

بررسی دیس لیپیدی در سندرم تخمدان پلی کیستیک

مهناز لنکرانی*^۱، ندا ولی زاده^۲، رامین حشمت^۳، علیرضا شفایی^۴، محمدرضا امینی^۵، معصومه نوری^۶، اشرف آل یاسین^۷، باقر لاریجانی^۸

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع ترین آندوکرینوپاتی در زنان و شایع ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک گذاری می باشد. زنان مبتلا به این بیماری به غیر از علائم شایعی مانند اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم و نازایی در معرض عوارض جدی شامل افزایش خطر سرطان آندومتر و پستان، دیس لیپیدی، هیپرتانسیون و بیماری های قلبی و عروقی و دیابت می باشند. با توجه به اهمیت عوارض درازمدت این بیماری، در این مطالعه بر آن شدیم که وضعیت دموگرافیک، بالینی و اختلالات متابولیک را با تأکید بر پروفایل چربی، قند خون ناشتا و هورمون ها در زنان مبتلا به این سندرم نشان دهیم.

روش ها: در طی یک مطالعه مورد- شاهد، جمعیت بیماران مبتلا به PCOS از بین زنان مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد یا درمانگاه تخصصی زنان که در طیف سنی ۱۵-۴۰ سال بودند انتخاب شدند. به ازای هر بیمار، یک نفر زن سالم انتخاب گردید. تشخیص PCOS طبق تعریف NIH در سال ۱۹۹۰ و بر پایه علائم بالینی اختلالات تخمک گذاری بصورت آمنوره، الیگومنوره و یا نازایی و علائم آزمایشگاهی یا بالینی هیپراندرژنیسم، نظیر هیرسوتیسم یا آکنه و رد علل دیگر داده شد. در کلیه بیماران و گروه شاهد شرح حال مناسب تهیه و معاینه بالینی صورت گرفت. فشارخون، قد، وزن، دور کمر، دور باسن، شدت هیرسوتیسم، آکنه و دیگر نشانه ها تعیین و ثبت گردید. بعد از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتا بودن نمونه خون برای آزمایش های FBS، تری گلیسیرید، کلسترول، LDL، HDL و آزمایش های هورمونی نظیر پرولاکتین، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون تام، DHEA-S و TSH ارسال شد. تشخیص دیس لیپیدی بر پایه دستورالعمل NCEP صورت گرفت. جهت بررسی آماری از آزمون های T test و Mann-whitney U برای متغیرهای کمی و از آزمون های Fisher Exact و Chi-square برای متغیرهای کیفی استفاده شد.

- ۱- استادیار بیماری های غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دستیار تخصصی بیماری های داخلی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دستیار آمار و اپیدمیولوژی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۴- دکترای علوم آزمایشگاهی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۵- محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۶- دکترای مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۷- دانشیار زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۸- استاد بیماری های غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم؛ تلفن:

۸۰۲۶۹۰۲-۳؛ نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

یافته‌ها: سن بیماران از ۱۵ تا ۳۶ سال ($23/75 \pm 5/26$) و سن گروه شاهد از ۱۹ تا ۴۰ سال ($24/49 \pm 5/40$) بود. میانگین شاخص توده بدن (BMI) در بیماران $24/93 \pm 5/32$ کیلوگرم بر متر مربع و در گروه شاهد $21/56 \pm 2/56$ بود. میانگین فشارخون دیاستولیک در گروه بیماران بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. شایع ترین تظاهر بیماری، هیرسوتیسم ($7/72/7$) و پس از آن الیگومنوره ($1/69/1$) بود. میانگین سطح سرمی تری گلیسیرید در گروه بیماران بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ولی از نظر میانگین سطح FBS، LDL، Chol، HDL و تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. شیوع تری گلیسیرید بالا ($\leq 120 \text{ mg/dl}$)، کلسترول بالا ($\leq 120 \text{ mg/dl}$)، LDL بالا ($\leq 130 \text{ mg/dl}$) در بیماران بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ولی از نظر HDL > 35 بین دو گروه تفاوت معنی داری یافت نشد. در گروه بیماران چاق، شیوع تری گلیسیرید و کلسترول بالا به طور معنی داری بیشتر از مبتلایان غیر چاق بود در حالی که در مورد LDL و HDL غیر طبیعی این تفاوت معنی داری نبود. از نظر شیوع اختلال گلوکز ناشتا، بین گروه بیماران و گروه شاهد تفاوت آماری معنی داری یافت نشد. میانگین سطح سرمی تستوسترون تام در گروه بیماران به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. از نظر مقادیر DHEA-S، ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، پرولاکتین و TSH اختلاف بین دو گروه معنی دار نبود.

نتیجه گیری: شیوع چاقی و دیس لیپیدی در مبتلایان به PCOS بیشتر از زنان سالم می باشد. همچنین مبتلایان چاق نسبت به افراد غیر چاق بیشتر در معرض خطر دیس لیپیدی هستند؛ لذا رفتار درمانی برای چاقی یک جزء اصلی راهبرد درمانی می باشد. لازمست که خطرات پیدایش دیابت، دیس لیپیدی و فشارخون به بیماران گوشزد شده و در بیماران چاق در رابطه با اهمیت تغییر شیوه زندگی، رژیم غذایی و ورزش با بیماران صحبت شود و در صورت لزوم درمان دارویی اختصاصی برای هر کدام از حالات فوق شروع شود. در این مطالعه قند پلاسمای ناشتا در دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت و ممکنست با روش آزمون تحمل گلوکز خوراکی بهتر بتوان اختلالات تحمل گلوکز را در زنان مبتلا به PCOS نشان داد. جهت غربالگری از نظر دیس لیپیدی نیز اندازه گیری پروفایل لیپید در وضعیت ناشتا در کلیه بیماران اندیکاسیون دارد.

