود.

در تمامی این شش گروه اختلال عملکرد تخمدانی که همراه با الیگو / آن اوولاسیون است، جزء ثابت علائم بالینی این بیماران می‌باشد.

### کاهش قدرت باروری و نازایی

از آنجایی که PCOS نتیجه عدم تعادل هورمونی در زنان است می‌تواند منجر به کاهش قدرت باروری به دنبال عدم تخم‌گذاری و یا ناباروری گردد (۷۵، ۷۶). PCOS دلیل بیش از ۷۵ درصد نازایی‌ها می‌باشد (۷۷).

## پرفشاری خون

افزایش فشار خون در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با جمعیت عمومی زنان بالاتر می باشد (۷۸-۸۱). در تمامی این مطالعات عامل مشترک در بروز هیپرتانسیون در این زنان چاقی می باشد. از آنجایی که چاقی در زنان مبتلا به PCOS شایعتر است لذا افزایش شیوع بیشتر هیپرتانسیون در این زنان دور از انتظار نمی باشد (۸۲). حتی نشان داده شده است که زنان مبتلا به PCOS ۴۰ درصد احتمال بیشتری از افزایش فشارخون نسبت به زنان غیر مبتلا دارند (۸۳).

## دیابت نوع ۲

مطالعات حاکی از افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در مبتلایان به PCOS می باشد (۸۴). همچنین احتمال بروز عدم تحمل گلوکز در زنان مبتلا به PCOS نسبت به جمعیت عادی از شیب رو به بالایی برخوردار است (۸۵-۸۸). هرچند نشان داده شده است که با افزایش سن، هیپرانسولینمی منتج از مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS در سنین باروری بیش از زنان غیر مبتلا کاهش می یابد و درنهایت به نظر می رسد که عوارض متابولیک در زنان مبتلا به PCOS در سنین بالاتر کمتر از آن چیزی باشد که در ابتدا برآورد شده است (۸۹). البته مطالعات مبتنی بر جمعیت تفاوت در بروز سندرم متابولیکی که در مطالعات بالینی مطرح کرده اند را نشان نداده اند و به نظر می رسد که برآورد عوارض ثانویه منتسب به سندرم تخمدان پلی کیستیک تا حدود زیادی متاثر از نوع مطالعه باشد (۹۰).

## افزایش خطرات فشارخون و دیابت در دوران بارداری

مطالعات نشان می دهند که زنان مبتلا به PCOS از نظر عوارض دوران بارداری بخصوص فشارخون و دیابت دوران بارداری باید تحت مراقبت خاص باشند، چرا که شانس ابتلا این زنان به پره اکلامپسی و PIH به ترتیب ۲ و ۲/۴ برابر نسبت به زنان گروه کنترل می باشد. همچنین خطر ابتلا به هیپوگلیسمی نوزادی در این زنان سه برابر بیش از زنان غیر مبتلا است (۹۱).

## اختلالات دیررس

اختلالات دیررس همراه با این سندرم عبارتند از :

### ۱- هیپرپلازی و کارسینوم آندومتر

سرطان رحم شایعترین بدخیمی زنان در کشورهای توسعه یافته می باشد. بروز آن در هر ۱۰۰۰۰۰ زن ۱۲/۹ درصد برآورد شده است (۹۲). در سال ۲۰۰۸ حدود ۲۸۸,۰۰۰ زن مبتلا به سرطان رحم در سراسر جهان شناسایی شدند (۹۳). نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان رحم ۱/۷ تا ۲/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن برآورد شده است (۹۲). عوامل خطر ابتلا به این سرطان متعدد می باشد. اصلی ترین عامل خطر این بیماری استروژن های اندوژن یا اگزوژن بدون مقابله

کافی با پروژسترون است (۹۴، ۹۵). سایر ریسک فاکتورها عبارتند از چاقی، عدم سابقه بارداری<sup>۱</sup> و نازایی، دیابت، فشارخون بالا، منارک زودرس یا منوپوز دیررس، سن و تومورهای ترشح کننده استروژن. از آنجایی که خطر ابتلا به چاقی، نازایی، دیابت و فشارخون در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر مبتلا بالاتر می باشد، لذا زنان مبتلا به PCOS با خطر بیشتری نسبت به ابتلا به هیپرپلازی آندومتر و سرطان رحم روبرو هستند. ۱۹/۲ درصد زنان مبتلا به PCOS به هیپرپلازی آندومتر مبتلا هستند (۹۶). ارتباط بین PCOS و کانسر رحم نیز در مطالعات نشان داده شده است (۹۷). خطر ابتلا به کانسر آندومتر در زنان مبتلا به PCOS ۲/۷ برابر زنان غیر مبتلا می باشد (۲، ۹۸).

