

بررسی ارتباط سندرم تخمدان پلی کیستیک و عدم تحمل گلوکز

دکتر فریبا فرهادی^۱، دکتر مهین لطفی^۲، دکتر کریم ناصری^۳، دکتر نسرين مقیمی^۴، دکتر رکسانا یغمائی^۵، دکتر عزت... رحیمی^۶

۱- استادیار گروه زنان و مامائی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسئول) sima_homa@yahoo.com

۲- استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۳- متخصص بیهوشی، بیمارستان بعثت سنندج

۴- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۵- استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۶- دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

چکیده

زمینه و هدف: از جمله اختلالات متابولیک در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک مربوط به متابولیسم کربوهیدراتها است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سندرم تخمدان پلی کیستیک و عدم تحمل گلوکز در مراجعین به درمانگاههای تخصصی زنان در شهر سنندج انجام شد.

روش بررسی: نوع مطالعه تحلیلی با طراحی همگروهی تاریخی بود، گروه مواجهه شامل ۱۲۶ نفر از زنان در سنین باروری بود که بر اساس معیارهای بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند. گروه شاهد (غیر مواجهه) شامل ۱۲۶ خانم مراجعه کننده به درمانگاه در همان زمان بود که مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نبوده، و معیارهای تشخیصی آن را نداشتند این افراد از نظر سن، قد، وزن، تعداد حاملگی، روش جلوگیری از بارداری، سابقه سقط و سابقه مرده زایی با گروه مواجهه همسان شدند. پس از انتخاب گروهها، دادههای مورد نیاز از طریق مصاحبه و معاینه اخذ و در یک برگ چک لیست ثبت شد. سپس از تمامی افراد گروه مواجهه و گروه شاهد تست خوراکی تحمل گلوکز (Oral Glucose Tolerance Test) و آزمایشات FSH و LH گرفته شد. دادهها پس از ثبت وارد محیط نرم افزار SPSS شده و با استفاده از این نرم افزار و تست کای دو و تست T نسبت به تجزیه و تحلیل دادهها اقدام شد.

یافته ها: یافته ها بیانگر آن بود که سطح سرمی قند ناشتای خون و قند پس از ۱ ساعت از انجام تست تحمل گلوکز در هر دو گروه از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشت، ولی میانگین قند پس از ساعت های ۲ و ۳ از انجام تست در دو گروه با هم متفاوت بود ($p < 0/03$). همچنین تست تحمل گلوکز مختل با سندرم تخمدان پلی کیستیک رابطه داشت (۱۷ نفر در گروه مواجهه در مقابل ۲ نفر در گروه کنترل ($p < 0/01$ ، $RR = 8/5$ ، $1/85 < RR < 37/01$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج این مطالعه پیشنهاد می شود اختلال در متابولیسم کربوهیدراتها در بیماران PCO بیشتر مورد توجه قرار گیرد تا موارد مثبت زودتر تشخیص داده شوند.

کلید واژه ها: تخمدان پلی کیستیک، اختلال تحمل گلوکز، دیابت، نازایی

وصول مقاله: ۸۴/۴/۲۶ اصلاح نهایی: ۸۵/۹/۹ پذیرش نهایی: ۸۵/۹/۲۱

مقدمه

بیماری تخمدان پلی کیستیک یا (POC) Poly Cystic Ovarian Disease یکی از شایع ترین اختلالات غدد داخلی در بین بیماران قبل از یائسگی است که شیوع بین المللی آن ۴ تا ۱۲٪ است (۱). این سندرم در سال ۱۹۳۵ تعریف شد (۲) و ترکیبی از عدم تخمک گذاری مزمن، تخمدان پلی کیستیک، نازایی، اختلال قاعدگی، هیرسوتیسم، هایپرآندروژنسیسم و چاقی ممکن است از ویژگی های آن باشد (۳،۴).