واژگان کلیدی: دیس لیپیدی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، چاقی

مقدمه

عوامل محیطی، نمایه توده بدن (BMI) است که با کاهش و افزایش آن علایم بیماری تشدید شده یا تخفیف می یابد [۴]. نقش مقاومت به انسولین در سبب شناسی PCOS در سالهای اخیر توجه بیشتری را به خود جلب کرده است زیرا داروهایی که مقاومت به انسولین را کاهش می دهند، غلظت آندروژنهای خون را کاهش و تغییرات متابولیک ایجاد شده را تا حدودی اصلاح می کنند [۵ و ۶]. بیماران با PCOS در معرض خطر ابتلا به گروهی از اختلالات متابولیک هستند که عمده ترین آنها عبارتند از مقاومت به انسولین، اختلال تحمل گلوکز و دیابت، هیپرتانسیون، اختلالات چربیهای خون و بیماریهای قلب و عروق [۷]. قریب به ۴۰-۳۰٪ زنان مبتلا به PCOS قبل از ۴۰ سالگی دچار اختلال تحمل گلوکز یا دیابت می شوند [۸]. درجات بالای مقاومت به انسولین با اختلال تحمل گلوکز در زنان چاق مبتلا به PCOS شایعتر

برای اولین بار در سال ۱۹۳۵، فرم کلاسیک سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) توسط اشتین^۱ و لونتال^۲ شرح داده شد. آنها ارتباط بین تخمدانهای پلی کیستیک را با آمنوره، هیرسوتیسم و چاقی گزارش کردند [۱]. در سالهای بعد مشخص شد که ممکن است گروهی از زنان مبتلا به این سندرم با شکایت از علائم هیپراندرژنیسم به ویژه هیرسوتیسم و آکنه و پوست چرب مراجعه نمایند [۲]. اگرچه علت PCOS هنوز در پرده ابهام است، به نظر می رسد که عوامل مختلفی در پیدایش آن دخیل باشند [۳]. احتمالاً بیماری به صورت یک استعداد ژنتیکی در شخص وجود دارد و علایم آن بر اثر عوامل محیطی و شیوه زندگی شخص تشدید می شود. از جمله مهمترین

¹ Stein

² Levental

که منجر به عوارضی نظیر اختلالات قاعدگی، هیرسوتیسم یا آکنه می‌شد، مصرف نکرده بودند، حامله یا یائسه نبوده و داروهایی نظیر OCP، تیزایدها، کورتن، متفورمین و نظایر آنها که روی پروفایل چربی یا قند خون و روی آزمون‌های هورمونی اثر می‌گذارند، طی ۳ ماه اخیر دریافت نکرده بودند. ۵۹ نفر بعنوان گروه بیماران PCOS و جهت مقایسه به ازای هر فرد بیمار یک فرد شاهد (Control) که دارای الگوی قاعدگی طبیعی بوده و از نظر سنی با بیمار همسان باشد، از بین همراهان بیمار، پرسنل بیمارستان و یا دانشجویان در طیف سنی ۴۰-۱۵ سال در نظر گرفته شد. در کلیه بیماران و گروه مقایسه، شرح حال مناسب تهیه و معاینه بالینی صورت گرفت. فشار خون، قد و وزن، BMI، دور کمر، دور لگن و شدت هیرسوتیسم و وجود یا عدم وجود آکنه تعیین و ثبت گردید. هیرسوتیسم، رشد موهای ترمینال در نواحی وابسته به آندروژن، پشت لب فوقانی، چانه، تنه، شکم، بازو و ران که هم از نظر بیمار و هم پزشک غیر طبیعی تلقی می‌شد در نظر گرفته شده و با توجه به Ferriman- Gallway Score تعریف و درجه‌بندی شد. هیرسوتیسم به F-G Score بیشتر یا مساوی ۷ اطلاق شد و فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بیماران از بازوی دست راست با فشارسنج جیوه‌ای در وضعیت نشسته بعد از ۱۵ دقیقه استراحت اندازه‌گیری شد. با اخذ رضایت‌نامه کتبی برای هر دو گروه، نمونه خون وریدی بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتا بودن گرفته شد و نمونه‌ها جهت انجام آزمایش‌های FBS, TG, Chol, LDL و HDL و آزمایش‌های هورمونی نظیر تستوسترون، DHEA-S، پرولاکتین، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و TSH به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی ارسال شد. اندازه‌گیری FBS, TG, Chol و HDL به روش آنزیماتیک (کیت پارس آزمون) و اندازه‌گیری تستوسترون، DHEA-S و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون به روش RIA (کیت Immunotech)، پرولاکتین به روش RIA (کیت کاوشیار) و سنشجش TSH نیز به روش IRMA (کیت کاوشیار) صورت گرفت. میزان LDL با استفاده از فرمول Friedwald: $LDL = Chol - (TG / 5 + HDL)$ محاسبه گردید. موارد TSH بالای ۵ از مطالعه حذف شدند (دو

است [۹]. طبق مطالعات انجام شده، در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک سطوح کلسترول تام، تری گلیسیرید و LDL بالاتر و سطح HDL پایین‌تر از زنان سالم می‌باشد [۱۰]. در مجموع سندرم تخمدان پلی کیستیک یک اختلال ناهمگون است که در آن نه تنها افزایش آندروژن‌های تخمدانی و احتمالاً آدرنال بلکه درجاتی از اختلالات متابولیک وجود دارد. این سندرم ممکن است با برخی یا همه علائم بیماری شامل اختلال قاعدگی، نازایی، هیرسوتیسم، آکنه و آلوپسی بروز کند [۴] در حالی که عمده توجه این بیماران به مشکلات زیبایی^۱ و اختلالات قاعدگی آنها می‌باشد ولی با توجه به عوارض درازمدت این بیماری شامل دیابت شیرین، فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، سرطان آندومتر، نازایی، بیماری عروق کرونر، دیابت ناشی از حاملگی و فشار خون ناشی از حاملگی، این اختلالات متابولیک را با تأکید بر پروفایل چربی، هورمون‌ها و میزان قند خون ناشتا در زنان مبتلا به PCOS درمقایسه با گروه شاهد سالم بررسی کردیم.

