

بررسی ارتباط سندرم تخدمان پلی کیستیک و عدم تحمل گلوکز

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

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

استادیار گروه آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

متخصص بیهوشی، بیمارستان بعثت سنندج

استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی کردستان

دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

چکیده

زمینه و هدف: از جمله اختلالات متابولیک در بیماران سندرم تخدمان پلی کیستیک مربوط به متابولیسم کربوهیدراتها است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط سندرم تخدمان 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 تخدمان پلی کیستیک بودند. گروه شاهد (غیر مواجهه) شامل ۱۲۶ خانم مراجعه کننده به درمانگاه در همان زمان بود که مبتلا به سندرم تخدمان 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 مردهزایی با گروه مواجه همسان شدند. پس از انتخاب گروههای داده‌های مورد نیاز از طریق مصاحبه و معاینه اخذ و در یک برگ چک لیست ثبت 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.

یافته‌ها: یافته‌ها 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 ساعت‌های ۲ و ۳ از انجام تست در دو گروه با هم متفاوت بود ($p < 0.03$). همچنین تست تحمل گلوکز مختلط با سندرم تخدمان پلی کیستیک رابطه داشت (۱۷ نفر در گروه مواجهه در مقابل ۲ نفر در گروه کنترل ($p < 0.01$ ، $RR = 8/5$ ، $RR < 37/01$).

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

کلید واژه‌ها: تخدمان پلی کیستیک، اختلال تحمل گلوکز، دیابت، نازایی وصول مقاله: ۸۴/۴/۲۶ اصلاح نهایی: ۸۵/۹/۹ پذیرش نهایی: ۸۵/۹/۲۱

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).

یافته‌های محققین نشان می‌دهد که تغییرات هورمونی متعددی همچون افزایش آنдрودژن‌ها و ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون در این سندروم ایجاد می‌شود (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 سندروم تخدمان پلی کیستیک دیده می‌شود (۱۰,۱۱) و حتی عنوان یکی از عوامل مرتبط با آن نیز مطرح شده است (۱۲). هایپر آنسولینیمی موجب تحریک تولید بیشتر آندرودژنها در تخدمان، اختلال در متابولیسم چربیها، افزایش استعداد به دیابت تیپ دو و بیمارهای قلبی-عروقی در ادامه زندگی می‌شود. با این وجود هنوز بحث‌های متعددی در زمینه اختلالات متابولیسم کربوهیدرات‌ها در PCO وجود دارد، اگر این بیماران واقعاً در معرض دیابت و اختلال تحمل گلوکز باشند می‌توان انتظار داشت که خطر بیماری‌های قلبی و عروقی در آنها بالاتر از جامعه باشد (۱۳,۱۴).

نتایج مطالعات مختلف که با روش‌های متفاوت انجام شده است نشان می‌دهد که حدود ۴۰-۳۵ درصد مبتلایان به سندروم تخدمان پلی کیستیک دچار اختلال در تحمل گلوکز هستند (۱۵-۱۶).

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

مقدمه

بیماری تخدمان پلی کیستیک یا (POC) Poly Cystic Ovarian Disease اختلالات غدد داخلی در بین بیماران قبل از یائسگی است که شیوع بین‌المللی آن ۴-۱۲٪ است (۱). این سندروم در سال ۱۹۳۵ تعریف شد (۲) و ترکیبی از عدم تخمک‌گذاری مزمن، تخدمان پلی کیستیک، نازایی، اختلال قاعدگی، هیرسوتیسم، هایپر آندرودژنیسم و چاقی ممکن است از ویژگی‌های آن باشد (۳,۴).

نازایی شیوع قابل توجهی در میان خانواده‌ها 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 تخدمان است که در حدود ۳۰-۴۰ درصد موارد نازایی را شامل می‌شود. سندروم تخدمان پلی کیستیک از این نظر حائز اهمیت است که بر باروری تأثیر می‌گذارد و شایع‌ترین علت اختلال عملکرد تخدمان است (۶). بنابراین مطالعات گسترده‌ای در ارتباط با عمل و عوارض این سندروم در گذشته انجام شده و یا هم اکنون در دست انجام است و به نظر می‌رسد این اهمیت همچنان حفظ خواهد شد.

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

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

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مواجهه عبارت بود: از ۱- در سنین باروری یعنی ۱۵-۴۵ 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 می‌شد. سپس از تمامی افراد گروه مواجهه و گروه شاهد تست خوراکی تحمل گلوکز (Oral Glucose Tolerance Test) انجام می‌شد و هورمونهای FSH و LH به روش رادیوایمنواسی و با استفاده از کیت‌های کاوش یار اندازه‌گیری می‌شد.