نازایی شیوع قابل توجهی در میان خانواده ها دارد و یکی از مهمترین مسایل مربوط به بهداشت باروری است (۵). به طوری که تا ۱۵ درصد زوجها دچار نازایی هستند (۶،۷). یکی از علل مهم نازایی اختلال عملکرد تخمدان است که ۳۰-۴۰ درصد موارد نازایی را شامل می شود. سندرم تخمدان پلی کیستیک از این نظر حائز اهمیت است که بر باروری تأثیر می گذارد و شایع ترین علت اختلال عملکرد تخمدان است (۶). بنابراین مطالعات گسترده ای در ارتباط با عمل و عوارض این سندرم در گذشته انجام شده و یا هم اکنون در دست انجام است و به نظر می رسد این اهمیت همچنان حفظ خواهد شد.

تخمدان پلی کیستیک در نتیجه اختلال عملکرد است نه یک نقص موضعی یا مرکزی خاص. اکنون رابطه بین افزایش مقاومت به انسولین و تخمدانهای پلی کیستیک بخوبی شناخته شده است. مکانیسمهای مختلفی جهت مقاومت به انسولین عنوان شده است. مقاومت بافت محیطی هدف، کاهش پاکسازی کبدی، یا افزایش حساسیت پانکراس. شواهد تجربی نشان می دهد که در یک خانم دچار تخمدانهای پلی کیستیک مقاومت محیطی انسولین بدلیل یک نقص بعد از فعال شدن آنزیم کیناز گیرنده رخ می دهد که این معرف عدم

اختلال در تعداد یا عمل گیرنده است. علامت اختلال انسولین جهت نقل و انتقال گلوکز ممکن است بدلیل یک مشکل بعد از گیرنده باشد (۹).

یافته های محققین نشان می دهد که تغییرات هورمونی متعددی همچون افزایش آندروژنها و ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون در این سندرم ایجاد می شود (۸،۹). یکی دیگر از اختلالات هورمونی که مورد توجه زیادی قرار گرفته افزایش مقاومت به انسولین و به دنبال آن افزایش سطح انسولین خون است، که در درصد زیادی از مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک دیده می شود (۱۰،۱۱) و حتی بعنوان یکی از عوامل مرتبط با آن نیز مطرح شده است (۱۲). هایپر آنسولینمی موجب تحریک تولید بیشتر آندروژنها در تخمدان، اختلال در متابولیسم چربیها، افزایش استعداد به دیابت تیپ دو و بیمارهای قلبی-عروقی در ادامه زندگی می شود. با این وجود هنوز بحث های متعددی در زمینه اختلالات متابولیسم کربوهیدرات ها در PCO وجود دارد، اگر این بیماران واقعاً در معرض دیابت و اختلال تحمل گلوکز باشند می توان انتظار داشت که خطر بیماری های قلبی و عروقی در آنها بالاتر از جامعه باشد (۱۳،۱۴).

نتایج مطالعات مختلف که با روش های متفاوت انجام شده است نشان می دهد که حدود ۳۵-۴۰ درصد مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار اختلال در تحمل گلوکز هستند (۱۵-۱۶).

با توجه به اهمیت سندرم تخمدان پلی کیستیک به عنوان یکی از علل نازایی و با توجه به اینکه اختلال تحمل گلوکز بعنوان یکی از علل احتمالی و یا همراه با آن ممکن است در فرآیند درمانی نقش داشته باشد لذا این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سندرم تخمدان

پلی کیستیک و عدم تحمل گلوکز در مراجعین به درمانگاه‌های تخصصی زنان در شهر سنندج انجام شد.