روش‌ها

شیوه مطالعه مورد - شاهدی می‌باشد. جمعیت بیماران از بین زنان مبتلا به PCOS در طیف سنی ۴۰-۱۵ سال که از ابتدای دیماه سال ۸۲ لغایت پایان دیماه سال ۸۳ به درمانگاه فوق تخصصی غدد یا درمانگاه تخصصی زنان مراجعه کرده بودند و معیارهای ورود را داشتند؛ انتخاب شدند. تشخیص PCOS طبق تعریف NIH در سال ۱۹۹۰ و برپایه علائم بالینی اختلالات تخمک گذاری بصورت آمنوره، الیگومنوره و یا نازایی و علائم آزمایشگاهی یا بالینی هیپراندروژنیسم، نظیر هیرسوتیسم یا آکنه و رد علل دیگر داده شد. معیار ورود بیماران به مطالعه دارا بودن اختلال قاعدگی به صورت آمنوره یا الیگومنوره و یا نازایی و علائم آزمایشگاهی یا بالینی هیپراندروژنیسم نظیر هیرسوتیسم یا آکنه و رد سایر علل هیپراندروژنیسم نظیر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم کوشینگ، تومور تخمدان یا آدرنال بود. در ضمن بیماران بایستی داروهایی

¹ Cosmetic

مورد از بیماران). در ضمن دو مورد از بیماران که پرولاکتین بالای ۱۰۰ ng/ml داشتند، نیز از مطالعه حذف شده و مجدداً پرولاکتین چک شده و در صورت بالا بودن پرولاکتین، MRI مغز انجام و به اندوکریولوژیست ارجاع شدند. ۵۵ نفر از مبتلایان به PCOS و ۵۹ نفر از افراد گروه شاهد وارد مطالعه شدند. دیابت به صورت $FBS \leq 126$ و IFG به صورت قند خون ناشتا $100-125$ mg/dl در نظر گرفته شد. دیس لیپیدی طبق تعریف NCEP بصورت تری گلیسیرید ≤ 200 یا کلسترول ≤ 200 یا $LDL \leq 130$ و $HDL < 35$ میلی گرم در دسی لیتر در نظر گرفته شد [۱۱]. چاقی آندروید به صورت $WHR \geq 0.85$ در نظر گرفته شد. چاقی به صورت $BMI \leq 30$ و حالت بیش وزنی^۱ به صورت $BMI: 25-29.9$ و $BMI > 25$ بعنوان طبیعی در نظر گرفته شد. اطلاعات دموگرافیک و بالینی و نتایج آزمایشگاهی هر دو گروه وارد پرسشنامه مربوطه شد. اطلاعات بیماران و گروه کنترل در نهایت وارد رایانه شده و با استفاده از نرم افزار SPSS11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی آماری برای متغیرهای کمی از T-Test یا Mann-Whitney U Test و برای متغیرهای کیفی از Fisher Exact Test یا Chi-Square Test استفاده شد و برای همه تست‌ها سطح معنی داری $\alpha = 0.05$ در نظر گرفته شد. برای کنترل اثر برخی متغیرهای مخدوش کننده نظیر BMI از Stratification استفاده و نتایج با هم مقایسه شد.

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و یافته‌های بالینی بیماران PCOS و افراد گروه شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است. از نظر فشار خون سیستولیک بین مبتلایان به PCOS و گروه شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت. میانگین فشار خون دیاستولیک در افراد مبتلا به PCOS 103.36 ± 7.0 و در گروه شاهد 91.18 ± 6.6 میلی‌متر جیوه بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود دارد ($P = 0.019$). فراوانی نسبی الیگومنوره در بیماران PCOS 69.1% و آمنوره 29.1% و چاقی 21.8% بود. فراوانی نسبی هیرسوتیسم در زنان مبتلا به PCOS 72.7% و آکنه 65.5% بود در