## ۲- سرطان پستان و سرطان تخمدان

خطر ابتلا به سرطان پستان و تخمدان در زنان مبتلا به PCOS مشابه جمعیت عادی زنان می باشد (۹۹). مطالعه متآنالیز نیز افزایش معنی داری را در میزان خطر ابتلا به سرطان پستان و سرطان تخمدان در بین زنان مبتلا به PCOS، نشان نداد (۲).

## ۳- سندرم متابولیک

مطالعات متعددی نشان داده اند که زنان مبتلا به PCOS با پروفایل متابولیک غیر طبیعی نظیر دیس لیپیدمی، اختلال تحمل گلوکز و افزایش فشارخون روبرو هستند (۱۰۰، ۱۰۱). بنابر این انتظار می رود که شیوع سندرم متابولیک در این زنان بالاتر از زنان غیر مبتلا باشد. علیرغم بالاتر بودن شیوع مقاومت به انسولین زنان مبتلا به PCOS، شواهدی از شایعتر بودن سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS نسبت به جمعیت عادی زنان دیده نشده است (۹۰). مطالعه دیگری نیز علیرغم شایعتر بودن سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS شواهدی مبنی بر ارتباط این سندرم بطور اختصاصی با PCOS را نشان نداد (۱۰۲). به هر حال بنظر می رسد که در خصوص بالاتر بودن خطر ابتلا به سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان غیر عادی نیاز به مطالعات بیشتری باشد.

## ۴- بیماری های قلبی - عروقی

بیماری های قلبی - عروقی شامل بیماری عروق کرونری، سکتة مغزی و بیماری عروق محیطی، یک علت عمده مرگ و میر می باشد که حداقل در ایالات متحده در ۶ درصد از کل جمعیت دیده می شود (۱۰۳). عواملی همچون شیوع مقاومت به انسولین، هیپرآندروژنمی، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و چاقی عمومی و شکمی از عوامل خطر ساز بروز بیماری های قلبی - عروقی هستند. لذا احتمال افزایش بروز بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به PCOS دور از انتظار نمی باشد. چنانچه در مبتلایان به PCOS شیوع بالاتری از دیس لیپیدمی گزارش شده است (۱۰۰، ۱۰۴، ۱۰۵). همچنین شواهدی به نفع بروز بیماری های قلبی - عروقی در مبتلایان به PCOS یافت

<sup>1</sup> Nulliparity

شده است که شامل تغییرات مورفولوژیک از قبیل هیپرتروفی بطن چپ (۱۰۶) ، افزایش ضخامت لایه اینتیمیای مدیای کاروتید (۱۰۷) و کلسیفیکاسیون عروق کرونری و آئورت (۱۰۸) ، کاهش برون ده بطن چپ (۱۰۹) و افزایش مقاومت نسبت به عمل گشادکنندگی عروق توسط انسولین می‌باشند (۱۱۰) . با این وجود، اندک مطالعاتی مبتنی بر جمعیت وجود دارد که ارتباط PCOS را با ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی بررسی کرده و به دور از تورش ناشی از نمونه گیری، روند تغییرات قلبی-عروقی را در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان سالم ارائه دهد (۸۹،۱۱۱) . نتایج این مطالعات نشان داده اند که اگرچه PCOS می تواند بر روی عوامل خطر ساز بیماری های قلبی \_ عروقی تاثیر داشته یا حتی آنها را تشدید نمایند، ولی سن بروز تظاهرات بالینی را در گروه سنی قبل از یائسگی کاهش نمی دهد (۸۱،۱۱۲) .