روش بررسی

نوع مطالعه تحلیلی (همگروهی تاریخی) و جامعه آماری شامل کلیه زنانی بود که در سنین باروری بوده و در سال ۱۳۸۳ به علت علایم مربوط به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت بررسی قرار گرفته بودند. گروه مواجهه شامل ۱۲۶ مورد از زنان در سنین باروری بود که بر اساس معیارهای بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند. تشخیص تخمدان پلی کیستیک بر اساس معیارهای ۱- هاپیرآندروژنیسم ۲- کاهش تخمک گذاری ۳- رد سایر اختلالات و ۴- معیارهای ویژه تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی (افزایش اندازه تخمدان بیش از پنج و نیم سانتیمتر مربع و یا وجود حداقل دوازده فولیکول با قطر ۲ تا ۹ میلیمتر در دو تخمدان) گذاشته می شد. در ضمن اختلالات هاپیرتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم، هاپیرپلازی مادرزادی آدرنال، نارسائی هیپوفیز، تومورهای هیپوفیز و دیابت از قبل تشخیص داده شده رد می شدند.

این افراد به صورت متوالی در سال ۱۳۸۳ به درمانگاه تخصصی زنان در شهر سنندج مراجعه نموده و انتخاب شدند در صورتی که هر کدام از آنان حامله بوده و یا مبتلا به یک بیماری مزمن مشخص و شناخته شده بوده و یا داروی خاصی به صورت طولانی مدت مصرف می نمودند از مطالعه حذف می شدند.

گروه غیر مواجهه شامل ۱۲۶ خانم مراجعه کننده به درمانگاه در همان زمان بود که مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نبوده، و معیارهای تشخیصی آن را نداشتند این افراد از نظر سن، قد، وزن، تعداد حاملگی، روش

جلوگیری از بارداری، سابقه سقط و سابقه مرده زایی با گروه مواجهه همسان شدند.

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مواجهه عبارت بود: از ۱- در سنین باروری یعنی ۴۵-۱۵ سال باشد. ۲- سه مورد از معیارهای تشخیصی PCO را داشته باشد. پس از انتخاب گروه مواجهه و شاهد، داده‌های مورد نیاز از طریق مصاحبه و معاینه اخذ و در یک برگ چک لیست ثبت می شد. سپس از تمامی افراد گروه مواجهه و گروه شاهد تست خوراکی تحمل گلوکز (Oral Glucose Tolerance Test) انجام می شد و هورمونهای FSH و LH به روش رادیوایمنوآسی و با استفاده از کیت‌های کاوش یار اندازه گیری می شد.

جهت انجام تست تحمل گلوکز ابتدا فرد به مدت ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا نگه داشته می شدند در صبح روز بعد از ناشتا ابتدا نمونه خون جهت تعیین سطح گلوکز خون از افراد مطالعه گرفته می شد سپس به آنها ۷۵ گرم پودر گلوکز منویداراته خوراکی داده می شد. تمامی آنها در یک آزمایشگاه و با یک نوع گلوکز خوراکی تحت آزمایش قرار می گرفتند. اندازه گیری قند خون به روش گلوکز اکسید و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون ($CV=1.49$) انجام می شد. سپس قند خون ساعت‌های ۱ و ۲ و ۳ پس از خوردن پودر گلوکز اندازه گیری می شد. بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی در صورتیکه قند خون پس از دو ساعت از خوردن پودر گلوکز، کمتر از ۱۴۰ بود به عنوان طبیعی، مقادیر بین ۱۴۰ تا ۱۹۹ به عنوان تست تحمل گلوکز مختل و بیشتر از ۲۰۰ به عنوان دیابت در نظر گرفته می شد (۱). تمامی داده‌های مورد نظر در برگه‌های چک لیست ثبت می گردید. داده‌های این مطالعه پس از ثبت با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. مقایسه بین بیماران PCOS و گروه

کنترل با استفاده از تست کای دو و تست T مستقل انجام شد. $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

بیماران PCO با تست تحمل گلوکز خوراکی نرمال بود $p < 0/05$.