حالی که در افراد گروه شاهد، فراوانی نسبی آکنه 25.4% و هیرسوتیسم 11.9% بود. از نظر هیرسوتیسم و آکنه اختلاف بین گروه بیماران و گروه شاهد معنی دار بود ($P = 0.001$). از ۵۵ زن مبتلا به PCOS، تنها ۱۸ نفر متأهل بودند (32.7%) و از این تعداد ۹ نفر نازایی داشتند (50%). از نظر آزمون‌های بیوشیمی، میانگین غلظت سرمی تری گلیسیرید در زنان PCOS 135.38 ± 79.28 (میلی‌گرم در دسی لیتر) و در افراد گروه شاهد 30.59 ± 92.17 بود که تفاوت دو گروه معنی دار می‌باشد ($P < 0.001$). بین مقادیر قند خون ناشتا، کلسترول تام، LDL و HDL در بین مبتلایان به PCOS و گروه شاهد تفاوت معنی داری یافت نشد (جدول ۲). با توجه به این‌که، بین بیماران و گروه شاهد از نظر BMI اختلاف معنی دار بود، لذا مقادیر لیپیدهای سرم در بین ۳۲ بیمار با BMI طبیعی با ۵۳ نفر از افراد گروه شاهد با BMI طبیعی (> 25) مورد مقایسه قرار گرفت که در این مقایسه میانگین سطح سرمی تری گلیسیرید در بیماران 102.72 ± 38.34 میلی‌گرم در دسی لیتر و در گروه شاهد 30.62 ± 91.72 بود؛ که تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود. میانگین کلسترول در بین بیماران PCOS با BMI طبیعی 23.25 ± 156.53 میلی‌گرم در دسی لیتر و در بین گروه شاهد با BMI طبیعی 22.26 ± 162.02 بود که از این نظر اختلاف آماری معنی دار نبود. میانگین LDL در زنان مبتلا به PCOS با BMI طبیعی 16.92 ± 95.56 و در گروه شاهد 17.22 ± 98.61 بود. میانگین HDL در بین بیماران با BMI طبیعی 40.26 ± 10.59 و در بین گروه شاهد 41.71 ± 11.61 میلی‌گرم در دسی لیتر بود. بین سطوح سرمی HDL و LDL نیز در بین بیماران PCOS و افراد گروه کنترل با BMI طبیعی اختلاف آماری معنی دار یافت نشد. از نظر مقادیر هورمونی، میانگین غلظت سرمی تستوسترون در گروه بیماران 0.28 ± 0.67 نانوگرم در میلی لیتر و در گروه شاهد 0.21 ± 0.55 بود که اختلاف بین دو گروه معنی دار است ($P = 0.011$). از نظر مقادیر سایر هورمون‌ها شامل DHEA-S، 17 -هیدروکسی پروژسترون، پرولاکتین و TSH، اختلاف آماری معنی دار بین بیماران PCOS و افراد گروه شاهد یافت نشد

¹ Overweight

جدول ۱- مقایسه اطلاعات دموگرافیک و یافته‌های بالینی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و افراد گروه شاهد

| P-value | گروه شاهد (تعداد= ۵۹ نفر) Mean ± SD | گروه بیماران (تعداد= ۵۵ نفر) Mean ± SD | متغیرها |
|---------|---|--|-------------------------------------|
| ۰/۴۵۷ | ۲۴/۴۹ ± ۵/۴۰ | ۲۳/۷۵ ± ۵/۲۶ | سن (سال) |
| <۰/۰۰۱ | ۲۱/۵۶ ± ۲/۵۶ | ۲۴/۹۳ ± ۵/۳۲ | شاخص توده بدنی (kg/m ²) |
| ۰/۰۰۷ | ۰/۷۶ ± ۰/۰۴ | ۰/۷۹ ± ۰/۰۷ | نسبت دور کمر به دور باسن |
| ۰/۰۹۱ | ۱۰۶/۹۵ ± ۱۰/۳۴ | ۱۱۰/۴۵ ± ۱۱/۶۴ | فشار خون سیستولیک (mmHg) |
| ۰/۰۱۹ | ۶۶/۰۲ ± ۹/۱۸ | ۷۰/۳۶ ± ۱۰/۳۶ | فشار خون دیاستولیک |
| <۰/۰۰۱ | ۲/۲۲ ± ۳/۷۵ | ۱۲/۵۶ ± ۸/۶۶ | درجه هیرسوتیسم |

جدول ۲- مقایسه میانگین و انحراف معیار آزمون‌های بیوشیمی بین مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و افراد گروه شاهد

| P-value | گروه شاهد (تعداد= ۵۹ نفر) Mean ± SD | گروه بیماران (تعداد= ۵۵ نفر) Mean ± SD | تست بیوشیمی |
|---------|---|--|-----------------------|
| ۰/۳۱۸ | ۷۹/۷۱ ± ۹/۱۵ | ۸۱/۶۶ ± ۱۱/۵۳ | قند خون ناشتا (mg/dl) |
| ۰/۰۰۱ | ۹۲/۱۷ ± ۳۰/۵۹ | ۱۳۵/۳۸ ± ۷۹/۲۸ | تری‌گلیسرید (mg/dl) |
| ۰/۱۳۵ | ۱۶۱/۶۸ ± ۲۳/۰۷ | ۱۶۹/۵۶ ± ۳۲/۳۴ | کلسترول توتال (mg/dl) |
| ۰/۵۱۲ | ۹۸/۳۶ ± ۱۷/۷۰ | ۱۰۰/۷۲ ± ۲۰/۶۳ | LDL (mg/dl) |
| ۰/۱۹۵ | ۴۴/۴۵ ± ۱۱/۴۷ | ۴۱/۷۲ ± ۱۰/۸۳ | HDL (mg/dl) |

جدول ۳- مقایسه میانگین و انحراف معیار آزمون‌های هورمونی بین مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و افراد گروه شاهد

| P value | گروه شاهد (تعداد= ۵۹ نفر) Mean ± SD | گروه بیماران (تعداد= ۵۵ نفر) Mean ± SD | هورمون |
|---------|---|--|--------------------------------|
| ۰/۰۱۱ | ۰/۵۵ ± ۰/۲۱ | ۰/۶۷ ± ۰/۲۸ | تستوسترون (ng/ml) |
| ۰/۴۲۱ | ۱۷۹/۱۷ ± ۱۱۸/۶۴ | ۱۹۹/۰۲ ± ۱۳۷/۰۴ | DHEA-S (mcg/dl) |
| ۰/۶۲۹ | ۱/۲۳ ± ۰/۸۶ | ۱/۰۷ ± ۰/۶۱ | ۱۷- هیدروکسی پروژسترون (ng/ml) |
| ۰/۸۰۷ | ۲۱/۳۵ ± ۱۵/۳۵ | ۲۱/۵۶ ± ۱۶/۳۹ | پرولاکتین (ng/ml) |
| ۰/۹۶۱ | ۲/۰۴ ± ۱/۰۹ | ۲/۰۵ ± ۱/۲۸ | TSH (mIU/ml) |

معنی‌دار نبود ($P=0/067$). میانگین DHEA-S در گروه بیماران PCOS با BMI طبیعی (32 نفر) $153/31 \pm 153/66$ /dl۲۰۷ و در گروه شاهد $185/48 \pm 121/56$ mcg بود که اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/454$).