### ۵- عوارض خلقی ، کیفیت زندگی و کیفیت عملکرد جنسی زنان

از جمله عوارض دیگری که در بین مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع است اختلالات خلقی نظیر افسردگی و اضطراب و همچنین کاهش عملکرد جنسی و کاهش کیفیت زندگی می باشد (۱۱۳-۱۱۵) . میزان شیوع افسردگی در بین مبتلایان به PCOS بین ۲۸ تا ۶۴ درصد گزارش شده است (۵۷، ۱۱۶، ۱۱۷) . علت افسردگی و اضطراب در این بیماران کاملا شناخته نشده است اما تصویری که این بیماران از وضع ظاهری خود به علت چاقی و هیرسوتیسم دارد یکی از علل مطرح شده در افزایش افسردگی و اضطراب این بیماران بیان شده است (۱۱۸) . عواملی که سبب کاهش کیفیت زندگی این مبتلایان میشود نیز متعدد بوده و ابعاد فیزیکی جسمانی ، شناختی ، عاطفی و اجتماعی را در بر می‌گیرد (۱۱۹) . یافته ها در رابطه با وجود ارتباط بین آندروژن ها و خلق افراد ضد و نقیض است (۱۱۳) . اما نازایی به عنوان یکی از عوامل مهم در بروز افسردگی و کاهش کیفیت عملکرد جنسی این مبتلایان به خوبی نشان داده شده است (۱۲۰) مطالعه مورد شاهدهی در زنانی که از نظر BMI با یکدیگر یکسان سازی شده بودند نشان داده است که میزان ابتلا به کاهش میزان خواب، نگرانی و ترس و همچنین درد در میان زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل شایعتر است (۱۲۱) . بر اساس شواهد موجود به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به PCOS علاوه بر در نظر گرفتن مشکلات جسمی آنها، بررسی و درمان مشکلات روحی-روانی نیز باید مد نظر متخصصین قرار گیرد.

### اپیدمیولوژی جهانی

سندرم تخمدان پلی کیستیک به عنوان شایعترین بیماری اندوکراین در زنان سنین باروری شناخته می شود. بررسی میزان شیوع این سندرم تا حدود زیادی بستگی به نوع تعریفی دارد که در برآورد بیماری در نظر گرفته شده است (۱۲۲) . در بیشتر مطالعات جهانی با استفاده از تعریف NIH شیوع PCOS در بین جمعیت عادی (غیر انتخابی) ۴ تا ۸ درصد برآورد شده است (۵۵، ۱۲۲، ۱۲۳) . چندین مطالعه نشان داده اند که میزان شیوع PCOS با استفاده از تعریف روتردام تقریبا دو تا سه برابر بیشتر از میزان شیوع با تعریف NIH/NICHD می‌باشد (۱۲۲، ۱۲۴-۱۲۶) . سابقه خانوادگی ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از عوامل خطر در ابتلا به

این سندرم می‌باشد شاید به همین دلیل است که این سندرم یک بیماری ارثی محسوب می‌گردد (۱۲۷، ۱۲۸). شیوع بالای PCOS و اشکال ظاهری آن در بین اقوام درجه یک می‌تواند نتیجه تأثیرات ژنتیک این بیماری باشد (۱۲۹). بعلاوه تطابق بیشتری در ابتلا به این سندرم در بین دو قلوهای همسان در مقابل دو قلوهای غیر همسان دیده شده است اما چگونگی به ارث رسیدن آن نامعلوم می‌باشد (۱۲، ۱۲۹). عوامل دیگری نیز وجود دارند که در افزایش شیوع این سندرم دخیل می‌باشند. سابقه ای از افزایش وزن، غالباً مقدم بر بروز شکل کلینیکی این سندرم مشاهده می‌شود (۱۳۰). به طوری که تغییر روش زندگی همراه با کاهش وزن، کاهش چربی‌های شکمی با کاهش میزان تستوسترون و افزایش مقاومت به انسولین همراه بوده و سبب کاهش هیرسوتیسم در زنان مبتلا به PCOS می‌شود (۱۳۱). شیوع PCOS در زنان چاقی که برای کاهش وزن مراجعه کرده بودند ۲۸/۳٪ گزارش شده است (۱۳۲). علیرغم وجود این یافته‌ها تفاوت معنی‌داری در گزارش میزان شیوع این سندرم در بین جمعیت عمومی و ارتباط آن با درجات مختلف چاقی مشاهده نشده است (۱۳۳). شیوع PCOS برای زنان کم‌وزن، با وزن طبیعی، اضافه وزن، چاق خفیف، چاق متوسط و به شدت چاق به ترتیب ۸/۲، ۹/۸، ۹/۹، ۵/۲، ۱۲/۴ و ۱۱/۵ درصد است (۱۳۴). محققین چنین نتیجه گرفته‌اند که اگرچه چاقی ممکن است خطر ابتلا به PCOS را افزایش دهد اما اثر آن نسبتاً کم می‌باشد (۱۳۴).