یافته‌ها

بر اساس نتایج این مطالعه که در آن تعداد ۱۲۶ خانم با تشخیص PCO با ۱۲۶ خانم دیگر که PCO نداشتند مقایسه شدند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه $(28/58 \pm 5/3)$ سال و در محدوده ۱۷ تا ۴۴ سال بود. بیماران دو گروه از نظر سن، قد و وزن یکسان بودند (جدول ۱) همچنین از نظر تعداد حاملگی $(p = 0/12)$ ، سابقه سقط $(p = 0/33)$ ، و سابقه مرده‌زایی $(p = 0/7)$ رابطه معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. دیگر یافته‌های مطالعه نشان داد که سطح سرمی هورمونهای جنسی LH $(p = 0/19)$ و FSH $(p = 0/32)$ در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری با هم ندارند. ولی مقادیر این هورمونها در بیماران مبتلا به PCO با تست تحمل گلوکز خوراکی مختل بطور معنی‌داری بالاتر از

۱۷ نفر $(13/49\%)$ از بیماران گروه مواجهه و دو نفر $(1/58\%)$ از بیماران گروه شاهد دارای اختلال در نتیجه تست تحمل گلوکز بر اساس ضوابط انجمن دیابت آمریکا بودند $(p < 0/05)$ جدول ۲. که هیچکدام از آنها از قبل، دیابت تشخیص داده شده نداشتند از بین این ۱۷ نفر دو نفر در گروه مواجهه دارای کرایتریاهای دیابت آشکار بودند.

بررسی یافته‌های گروه مواجهه نشان داد که بیماران مبتلا به PCO با GTT مختل با بیمارانی که GTT نرمال داشتند در بعضی شاخص‌ها با هم تفاوت دارند (جدول ۳).

ضمناً از نظر تعداد حاملگی و تعداد زایمان تفاوت معنی‌داری بین دو گروه GTT مختل و GTT نرمال در گروه مواجهه وجود نداشت.

جدول ۱: ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی ۱۲۶ خانم مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (گروه مواجهه) و ۱۲۶ خانم گروه کنترل شرکت کننده در طرح

شاخص	گروه	بیماران گروه مواجهه	بیماران گروه شاهد	p
سن (سال)		۲۵+/-۵/۵۰	۲۶/۱+/-۴/۴۶	۰/۰۷
وزن (کیلو گرم)		۶۷/۴+/-۱۱/۹۱	۶۷/۹+/-۱۱/۷۱	۰/۷۱
قد (سانتیمتر)		۱۵۹/۷+/-۶/۹۷	۱۵۹/۹+/-۶/۷۴	۰/۷۶
قند خون ناشتا		۸۸/۵۷+/-۱۲/۹۸	۸۸/۸۴+/-۹/۰۶	۰/۸۴
قند خون پس از یک ساعت از انجام تست		۱۴۴/۵+/-۳۰/۷۸	۱۴۹/۰۶+/-۱۰/۲۲	۰/۱۱
قند خون پس از ۲ ساعت از انجام تست		●۱۲۵/۷+/-۲۶/۹۸	●۱۱۲/۸۹+/-۱۵/۳۵	●۰/۰۱
قند خون پس از ۳ ساعت از انجام تست		●۹۲/۸+/-۲۰/۴۴	●۸۸/۲۷+/-۱۱/۱۱	●۰/۰۳

$p < 0/05$

جدول ۲: مقایسه اختلال عدم تحمل گلوکز در گروههای مواجهه و شاهد

گروه	وضعیت	طبیعی	اختلال تحمل گلوکز	جمع
مواجهه		۱۰۹	۱۷	۱۲۶
شاهد		۱۲۴	۲	۱۲۶
جمع		۱۳۳	۱۹	۲۵۲

$p < 0.01$, $(1/85 < RR < 37/01)$, $RR = 8/5$

جدول ۳: شاخصهای بالینی و آزمایشگاهی ۱۷ بیمار PCO با GTT مختل و ۱۰۹ بیمار PCO با GTT نرمال