(جدول ۳). در گروه بیماران PCOS با BMI >25 (32 بیمار) میانگین تستوسترون $0/64 \pm 0/25$ نانوگرم در میلی‌لیتر و در 53 نفر از گروه شاهد با BMI طبیعی (>25) $0/21$ ± نانوگرم در میلی‌لیتر بود که از نظر آماری اختلاف

در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک $58/3\%$ و در زنان غیر چاق مبتلا به PCOS $4/7\%$ بود که اختلاف آماری بین دو گروه معنی دار می باشد ($P < 0/001$). شیوع LDL غیر طبیعی در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک چاق $33/3\%$ و در مبتلایان به PCOS با $BMI > 30$ $9/3\%$ بود که اختلاف معنی دار از این نظر بین دو گروه وجود ندارد. شیوع HDL غیر طبیعی ($> 35 \text{ mg/dl}$) در زنان چاق مبتلا به PCOS $16/7\%$ و در زنان غیر چاق مبتلا به PCOS $39/5\%$ بود، که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

از نظر شیوع مقادیر غیر طبیعی، تری گلیسرید، کلسترول، LDL و HDL در دو گروه بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با چاقی آندروید ($WHR \leq 0/85$) و بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بدون چاقی آندروید ($WHR > 0/85$) تفاوت آماری معنی دار وجود نداشت (جدول ۴).

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک، شایع ترین آندوکرینوپاتی در زنان و شایع ترین علت برای نازایی ناشی از عدم تخمک گذاری است. زنان مبتلا به این سندرم، بطور تیبیک با اختلال قاعدگی، هیرسوتیسم و یا نازایی تظاهر می کنند [۱۰]. در عمل مجموعه ای از علائم بالینی و آزمایشگاهی در تشخیص PCOS بکار می روند. باید توجه داشت که این سندرم تشخیصی است که با رد سایر دلایل الیگواوولاسیون یا هیپرآندروژنیسم توسط پزشک داده می شود [۲]. حداقل نیمی از این بیماران چاق هستند و چاقی نقش عمده ای در پیدایش مقاومت به انسولین دارد، ولی چنین مقاومتی

شیوع چاقی ($BMI \leq 30$) در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک $21/8\%$ بود و $78/2\%$ از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک غیر چاق بوده و $BMI > 30$ داشتند. در گروه شاهد تمامی افراد $BMI > 30$ داشتند و از این نظر اختلاف معنی دار بین دو گروه وجود داشت ($P < 0/001$). شیوع چاقی آندروید ($WHR \leq 0/85$) در زنان مبتلا به PCOS 20% و در گروه شاهد $3/4\%$ بود که از این نظر اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه وجود داشت ($0/005 < P =$ درصد شیوع تری گلیسرید بالا ($\leq 200 \text{ mg/dl}$) در در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک $14/5\%$ و در افراد گروه شاهد 0% بود که اختلاف آماری معنی دار بود ($P = 0/00$). درصد شیوع کلسترول بالا ($\leq 200 \text{ mg/dl}$) در بیماران PCOS $16/4\%$ و در گروه شاهد $3/4\%$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/019$). شیوع LDL غیر طبیعی ($\leq 130 \text{ mg/dl}$) در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک $14/5\%$ و در افراد گروه شاهد $1/7\%$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد ($P = 0/014$). از نظر شیوع HDL غیر طبیعی ($> 35 \text{ mg/dl}$) در بین دو گروه زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و گروه شاهد اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. شیوع اختلال گلوکز ناشتا در بیماران مبتلا به PCOS $5/5\%$ و در زنان گروه شاهد $6/8\%$ بود که اختلاف آماری بین دو گروه معنادار نبود. هیچ موردی از دیابت ملیتوس (قند خون ناشتا $\leq 126 \text{ mg/dl}$) در دو گروه وجود نداشت. شیوع تری گلیسرید غیر طبیعی در زنان چاق مبتلا به تخمدان پلی کیستیک $58/3\%$ و در زنان مبتلا به PCOS غیر چاق ($BMI > 30$) $2/3\%$ بود که از این نظر اختلاف آماری معنی دار می باشد ($P < 0/001$). شیوع کلسترول غیر طبیعی

جدول ۴- مقایسه درصد شیوع دیس لیپیدی در مبتلایان PCOS با و بدون چاقی آندروید

| Pvalue | WHR < 0/85 | WHR \geq 0/85 | |
|---------|------------|-----------------|--------------------------|
| 0/335 | 11/4% | 27/3% | TG \leq 200 (mg/dl) |
| 0/067 | 11/4% | 36/4% | Chol. \leq 200 (mg/dl) |
| 0/335 | 11/4% | 27/3% | LDL \leq 130 (mg/dl) |
| < 1/000 | 34/1% | 36/4% | HDL < 35 (mg/dl) |