در مبتلایان به اپی‌لپسی، افزایشی از برخی بیماری‌های تولید مثل، نظیر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده شده است (۱۳۵). میزان شیوع این سندرم با استفاده از تعاریف NIH برای تشخیص بیماری در بین زنان مبتلا به اپی‌لپسی ۲۶ درصد گزارش شده است (۱۳۶) در این مطالعه، از بین ۵۰ شرکت‌کننده ۱۶ نفر (۲۶٪) آنها مبتلا به صرع بودند. وجود ۵ بیمار (۳۱٪) مبتلا به PCOS، در بین این ۱۶ نفر، فرضیه افزایش خطر ابتلا به این سندرم را در بین مبتلایان به صرع تقویت می‌نماید. داروهای نظیر والپروئیک اسید، در بیماران مبتلا به صرع، بیماران دو قطبی و میگرن بطور وسیعی استفاده می‌شود. زنان مبتلا به صرع هنگام درمان با این دارو تظاهراتی همچون مبتلایان به PCOS نظیر اختلال قاعدگی، کیست‌های متعدد تخمدانی و افزایش تستوسترون سرم را نشان می‌دهند (۱۳۷، ۱۳۸). استفاده از لاموتریژین (Lamotrigine) به جای والپروئیک اسید در درمان زنان مبتلا به اپی‌لپسی، سبب کاهش شاخص توده بدنی، میزان انسولین سرم ناشتا و کاهش غلظت تستوسترون می‌شود (۱۳۹).

دیابت نوع یک و دو، همچنین دیابت دوران بارداری با افزایش شیوع PCOS همراه هستند. در مطالعه ای بر روی ۸۵ زن قفقازی مبتلا به دیابت نوع یک ۱۸/۸ درصد آنها (۱۶ نفر) با استفاده از تعریف NIH/NICHD مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند (۱۴۰). این میزان در مطالعه دیگری با ۴۲ زن مبتلا به دیابت نوع یک که با ۳۸ زن در گروه کنترل که از نظر سن، وزن و BMI یکسان سازی شده بودند با استفاده از تعریف ESFRE/ASRM ۴۰/۵٪ در گروه دیابتی‌ها در مقابل ۲/۶٪ در گروه کنترل گزارش شده است (۱۴۱). شیوع PCOS در بین مبتلایان به دیابت نوع ۲ شایعتر بوده و در حدود ۸۲ درصد گزارش شده است (۱۴۲). میزان شیوع PCOS (بر مبنای تعریف NIH/NICHD) در بین مبتلایان به دیابت نوع دو ۲۶/۷٪ گزارش شده است (۱۴۳). وقوع دیابت دوران بارداری در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان غیر مبتلا به PCOS نیز بطور



معنی داری بالاتر گزارش شده است (۱۴۴). مطالعات کوهورت نیز حاکی از افزایش معنی داری در میزان خطر ابتلا به دیابت دوران بارداری در زنانی است که مشکلات نازایی و بخصوص ابتلا به PCOS را در تاریخچه باروری خود دارند (۱۴۵). عواملی که با افزایش خطر ابتلا به PCOS در نوجوانان همراه است شامل عوامل نوزادی نظیر وزن بالای هنگام تولد در نوزادان دختر که از مادران چاق متولد شده‌اند، پرمویی کرکی مادرزادی و وزن کم هنگام تولد شناسایی شده‌اند. عوامل خطری که بعدها در دوران کودکی موجب این بیماری می‌شوند شامل بلوغ زودرس، بلوغ آتیپیک زودرس مرکزی، سندرم چاقی، آکانتوزیس نیگریکنس و سندرم متابولیک می‌باشند (۳). همچنین شواهدی در دست است که نشان می‌دهند با احتمال بسیار بالایی نوجوانانی که مبتلا به قاعدگی‌های نامنظم هستند نیز در آینده به این سندرم مبتلا خواهند شد (۱۴۶).