شاخص	گروه	بیماران PCO با GTT نرمال N=109	بیماران PCO با GTT مختل N=17	P
سن (سال)		● ۲۴/۵۱±۵	● ۲۸/۳۱±۷/۵	● ۰/۰۱
وزن (کیلو گرم)		● ۶۵/۳±۹/۷	● ۸۰/۶±۱۵/۹	● ۰/۰۰۱
سطح FSH(miu/ml)		● ۹/۹۳±۵/۳۸	● ۱۴/۳±۶/۶۲	● ۰/۰۰۳
سطح LH(miu/ml)		● ۱۱/۳۴±۵/۵	● ۱۴/۵±۵/۲	● ۰/۰۲

● $p < 0.05$

بحث

بیماری تخمدان پلی کیستیک در حال حاضر بعنوان یک اختلال مهم متابولیک و تولید مثل محسوب می شود که با نقص اساسی در عملکرد ترشح انسولین همراه است و بصورت چشمگیری خطر اختلال در تحمل گلوکز یا دیابت تیپ ۲ را بالا می برد (۱۷). یافته های این مطالعه نشان داد که میانگین قند ناشتا و یک ساعت پس از خوردن ۷۵ گرم پودر گلوکز در دو گروه، تفاوت معنی داری نداشت. در حالی که تفاوت میانگین قند خون دو ساعت و سه ساعت پس از خوردن گلوکز در دو گروه معنی دار بود، که نشان دهنده سطح بالاتر قند خون در گروه بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک بود. علاوه بر تفاوت معنی دار میانگین قند خون دو ساعت پس از خوردن گلوکز در دو گروه، تعداد مبتلایان به تست تحمل گلوکز خوراکی مختل در دو گروه نیز از نظر

آماري معنی دار بود ($p < 0.001$). نتایج مطالعات مشابه که بر اساس تست تحمل خوراکی گلوکز انجام شده است نیز بیانگر ارتباط سندرم تخمدان پلی کیستیک با اختلال در تحمل گلوکز است (۱۹، ۱۸).

این یافته ها نشان دهنده اختلال تحمل کربوهیدرات ها در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک است، ما در این مطالعه سطح سرمی انسولین را کنترل نکردیم که یکی از محدودیتهای جدی مطالعه ما می باشد. زیرا در صورت کنترل سطح انسولین و اندازه گیری نسبت قند خون ناشتا به انسولین ناشتا با اطمینان بیشتری می توان از اختلال متابولیسم کربوهیدرات ها صحبت نمود، با این حال در این مطالعه میانگین قند خون در ساعت های مختلف پس از خوردن گلوکز در دو گروه با هم مقایسه گردید که می تواند از

آماري معنی‌دار بود. در حالیکه میانگین وزن گروه مواجهه با گروه شاهد اختلاف قابل توجهی نداشت، این موضوع نشان می‌دهد که چاقی و وزن بالا تنها فاکتوری نیست که باعث مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌شود. بلکه عوامل دیگری نیز نقش دارند. در این زمینه فرضیه‌های مطرح شده که مقاومت به انسولین ممکن است مستقل از چاقی و وزن بالا بوده و عوامل دیگری مانند اختلال در تعادل هورمون‌های جنسی نقش داشته باشند (۲۱، ۲۲).

مرور یافته‌های مطالعه ما نشان داد که ۱۷ مورد (۱۳/۴۹٪) بیماران گروه مواجهه در مطالعه ما دچار اختلال تحمل گلوکز بودند در حالیکه در بعضی از مطالعات ۴۵ تا ۴۶/۸٪ بیماران، مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اختلال گلوکز بوده‌اند (۲۰-۲۲). پائین بودن میزان این اختلال در بیماران ما می‌تواند به دلیل نوع مطالعه باشد چرا که مطالعات مورد شاهدهی جهت بررسی شیوع مناسب نیستند.

با توجه به یافته‌های این مطالعه و مرور نتایج سایر بررسی‌ها به نظر می‌رسد که در بیماران دارای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نه تنها مقاومت به انسولین وجود دارد بلکه ترشح سلولهای بتا نیز مختل است که می‌تواند نشان دهنده ارتباط این سندروم با دیابت بالغین باشد (۲۳). بنابراین لازم است مطالعات خوب کنترل شده و مداخله‌ای صورت گیرد تا تست مناسب و قابل دسترس برای اکثریت بیماران برای تشخیص متابولیسم کربوهیدرات در بیماران PCO شناخته شود.