در مطالعه حاضر در مبتلایان به PCOS میانگین سطح سرمی تری‌گلیسرید نسبت به افراد گروه شاهد بطور معنی‌داری بالاتر بود ولی اگر چه در این بیماران میانگین سطوح کلسترول و LDL نسبت به گروه شاهد بالاتر و سطح HDL پایین‌تر بود، ولی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در مطالعه Talbott و همکاران، در زنان مبتلا به PCOS عوامل خطر قلبی و عروقی در مقایسه با گروه کنترل بطور چشمگیری بیشتر بود. این عوامل خطر شامل افزایش WHR، BMI و فشارخون سیستولیک و سطوح افزایش یافته انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول و LDL و سطح پایین HDL بود. در مطالعه فوق میانگین سنی بیماران $35/9 \pm 7/4$ سال بود [۱۵]. عدم وجود تفاوت معنی‌داری در سطح کلسترول، LDL و HDL در بین بیماران و گروه شاهد در مطالعه حاضر را شاید بتوان تا حدودی ناشی از میانگین سنی جوان بیماران ($23/75 \pm 5/29$ سال) دانست. عواملی نظیر نژاد، ژنتیک، تغذیه، اختلافات در شیوه زندگی و تفاوت‌های اقتصادی و اجتماعی نیز می‌توانند در ناهمخوانی این یافته‌ها با مطالعات قبلی نقش داشته باشند و بررسی‌های بیشتری در این زمینه لازمست. میانگین سطح TG، Chol، LDL و HDL در ۳۲ بیمار با ($BMI > 25$) و ۵۳ نفر از افراد گروه شاهد با BMI کمتر از ۲۵ مورد مقایسه قرار گرفت که گروه بیماران سطوح تری‌گلیسرید بالاتر و سطوح کلسترول، LDL و HDL پایین‌تر نسبت به گروه شاهد داشتند ولی اختلاف آماری معنی‌دار در مقایسه مقادیر فوق وجود نداشت. در مطالعه Holte و همکاران، سطح سرمی لیپیدها در بین بیماران مبتلا به PCOS چاق و زنان چاق گروه شاهد و نیز در بین زنان غیر چاق دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. ولی هم در گروه زنان مبتلا به PCOS و هم در گروه شاهد، افراد چاق سطوح بالاتری از TG و VLDL و سطوح پایین‌تری از HDL در مقایسه با افراد غیر چاق داشتند. همچنین در بیماران مبتلا به PCOS چاق سطوح LDL و کلسترول تام بیشتر از بیماران غیر چاق بود [۱۶]. در مطالعه حاضر، شیوع تری‌گلیسرید بالا، کلسترول غیر طبیعی و LDL غیر طبیعی در گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد بطور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود که این یافته مؤید نتایج مطالعات قبلی

تنها مختص زنان مبتلا به PCOS چاق نیست [۱۲]. مقاومت به انسولین همراه با سطوح پایین HDL و سطوح بالای TG می‌باشد و این الگوی دیس‌لیپیدمی در زنان مبتلا به PCOS شایع است. هیپرانسولینمی سبب مهار لیپولیز و در نتیجه افزایش اسیدهای چرب غیر استریفیه می‌شود و سطوح بالای اسیدهای چرب غیر استریفیه سبب افزایش سطح TG و کاهش سطح HDL می‌گردد [۱۳]. درجه و نوع دیس‌لیپیدمی در زنان مبتلا به PCOS متفاوت است. افزایش LDL نیز در مطالعات متعددی در زنان مبتلا به PCOS گزارش شده است، یافته‌ای که معمولاً در حالت مقاومت به انسولین دیده نمی‌شود؛ و این امر مطرح کننده یک منشأ هتروژن برای دیس‌لیپیدمی در این بیماران می‌باشد [۱۱]. هم مقاومت به انسولین و هم هیپرانسولینمی در ایجاد دیس‌لیپیدمی شرکت دارند. تستوسترون فعالیت لیپوپروتئین‌لیپاز را در سلول‌های چربی شکم کاهش داده و مقاومت به انسولین و توانایی انسولین برای اعمال اثرات آنتی‌لیپولیتیک آنرا مختل می‌کند [۱۴].

چاقی آندروید با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و کاهش HDL ارتباط دارد و بیماران PCOS، دارای الگوی چاقی از نوع آندروید می‌باشند. در مطالعه حاضر $21/8\%$ از بیماران PCOS مورد مطالعه چاق بودند و 20% بیماران چاقی آندروید داشتند. در این مطالعه، از نظر BMI و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) بین بیماران و گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌دار بود و این یافته مؤید مطالعات قبلی می‌باشد. یک ارتباط غیروابسته به چاقی بین فشار خون بالا و مقاومت به انسولین گزارش شده است [۱۳].

در این مطالعه میانگین فشار خون سیستولیک بین گروه بیماران و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت ولی میانگین مقادیر فشار خون دیاستولیک در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت. انسیدانس فشار خون بعد از سن منوپوز در بیماران با سابقه PCOS بطور چشمگیر افزایش می‌یابد [۹]. لذا لازمست که تمام بیماران PCOS از نظر فشار خون بالا بررسی و پیگیری شوند.

طبق مطالعات انجام شده، در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطوح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL بالاتر و سطح HDL پایین‌تر از زنان سالم می‌باشد [۱۲].

متابولیسم گلوکز (IGT و دیابت)، به کلیه بیماران PCOS گوشزد و لزوم اصلاح شیوه زندگی توصیه شود و همچنین پیشنهاد می‌شود کلیه زنان مبتلا به PCOS بدون در نظر گرفتن سن و BMI برای IGT و دیابت با روش OGTT غربالگری شوند.