### اپیدمیولوژی در ایران

تعداد محدودی از مطالعات به بررسی میزان شیوع سندرم تخمدان پلی کیستیک در ایران پرداخته‌اند. مطالعه‌ای مبتنی بر جمعیت، میزان شیوع PCOS را در جمعیت زنان ایرانی سنین باروری با استفاده از تعریف NIH ۷/۱ درصد و با تعریف روتردام ۱۴/۶ درصد برآورد نموده است (۱۲۶). مطالعه متا آنالیزی که در سال ۲۰۱۵ در ایران بر روی ۳۰ مقاله معتبر صورت گرفته است میزان شیوع این سندرم را بر مبنای تعریف NIH ۶/۸ درصد و بر مبنای تعریف روتردام ۱۹/۵ درصد تخمین زده است (۱۲۷). میزان شیوع این سندرم در بین دختران نوجوان (۱۶-۲۰ ساله) ایرانی ۸/۳ درصد گزارش شده است (۱۴۷). مطالعه کوهورتی در ایران نشان داده است که ۲۸/۸ درصد از زنان مبتلا به PCOS به بیماری‌های متابولیکی از جمله سندرم متابولیک در آینده مبتلا شده‌اند (۱۴۸). مطالعه‌ای در ایران نشان داده است که بین دیابت نوع ۲ و PCOS ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. شیوع PCOS در بین بیماران دیابتی در سنین باروری ۸/۳ درصد گزارش شده است (۱۴۹). میزان وقوع دیابت دوران بارداری در زنان ایرانی مبتلا به PCOS که با استفاده از روش‌های هورمونی باردار شده بودند ۴۴/۴ درصد در مقایسه با ۲۹/۹ درصد در زنانی که بدون سابقه PCOS و به دلایل دیگری نازایی داشته و با استفاده از روش‌های هورمونی باردار شده بودند، گزارش شده است (۱۵۰).

### پیشگیری سطح اول

مطالعه کارآزمایی بالینی در خصوص پیشگیری اولیه از ابتلا به این سندرم تاکنون صورت نگرفته است، اما تصور می‌شود که مداخلات تغییر روش زندگی نظیر رژیم‌های غذایی مناسب همراه با ورزش منظم بتواند از بروز این بیماری جلوگیری نماید. کاهش وزن مستقل از رژیم غذایی منجر به بهبود اکثر متغیرهای آنتروپومتریک، باروری و متابولیک شده و می‌تواند در پیشگیری از عوارض این بیماری موثر باشد.

## پیشگیری سطح دوم

برای پیشگیری ثانویه از بروز عوارض متابولیک و قلبی-عروقی در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک، ارزیابی بالینی دقیق از بیماران در کلینیک توصیه شده است. ابتلا به چاقی یا وزن طبیعی همراه با سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های متابولیک و دیابت یا عوارض بالینی مقاومت به انسولین نظیر آکانتوزیس نیگریکنس یا چاقی احشایی در راستای غربالگری بیماران از نظر سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک، دیس لیپیدمی و فشارخون بالا بشدت توصیه می‌گردد. درمان افراد مبتلا به این سندرم باید با در نظر گرفتن خصوصیات فردی و علائم بیمار همراه با پیشگیری از بروز اختلالات متابولیک صورت گیرد (۱۵۱).

## شیوه زندگی و PCOS

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اصلاح شیوه زندگی به عنوان خط اول درمان می‌تواند نقش مهمی در بهبود یافته‌های بالینی، متابولیکی و هورمونی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک داشته باشند (۱۵۲). مداخلات مبتنی بر شیوه زندگی شامل تغییرات رژیم غذایی (محدودیت کالری و تغییر ترکیب رژیم غذایی)، فعالیت فیزیکی، کاهش وزن و رفتار درمانی می‌باشد (۱۵۳-۱۵۵) کاهش وزن بدن به میزان ۵ تا ۱۰ درصد، می‌تواند موجب بهبود اختلالات هورمونی و متابولیکی شده و در نهایت منجر به تخمک گذاری گردد (۱۵۶-۱۵۸). محدود کردن دریافت انرژی همزمان با کاهش وزن موجب بهبود تخمک‌گذاری، کاهش سطوح آندروژن‌ها و کاهش مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌شود (۱۵۹). برخی از تغییرات رژیم غذایی که در مطالعات برای بهبود وضعیت بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفته و پیشنهاد شده‌اند شامل رژیم‌هایی با محدودیت کالری به میزان استاندارد، رژیم‌های غذایی با نمایه گلیسمی پایین، رژیم غذایی حاوی مقادیر بالای پروتئین و توزیع کالری روزانه می‌باشد (۱۶۰-۱۶۴).