جهت انجام تست تحمل گلوکز ابتدا فرد به مدت ۱۲-۱۴ ساعت ناشتا نگه داشته می‌شدند در صبح روز بعد از ناشتا ابتدا نمونه خون جهت تعیین سطح گلوکز خون از افراد مطالعه گرفته می‌شد سپس به آنها ۷۵ گرم پودر گلوکز منوهیدارانه خوراکی داده می‌شد. تمامی آنها در یک آزمایشگاه و با یک نوع گلوکز خوراکی تحت آزمایش قرار می‌گرفتند. اندازه‌گیری قند خون به روش گلوکز اکسید و با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (CV=1.49) انجام می‌شد. سپس قند خون ساعت‌های ۱ و ۲ و ۳ پس از خوردن پودر گلوکز اندازه‌گیری می‌شد. 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 مختلط و بیشتر از ۲۰۰ عنوان دیابت در نظر گرفته می‌شد (۱). تمامی داده‌های مورد نظر در برگه‌های چک لیست ثبت می‌گردید. داده‌های این مطالعه پس از ثبت با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند. مقایسه بین بیماران PCOS و گروه

پلی کیستیک و عدم تحمل گلوکز در مراجعین به درمانگاه‌های تخصصی زنان در شهر سنتدج 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 سندروم تحملان چک لیستیک تحت بررسی قرار گرفته بودند. گروه مواجه شامل ۱۲۶ مورد از زنان در سنین باروری بود که بر اساس معیارهای بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی مبتلا به سندروم تحملان پلی کیستیک بودند. تشخیص تحملان پلی کیستیک بر اساس معیارهای ۱- هایپرآندروژنیسم ۲- کاهش تحمل گذاری ۳- رد سایر اختلالات و ۴- معیارهای ویژه تحملان پلی کیستیک در سونوگرافی (افزایش اندازه تحملان بیش از پنج و نیم سانتیمتر مربع و یا وجود حداقل دوازده فولیکول با قطر ۲ تا ۹ میلیمتر در دو تحملان) گذاشته می‌شد. در ضمن اختلالات هایپرتیروئیدیسم، هیپوتیروئیدیسم، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، نارسائی هیپوفیز، تومورهای هیپوفیز و دیابت از قبل تشخیص داده شده رد می‌شدند.

این افراد به صورت متوالی در سال ۱۳۸۳ به درمانگاه تخصصی زنان در شهر سنتدج 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 می‌نمودند از مطالعه حذف می‌شدند.

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

بیماران PCO با تست تحمل گلوکز خوراکی نرمال بود $p<0.05$

۱۷ نفر (۱۳/۴۹٪) از بیماران گروه مواجهه و دو نفر (۱/۵۸٪) 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 کرایتیریاهای دیابت آشکار بودند.

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

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

کنترل با استفاده از تست کای دو و تست T مستقل انجام شد. $p<0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج این مطالعه که در آن تعداد ۱۲۶ خانم با تشخیص PCO با ۱۲۶ خانم دیگر که PCO نداشند مقایسه شدند. میانگین سنی افراد مورد مطالعه ($\pm 5/03$) $28/58$ 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 مختلط بطور معنی‌داری بالاتر از

جدول ۱: ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی ۱۲۶ خانم مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک (گروه مواجهه و ۱۲۶ خانم گروه کنترل شرکت‌کننده در طرح

شانص	گروه	بیماران گروه مواجهه		بیماران گروه شاهد	p
		بیماران گروه مواجهه	بیماران گروه شاهد		
سن (سال)		۲۶/۱+/-۴/۴۶	۲۵+/-۵/۵۰		۰/۰۷
وزن (کیلوگرم)		۶۷/۹+/-۱۱/۷۱	۶۷/۴+/-۱۱/۹۱		۰/۰۱
قد (سانتیمتر)		۱۵۹/۹+/-۶/۷۴	۱۵۹/۷+/-۶/۹۷		۰/۰۶
قند خون ناشتا		۸۸/۸۴+/-۹/۰۶	۸۸/۵۷+/-۱۲/۹۸		۰/۰۴
قند خون پس از یک ساعت از انجام تست		۱۴۹/۰۶+/-۱۰/۲۲	۱۴۴/۵+/-۳۰/۷۸		۰/۱۱
قند خون پس از ۲ ساعت از انجام تست		●۱۱۲/۸۹+/-۱۵/۳۵	●۱۲۵/۷+/-۲۶/۹۸		●۰/۰۱
قند خون پس از ۳ ساعت از انجام تست		●۸۸/۲۷+/-۱۱/۱۱	●۹۲/۸+/-۲۰/۴۴		●۰/۰۳