در مطالعه حاضر، الیگومنوره شایعترین شکل اختلال قاعدگی با فراوانی ۶۹/۱٪ بود. در حالی که شیوع الیگومنوره در مطالعات متعدد از ۴۶/۴ تا ۸۲٪ ذکر شده است [۱۹ و ۲۰]. در مطالعه انجام شده توسط دکتر عالی، فراوانی الیگومنوره ۷۸٪ بود [۴]. در مطالعه ما، فراوانی آمنوره ۲۹/۱٪، فراوانی هیرسوتیسم ۷۲/۷٪ و آکنه ۶۵/۵٪ بود. در مطالعه دکتر عالی و همکارانش، فراوانی هیرسوتیسم ۵۹/۲٪ و آکنه ۲۵/۲٪ بود [۴]. در مطالعه Vanky، هیرسوتیسم در ۸۴٪ بیماران وجود داشت [۲۰]. تفاوت در این آمار را می‌توان به تفاوت‌های نژادی و تابلوی غالب مراجعه بیماران (اختلالات قاعدگی یا علائم پوستی) نسبت داد از نظر مقادیر هورمونی میانگین غلظت سرمی تستوسترون تام، در گروه بیماران PCOS $0.28 \pm$ و $0.67 \pm$ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه شاهد $0.21 \pm$ و $0.55 \pm$ بود که اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود. به عقیده گروهی از پژوهشگران، افزایش آندروژن‌ها معیار سودمندی نیست زیرا این افزایش ناچیز است و در همه موارد وجود ندارد [۴]. در کل سطوح حداکثر طبیعی یا افزایش بینابینی تستوسترون در زنان مبتلا به PCOS شایعتر است [۹]. در مطالعات Puzigaca و همکاران، سطح هورمون‌های تستوسترون، آندروستن دیون و DHEA-S در بیماران که تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی داشتند، بیشتر از بیمارانی بود که سونوگرافی آنها طبیعی بود، هر چند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود [۲۱]. در مطالعات Buncker و همکاران، زنانی که آکنه و تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی داشتند، در مقایسه با زنانی که مبتلا به این سندرم بوده و با علائم غیرپوستی به درمانگاه غدد مراجعه کرده بودند، غلظت هورمون طبیعی نشان دادند و به‌ویژه سطوح تستوسترون و LH طبیعی داشتند [۲۲].

در مطالعه حاضر، بین مقادیر هورمونی DHEA-S و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و پرولاکتین در بیماران PCOS

می‌باشد ولی از نظر شیوع HDL غیر طبیعی در مبتلایان به PCOS و گروه شاهد اختلاف آماری معنی‌دار یافت نشد. با توجه به شیوع بالای دیس لیپیدی در این بیماران و با در نظر گرفتن این‌که دیس لیپیدی جزء عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد، لازمست کلیه بیماران PCOS از این نظر بررسی و در صورت لزوم درمان شوند و برای غربالگری اندازه گیری سطوح لیپیدها در حالت ناشتا اندیکاسیون دارد. در صورت داشتن چاقی، کاهش وزن اثرات مطلوبی روی سطوح لیپیدهای پلاسما داشته و باعث کاهش سطوح TG و LDL و افزایش سطح HDL می‌شود.

حدود ۴۰-۳۰٪ از زنان بالغ دچار PCOS، تحمل گلوکز غیرطبیعی (IGT) یا دیابت ملیتوس دارند [۱۰]. در مطالعه حاضر شیوع اختلال گلوکز ناشتا (IFG) در مبتلایان به PCOS ۵/۵٪ و در گروه شاهد ۶/۸٪ بود که تفاوت آماری معنی‌دار نبود. موردی از دیابت ملیتوس در بین دو گروه یافت نشد. در مطالعه انجام شده توسط دکتر بهرامی بر روی ۹۶ بیمار مبتلا به PCOS، شیوع IFG، اختلال تحمل گلوکز (IGT) و دیابت به ترتیب ۱۳/۹٪، ۳۱/۷٪ و ۴/۳٪ بود که شیوع IGT و دیابت در زنان PCOS نسبت به گروه شاهد بطور معنی‌داری بالاتر بود [۳]. در مطالعه Morrin-Papunen و همکاران، شیوع IFG و IGT در بین زنان لاغر مبتلا به PCOS و افراد لاغر گروه کنترل تفاوت معنی‌دار نداشت. از نظر شیوع IFG در بین زنان چاق مبتلا به PCOS و افراد چاق گروه کنترل نیز تفاوت معنی‌دار نبود ولی شیوع IGT در زنان چاق مبتلا به PCOS به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر از گروه کنترل بود [۱۷].

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اندازه‌گیری قند پلاسمای ناشتا، روش غربالگری حساسی برای تشخیص دیابت در بیماران مبتلا به PCOS نیست [۱۸]. به عبارتی، FPG نمی‌تواند بطور قابل اطمینانی IGT و دیابت را در این بیماران مشخص نماید [۳]. در مطالعه ما نیز بین شیوع IFG در بیماران و گروه کنترل تفاوت معنی‌دار یافت نشد؛ و ممکنست با آزمون تحمل گلوکز خوراکی استاندارد (OGTT) بهتر بتوان اختلالات تحمل گلوکز در این بیماران را نشان داد. پیشنهاد می‌شود که خطر پیدایش اختلالات

بالایی از بیماران PCOS، درمان با متفورمین سبب منظم شدن سیکل قاعدگی، کاهش هیپراندرژنیسم و عوامل خطر قلبی عروقی و بهتر شدن پاسخ به درمان‌های القای تخمک‌گذاری شده است [۱۱]. بدلیل ماهیت متغیرهای مورد بررسی در این مطالعه نظیر لیپیدها و برخی هورمون‌ها و نیز وجود تفاوت‌های زمینه‌ای در بین بیماران مبتلا به PCOS و گروه کنترل، عوامل مخدوش کننده متعددی در تفسیر ارتباطات مورد نظر نقش دارند که در مطالعه حاضر سعی شد با استفاده از همسان‌سازی به لحاظ سن در مرحله طراحی و نیز کنترل برخی از این عوامل در مرحله تجزیه و تحلیل نظیر استفاده از Stratification برای BMI اثر این عوامل به حداقل کاهش یابد.