با وجود مطالعاتی مبنی بر اثربخشی ترکیبات مختلف رژیم غذایی، به نظر می‌رسد که محدودیت انرژی رژیم غذایی مستقل از ترکیب آن موجب بهبود اختلالات تولید مثلی و متابولیکی در افراد مبتلا به PCOS می‌شود. (۱۳۹، ۱۴۵) با توجه به نتایج مطالعات، در حال حاضر نمی‌توان ترکیب مناسب رژیم غذایی را تعیین کرد، ولی به نظر می‌رسد رژیم‌های غذایی با نمایه گلیسمی پایین در بهبود اختلالات تولید مثلی و متابولیکی، مفید باشند (۱۴۵). گرچه یک رژیم با کربوهیدرات پایین ممکن است بیشتر از رژیم استاندارد، باروری، پارامترهای متابولیک، اندوکراین و کاهش وزن در زنان مبتلا به PCOS را بهبود دهد، اما بسیاری از مطالعات نشان می‌دهند که رژیم کم کربوهیدرات یک اثر اضافی روی محدودیت کالری اعمال می‌نماید. به نظر می‌رسد کاهش وزن و کاهش کالری دریافتی نسبت به ترکیب رژیم غذایی اثر اصلی بر بهبود وضعیت بیمار داشته باشد و هر گونه رژیم غذایی یا فعالیت فیزیکی که موجب محدودیت دریافت کالری و کاهش وزن گردد، می‌تواند علائم بالینی و بیوشیمیایی را در زنان مبتلا به PCOS کاهش دهد و در نتیجه کیفیت زندگی زنان را ارتقا بخشد. بنابراین مداخلات شیوه زندگی از جمله رژیم غذایی مناسب به همراه فعالیت فیزیکی در بیماران مبتلا به PCOS مورد توجه ویژه بوده و کاهش وزن به

عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک چاق و دارای اضافه وزن، پیشنهاد شده است (۱۳۰، ۱۴۱، ۱۴۶).

## منابع

1. American Society for Reproductive Medicine. (2012). Fact sheet: Polycystic ovary syndrome (PCOS). Retrieved March 29, 2013, from [http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM\\_Content/Resources/Patient\\_Resources/Fact\\_Sheets\\_and\\_Info\\_Booklets/PCOS.pdf](http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/PCOS.pdf)
2. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-58.
3. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:787-96.
4. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:219-31.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005 24;352:1223-36.
6. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
7. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:786-9.
8. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3558-62.
9. Chiavaroli V, Liberati M, D'Antonio F, et al. GnRH analog therapy in girls with early puberty is associated with the achievement of predicted final height but also with increased risk of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;163:55-62.
10. Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Daneshpour MS, et al. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene*. 2013;515:193-6.
11. Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Jun;38(6):653-8.
12. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.
13. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1275-83.
14. Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, et al. Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adiponectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med* 2013;11:185-94.
15. Tehrani FR, Zarkesh M, Tohidi M, et al. Is the association between insulin resistance and diabetogenic haematopoietically expressed homeobox (HHEX) polymorphism (rs1111875) affected by polycystic ovary syndrome status? *Reprod Fertil Dev* 2015 [Epub ahead of print].
16. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:1202-15.
17. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:265-93.

18. Tosi F, Negri C, Perrone F, Doriz, et al. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1712-9.
19. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-16.
20. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-80.
21. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003053.
22. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:105-11.
23. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1470-4.
24. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2248-56.
25. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-72.
26. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
27. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975;55:699-706.
28. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of Hyperandrogenemia in the Polycystic Ovary Syndrome Diagnosed by the NIH 1990 Criteria. *Fertil Steril* 2010;93:1938-41.
29. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:177-91.
30. Rosenfield RL. Clinical practice: Hirsutism. *N Engl J Med*. 2005;353:2578-88.
31. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *Journal of Clinical Endocrinology* 1961;21(1440-1447).
32. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-62.
33. Javorsky E, Perkins AC, Hillebrand G, et al. Race, rather than skin pigmentation, predicts facial hair growth in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:24-6.
34. Kazemi H, Ramezani Tehrani F, Minoee S, et al. Women self-perception of excess hair growth, as a predictor of clinical hirsutism: a population-based study. *J Endocrinol Invest* 2015;38:923-8.
35. Khomami MB, Tehrani FR, Hashemi S, et al. Of PCOS symptoms, hirsutism has the most significant impact on the quality of life of Iranian women. *PLoS One* 2015;10:e0123608.
36. R. K. Bhathena. Insulin resistance and the long-term consequences of polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;31:105-10.
37. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:144.
38. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.

39. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr* 1997;130:30-9.
40. Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol* 2012;51:1162-74.
41. Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:142-8.
42. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131:S163-86.
43. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin* 2013;31:119-27.
44. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg* 2001;27:53-4.
45. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol* 2011;164:5-15.
46. Gonzalez ME, Cantatore-Francis J, Orlow SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients. *Br J Dermatol* 2010;163:378-85.
47. Hud JA, Jr., Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD, Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-4.
48. Dassanayake AS, Kasturiratne A, Niriella MA, et al. Prevalence of Acanthosis Nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome. *BMC Res Notes* 2011;4:25.
49. Chang Y, Woo HY, Sung E, Kim CH, Kang H, Ju YS, et al. Prevalence of acanthosis nigricans in relation to anthropometric measures: community-based cross-sectional study in Korean pre-adolescent school children. *Pediatr Int* 2008;50:667-73.
50. Rafalson L, Eysaman J, Quattrin T. Screening obese students for acanthosis nigricans and other diabetes risk factors in the urban school-based health center. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:747-52.
51. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. *Am J Med* 1989;87:269-72.
52. Stuart CA, Gilkison CR, Smith MM, et al. Acanthosis nigricans as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:73-9.
53. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
54. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, et al. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985;34:101-7.
55. Dong Z, Huang J, Huang L, et al. Associations of acanthosis nigricans with metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *J Dermatol* 2013;40:188-92.
56. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, et al. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1812-6.
57. Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010;93:2421-3.
58. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;94:357-9.
59. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry* 2010;51:599-602.

60. Zhuang J, Wang X, Xu L, et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008575.
61. Naessen S, Carlstrom K, Garoff L, et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women--an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:388-94.
62. Morgan J, Scholtz S, Lacey H, Conway G. The prevalence of eating disorders in women with facial hirsutism: an epidemiological cohort study. *Int J Eat Disord* 2008;41:427-31.
63. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, et al. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume. *Hum Reprod* 2013;28:1361-8.
64. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
65. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
66. Amer SA, Li TC, Bygrave C, et al. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2002;17:1616-22.
67. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1711-5.
68. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, et al. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:810-9.
69. Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Noroozadeh M, Azizi F. Normal cut-off values for hyperandrogenaemia in Iranian women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:51-5.
70. Zawadzki J, Dunaif A, Givens J, Haseltine F. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach.. In: *Polycystic ovary syndrome*. Cambridge Blackwell Scientific Publications; 1992.
71. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
72. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
73. Tehrani FR, Rashidi H, Khomami MB, et al. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:89.
74. Hosseinpanah F, Barzin M, Keihani S, et al. Metabolic aspects of different phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:93-9.
75. Goldenberg N, Glueck C. Medical therapy in women with polycystic ovarian syndrome before and during pregnancy and lactation. *Minerva Ginecol* 2008;60:63-75.
76. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008;26:72-84.
77. Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. *Endocrine* 2006;30:27-33.
78. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009;12:22-5.
79. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-25.
80. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-4.

81. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001;16:556-60.
82. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
83. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1357-63.
84. Celik C, Tasdemir N, Abali R, et al. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril* 2014;101:1123-8 e1.
85. Norman RJ, Masters L, Milner CR, et al. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1995-8.
86. Legro RS, Gnatuk CL, Kunselman AR, Dunaif A. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3236-42.
87. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
88. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:210-5.
89. Ramezani Tehrani F, Montazeri SA, Hosseinpanah F, et al. Trend of Cardio-Metabolic Risk Factors in Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0137609.
90. Hosseinpanah F, Barzin M, Tehrani FR, Azizi F. The lack of association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:692-7.
91. Foroozanfard F, Moosavi SGA, Mansouri F, Bazarganipour F. Obstetric and Neonatal Outcome in PCOS with Gestational Diabetes Mellitus. *J Family Reprod Health* 2014;8:7-12.
92. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
93. World cancer research fund international. Cancer facts and figures: Endometrial cancer rates. [http://www.wcrf.org/cancer\\_statistics/cancer\\_facts/endometrial\\_cancer\\_rates.php](http://www.wcrf.org/cancer_statistics/cancer_facts/endometrial_cancer_rates.php) (Accessed on January 30, 2016).
94. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
95. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1317-25.
96. Prakansamut N, Sirayapiwat P, Triratanachai S. The percentages of endometrial hyperplasia and endometrial cancer among polycystic ovary syndrome (PCOS) patients presenting with abnormal menstrual pattern. *J Med Assoc Thai* 2014;97:159-64.
97. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med* 2008;26:62-71.
98. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013;78:782-5.
99. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015;136:99-103.
100. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111:607-13.

101. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-7.
102. Dewailly D, Pigny P, Soudan B, et al. Reconciling the definitions of polycystic ovary syndrome: the ovarian follicle number and serum anti-Mullerian hormone concentrations aggregate with the markers of hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4399-405.
103. Azziz R. *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*: Springer; 2007 edition (July 3, 2007); 2007.
104. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5454-61.
105. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, et al. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 No;88:5137-44.
106. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6072-6.
107. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, et al. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1224-9.
108. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2562-8.
109. Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696-701.
110. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-5.
111. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003;24:302-12.
112. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:595-600.
113. Bazarganipour F, Ziaei S, Montazeri A, et al. Psychological Investigation in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013;11:141.
114. Rasgon NL, Rao RC, Hwang S, et al. Depression in women with polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical correlates. *J Affect Disord* 2003;74:299-304.
115. Eftekhari T, Sohravand F, Zabandan N, et al. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome and its affected domains. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2014;12:539-46.
116. Bhattacharya SM, Jha A. Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010;94:357-9.
117. Laggari V, Diareme S, Christogiorgos S, et al. Anxiety and depression in adolescents with polycystic ovary syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009;30:83-8.
118. De Niet JE, De Koning CM, Pastoor H, et al. Psychological well-being and sexarache in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2010;25:1497-503.



119. Nasiri Amiri F, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. The Experience of Women Affected by Polycystic Ovary Syndrome: A Qualitative Study From Iran. *Int J Endocrinol Metab* 2014;12:e13612.
120. Hashemi s, Ramezani Tehrani F, Noroozadeh M, et al. Infertility, the Most Adverse Outcome Among Sexual Function Outcome Affecting of Iranian Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;16:197-204.
121. Jedel E, Waern M, Gustafson D, et al. Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum Reprod* 2010;25:450-6.
122. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
123. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
124. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol* 2011;62:238-42.
125. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:39.
126. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2012;27:3067-73.
127. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. Current developments in the molecular genetics of the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:51-4.
128. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 8;95:14956-60.
129. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:707-18.
130. Isikoglu M, Berkkanoglu M, Cemal H, Ozgur K. Polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? In: Allahbadia GN, Agrawal R, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Kent, UK: Anshan, Ltd; 2007:157-163. 2007.
131. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007506.
132. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale H. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-6.
133. Yildiz B, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-8.
134. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6:1-13.
135. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006;66:S23-S8.
136. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2950-6.
137. Betts T, Yarrow H, Dutton N, et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9.
138. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.

139. Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla W. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
140. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4182-7.
141. Codner E, Soto N, Lopez P, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2250-6.
142. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1050-2.
144. Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:289-92.
145. Holst S, Kjaer SK, Jorgensen ME, et al. Fertility problems and risk of gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Fertil Steril* 2016; 106:427-34
146. Nicandri KF, Hoeger K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:497-504.
147. Esmailzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2014;26:559-65.
148. Zahiri Z, Sharami SH, Milani F, Mohammadi F, Kazemnejad E, Ebrahimi H, et al. Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome in Iran. *Int J Fertil Steril* 2016;9:490-6.
149. Amini M, Horri N, Farmani M, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:423-7.
150. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, et al. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:195-9.
151. Spritzer PM. Primary and secondary prevention of metabolic and cardiovascular comorbidities in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37:1-4.
152. Moran LJ, Ko H, Misso M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013;113:520-45.
153. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, et al. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine*. 2013;44:583-90.
154. Altieri P, Cavazza C, Pasqui F, et al. Dietary habits and their relationship with hormones and metabolism in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 2013; 78:52-9.
155. Turner-McGrievy G, Davidson CR, Billings DL. Dietary intake, eating behaviors, and quality of life in women with polycystic ovary syndrome who are trying to conceive. *Human Fertilit*. 2015;18:16-21.
156. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444:881-7.
157. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 1999;28:341-59.
158. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92:2944-51.
159. Lin AW, Lujan ME. Comparison of dietary intake and physical activity between women with and without polycystic ovary syndrome: a review. *Advances in Nutrition: An International Review Journal* 2014;5:486-96.
160. Frary JM, Bjerre KP, Glintborg D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2016;41:57-69.

161. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* 2013;125:423-32.
162. Moran LJ, Ranasinha S, Zoungas S, et al. The contribution of diet, physical activity and sedentary behaviour to body mass index in women with and without polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2013;28:2276-83.
163. Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes YM. An isocaloric low glycemic index diet improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:1523-31.
164. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, et al. 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. *J Am Coll Nutr.* 2012;31:117-25.