$\bullet p<0.05$

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

وضعیت	گروه	اخلاص		طبعی	جمع
		اخلاص تحمل گلوکز	موضعی		
مواجهه	مواجهه	۱۷	۱۰۹	۱۲۶	۱۲۶
شاهد	شاهد	۲	۱۲۴	۱۲۶	۱۲۶
جمع	جمع	۱۹	۱۳۳	۲۵۲	۲۵۲

$p < 0.01$, $RR = 8/5$, $RR < 37/10$

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

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

• $p < 0.05$

بحث

آماری معنی دار بود ($p < 0.05$). نتایج مطالعات مشابه که بر اساس تست تحمل خوراکی گلوکز انجام شده است نیز بیانگر ارتباط سندروم تخمدان پلی کیستیک با اختلال در تحمل گلوکز است (۱۸، ۱۹).

این یافته‌ها نشان دهنده اختلال تحمل کربوهیدرات‌ها در مبتلایان به سندروم تخمدان پلی کیستیک است، ما در این مطالعه سطح سرمی انسولین را کنترل نکردیم که یکی از محدودیتهای انسولین را نداشت. زیرا در صورت کنترل سطح جدی مطالعه ما می‌باشد. زیرا در این مطالعه انسولین و اندازه گیری نسبت قند خون ناشتا به انسولین ناشتا با اطمینان بیشتری می‌توان از اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها صحبت نمود، با این حال در این مطالعه میانگین قند خون در ساعت‌های مختلف پس از خوردن گلوکز در دو گروه با هم مقایسه گردید که می‌تواند از

بیماری تخمدان پلی کیستیک در حال حاضر بعنوان یک اختلال مهم متابولیک و تولید مثل محسوب می‌شود که با نقص اساسی در عملکرد ترشح انسولین همراه است و بصورت چشمگیری خطر اختلال در تحمل گلوکز یا دیابت تیپ ۲ را بالا می‌برد (۱۷). یافته‌های 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 سندروم 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

آماری معنی دار بود. در حالیکه میانگین وزن گروه مواجهه با گروه شاهد اختلاف قابل توجهی نداشت، این موضوع نشان می دهد 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 مطالعه‌ها نشان داد که ۱۷ مورد (۴۹/۱۳٪) بیماران گروه مواجهه در مطالعه‌ها دچار اختلال تحمل گلوکز بودند در حالیکه در بعضی از مطالعات ۴۵ تا ۴۶/۸٪ بیماران، مبتلا به سندروم تحمل پلی‌کیستیک اختلال گلوکز بوده‌اند (۲۰-۲۲). پائین بودن میزان این اختلال در بیماران ما می‌تواند به دلیل نوع مطالعه باشد چرا که مطالعات مورد شاهدی جهت بررسی شیوه مناسب نیستند.

با توجه به یافته‌های این مطالعه و مرور نتایج سایر بررسی‌ها به نظر می‌رسد که در بیماران دارای سندروم تحمل 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 اکثربیماران 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 سندروم تحمل 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 مطالعه‌ها 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 سندروم تحمل 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 تخدمان پلی کیستیک در خانم‌های ۱۵ تا ۴۵ ساله مراجعت کننده به کلینیک فوق تخصصی غدد و کلینیک تخصصی زنان بیمارستان امام خمینی شهرستان ساری (۱۳۷۸-۷۹). *مجله علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران*، دوره ۱۲، پاییز، شماره ۳۶: ۳۶۱-۱۳۸۱، صفحات: ۵۲-۵۸.
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. Knochenhauer 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. آفاحیینی مرضیه، آل یاسین اشرف، خلیلی مژگان. اثرات متغورین در ممانعت از بروز سندروم تحریک بیش از حد تخدمان (OHSS) در تحریک تخدمک گذاری با گنادوتروپین‌ها و مبتلایان به سندروم تخدمان پلی کیستیک (PCOS) در سیکل‌های ART. *فصلنامه پزشکی باوری و ناباروری*، دوره ۲، بهار، شماره ۶، ۱۳۸۰، صفحات: ۴۲-۴۷.
15. Legro RS, Kunselman 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, Johansson 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 .