سپاسگزاری

از راهنمایی‌های جناب آقای دکتر فرزاده و نیز از همکاری خانم‌ها لیلا رنجبر، عصمت نیکخواه و زینب علیمردی قدردانی می‌نمایم. از پرسنل محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد بیمارستان شریعتی: آقایان محمدفراهانی، نصرت ا... محمدزاده و مظاهر رحمانی و خانم‌ها حبیبه غزنوی، معصومه انصاری و افسانه وثوق سپاسگزاری می‌نمایم. همچنین از همکاری خانم فاطمه رجبی در ورود اطلاعات و آقایان محمدصادقیان و مصطفی کمزانی و خانم معصومه محمدقلی جهت تایپ و تکثیر مقاله تشکر و قدردانی به عمل می‌آوریم.

گروه کنترل اختلاف آماری معنی‌دار وجود ندارد. در مطالعات قبلی انجام شده در گروهی از بیماران PCOS، هیپروپرولاکتینمی متوسط گزارش شد و Futterweit افزایش پرولاکتین را در مطالعه‌ای بر روی ۳۹۴ بیمار ۲۷٪ گزارش کرد [۴]. هیپروپرولاکتینمی می‌تواند به علت تحریک سلول‌های لاکتوتروف هیپوفیز توسط تولید غیردوره‌ای استروژن بوجود آید. افزایش پرولاکتین می‌تواند عامل پیدایش عدم تخمک‌گذاری و تغییرات متعاقب آن باشد. علاوه بر این احتمال تأثیر مستقیم پرولاکتین بر آدرنال و تخمدان‌ها نیز وجود دارد [۴]. مهم است که توجه داشته باشیم که افزایش خفیف تا متوسط در پرولاکتین سرم ممکن است به همراه سایر اختلالات هورمونی PCOS دیده شود. در این‌گونه موارد اثبات این‌که افزایش پرولاکتین بدلیل هیپوتیروئیدیسم اولیه، پرولاکتینوما یا دارویی نمی‌باشد اهمیت دارد [۱]. در نهایت توصیه می‌شود که با بیماران PCOS در رابطه با خطرات تهدید کننده سلامتی مشورت شود. در صورتی که بیمار چاقی یا اضافه وزن داشته باشد، در رابطه با اهمیت تغییر شیوه زندگی، رژیم غذایی و ورزش با بیماران صحبت شود و توصیه به رفتار درمانی جهت کاهش وزن شود. این بیماران بایستی از نظر دیابت، دیس‌لیپیدمی و فشار خون غربالگری و پیگیری شوند و بسته به این‌که کدام مورد یافت می‌شود، درمان دارویی اختصاصی برای این حالات بایستی شروع شود. متفورمین بدلیل اثرات مطلوب روی انسولین و لیپیدها ممکنست نقش مهمی در درمان این بیماران داشته باشد. اگر چه شواهد زیادی در دست نمی‌باشد [۱۰]. در درصد

مآخذ

1. Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*, 4th edition. Philadelphia, London: Saunders company; 2001; 2127-2137.
2. Azziz R. Androgen excess in the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2003 Aug; 80(2): 252-4.
3. بهرامی، امیر. شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ در خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و لزوم غربالگری کلیه خانم‌ها با PCOS برای اختلال تحمل گلوکز. *مجله دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۳؛ دوره ۳ (شماره ۲): ۱۴۸-۱۴۱.
4. عالی، بی بی شهناز، نادری، طیبه: بررسی خصوصیات بالینی، سونوگرافی و آزمایشگاهی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در کرمان، ۱۳۸۱؛ *مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۳۸۳؛ دوره ششم، تابستان (شماره ۲) صفحات ۱۵۳ تا ۱۶۱.
5. Duanif A, Scotte D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 3299-3306.

6. Paradisi G, Steinberg Ho, Shepard MK, Hook G, and Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:578-580.
7. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985;61:946-951.
8. Palmert MR, Gorden CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, and Dunaif A.. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002; 87: 1017-1023.
9. Larsen PR, Kronenberg , Melmed , Polonsky . *Williams Textbook of Endocrinology* , 10th edition. USA: Saunders; 2003; 627-637.
10. David S, Guzick. Polycystic Ovary Syndrom. *Obstetric and Gynecology* 2004; 103: 181-193.
11. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Freshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating Lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with Troglitazone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:5137-5144.
12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
13. Leo VD, Marca A, Petraglia F. Insulin –lowering agents in management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*. 2003; 24: 633-667.
14. David A, Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 1223-1236.
15. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Begra S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular biology* .1995; 15: 821-826.
16. Holte J, Bergh C, Little H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome :relation to antropometric ,endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology(Oxford)*. 1994;41:463-471.
17. Morrin-Papunen LC, Vauhken I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insuline secretion, and metabolic and hormonal parameter in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* .2000;15:1266-1274.
18. Report of the Expert Committee of American Diabetes Assosiation on the Diagnosis ,and, Classifications of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 ;20:1183-1197.
19. Khory MY, Baracat EC, Pardini DP, Haidar MA, da motta EL, de Lima GR. Polycystic ovary syndrome: Clinical and Laboratory Evalution. *Sao Paulo Medical journal* 1996;114:1222-1225.
20. Vankey E, Kjotrod S, Salvesen KA, Romundstad P, Moen MH, Carlsen SM. Clinical, biochemical and ultrasonographic characteristics of Scandinavian women with Pcos. *Acta Obstetrica Gynecologia Scandinavica* 2004;83:482-486.
21. Puzigaca Z, Prelevic GM, Stretenovic Z, Balint-Pericl. Ovarian enlargement as a possible marker of androgen activity in polycystic ovary syndrome. *Gynecology and Endocrinology* 1991;5:167-174.
22. Buncker CB, Newton JA, Conway GS, Jacob HS, Greaves MW, Dowd PM. The hormonal profile of women with acne and polycystic ovaries. *Clinical and Experimental Dermatology* .1991;16:420-423.