نقاط قوت این مطالعه باشد زیرا در بیشتر مطالعات انجام شده تعداد مبتلایان به تحمل گلوکز مختل بر اساس نقطه برش (Cut Point) در نظر گرفته شده و میانگین‌ها مقایسه نشده‌اند (۱۹، ۲۰).

یکی دیگر از نکات قابل توجه این است که در بیشتر بررسی‌های انجام شده در مورد اختلال تحمل کربوهیدرات در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیماران PCO به دو گروه با تست تحمل گلوکز نرمال و مختل تقسیم شده و این دو گروه با هم مقایسه شده‌اند (۱۸، ۲۱) که ممکن است متغیری مانند وزن اثر مخدوش کننده داشته باشد چرا که در افراد چاق که بیشتر مبتلایان به PCO را شامل می‌شود مقاومت به انسولین وجود دارد (۲۲) در حالی که ما در این مطالعه اثر این متغیرها را با نحوه انتخاب گروه کنترل حذف نمودیم که شاید بر دقت مطالعه ما بیفزاید و بتوان با اطمینان بیشتری در مورد ارتباط PCO با اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها بحث نمود.

یکی دیگر از نتایج مهم در این بررسی، عدم آگاهی هیچکدام از بیماران از اختلال در تحمل گلوکز بود حتی دو نفری نیز که دیابت آشکار داشتند از بیماری خود آگاه نبودند. بنابراین به نظر می‌رسد موضوع اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها در بیماران PCO باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد.

مقایسه داده‌های گروه مواجهه نشان داد که بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با GTT مختل نسبت به بیمارانی که این اختلال را نداشتند از میانگین وزنی بالاتری برخوردار بودند که تفاوت آنها از نظر

References

1. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401-19.
۲. واشقانی فرزانه، جعفری قدسیه، خان احمدی مژگان. بررسی بیماری تخمدان پلی کیستیک در خانم‌های ۱۵ تا ۴۵ ساله مراجعه کننده به کلینیک فوق تخصصی غدد و کلینیک تخصصی زنان بیمارستان امام خمینی شهرستان ساری (۷۹-۱۳۷۸). *مجله علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران*، دوره ۱۲، پاییز، شماره ۳۶: ۱۳۸۱، صفحات: ۵۸-۵۲.
3. 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(5): 322-53.
4. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: Polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004; 5(1): 69-76.
5. Pasquali R, Pelusi C, Ragazzini C, Hasanaj R, Gambineri A. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *JOP* 2002; 3 (1): 1-7.
6. Oki T, Douchi T, Mori A. Primary amenorrhea and hirsutism associated with hyperinsulinemia type A. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1992; 44(4): 387-90.
7. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2250-56.
8. Knochauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 14; 1097-133.
10. Carmina E, Gonzales F, Vidali A. The contribution of estrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 307-11.
11. Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 611-7.
12. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, A vila S, EscobarMorreale HF . A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
13. Wild RA . Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231-241.
۱۴. آقاحسینی مرضیه، آل یاسین اشرف، خلیلی مژگان. اثرات متفورمین در ممانعت از بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپین ها و مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) در سیکل های ART. *فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری*، دوره ۲، بهار، شماره ۶، ۱۳۸۰، صفحات: ۴۷-۴۲.
15. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.
16. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
17. Cela E, Robertson C, Rush K. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 439-442.
18. Dahlgren E, Johanson S, Lindstedt G, Kautsson F, Oden A, Jonson PO. 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.
19. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weiner K and et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Tromb Vasc Bio L*. 1995; 15: 821-6.
20. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.

21. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Bailliers Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 221-47.
22. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 270-80.
23. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11(2): 307-33 .