

پروردگارا به نام تو

سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر فیروزه ارجمند

سندرم تخمدان پلی کیستیک

Poly cystic ovarian syndrome

- شایعترین اختلالات اندوکرین در بیماران ژینکولوژیک "اختلالات مربوط به وقوع منظم تخمک گذاری و خونریزی قاعدگی مرتبط با آن میباشد.
- شایعترین اختلال در این میان "سندرم تخمدان پلی کیستیک است که با فزونی آندروژن مشخص میشود و اغلب با مقاومت به انسولین همراه است.
- PCOS یکی از شایعترین اختلالات اندوکرین در زنان سنین تولید مثل است و ۱۰-۵ درصد زنان را در سرتاسر جهان درگیر می کند. چنین به نظر می رسد که این اختلال خانوادگی به صورت صفت ژنتیک پیچیده ای به ارث می رسد.
- ترکیب هیپر اندروژنیسم بالینی یا شیمیایی "عدم تخمک گذاری مزمن و تخمدان های پلی کیستیک ویژگی های این سندرم هستند.
- این سندرم اغلب با مقاومت به انسولین (IR) و چاقی همراه است و به دلیل شیوع بالا و پیامدهای احتمالی تولید مثلی، متابولیک و قلبی عروقی، مورد توجه زیادی قرار گرفته است.
- PCOS شایعترین علت هیپر اندروژنیسم، هیرسوتیسم و ناباروری ناشی از عدم تخمک گذاری در کشورهای توسعه یافته است.
- منشا ژنتیکی PCOS احتمالاً چند ژنی ویا چند عاملی است.

معیارهای تشخیصی

- در کارگاه مشترک روتردام در سال ۲۰۰۳، چنین نتیجه گیری شد که PCOS سندرمی شامل اختلال عملکرد تخمدان همراه با ویژگیهای اصلی هیپر آندروژنیسم و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک (PCO) است.
- مشخص شده است که زنان دارای سیکل های منظم قاعدگی، هیپر آندروژنیسم و مورفولوژی (PCO) ممکن است جزو بخشی از افراد مبتلا به این سندرم باشند.
- بعضی از زنان مبتلا به این سندرم بدون شواهد بالینی فزونی آندروژن دارای مورفولوژی PCO هستند. اما شواهدی از اختلال عملکرد تخمدان را همراه با سیکل های نامنظم نشان میدهند.
- در این دیدگاه جدید PCOS همچنان اختلالی است که با رد کردن سایر اختلالاتی که از فنوتیپ PCOS تقلید میکنند تشخیص داده میشود.

- با استفاده از معیارهای روتردام برای تشخیص PCOS، حضور ۲ معیار از ۳ معیار زیر برای تشخیص PCOS کافی است: اختلالات سیکل قاعدگی (آمنوره، الیگومنوره)، هیپراندروژنیسم بالینی و یا بیوشیمیایی، و یا نمای سونوگرافیک تخمدان های پلی کیستیک بعد از رد کردن تمام تشخیص های دیگر.
 - با این رویکرد چهار فنوتیپ زیر حاصل میشوند:
 - ۱-هیپراندروژنیسم بالینی یا بیو شیمیایی همراه با اختلال عملکرد تخمدان و مورفولوژی PCO.
 - ۲-هیپراندروژنیسم (HA) بالینی یا بیوشیمیایی همراه با اختلال عملکرد تخمدان
 - ۳-هیپراندروژنیسم بالینی یا بیو شیمیایی همراه با مورفولوژی PCO
 - ۴- اختلال عملکرد تخمدان و مورفولوژی PCO
- انجمن اندوکرین ۲۰۱۳ با کاربرد این رویکرد تشخیصی PCOS در زنان بزرگسال موافقت کرده است اما تشخیص در نوجوانان باید بر پایه وضعیت پایدار عدم تخمک گذاری و هیپراندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی استوار باشد.

- بیماریهای دیگری که میتوانند به فنوتیپ PCOS منجر شوند عبارتند از: هیپرپلازی مادرزادی فوق کلیوی غیر کلاسیک (AOAH)، نئوپلاسم تخمدان یا فوق کلیه، سندرم کوشینگ، اختلالات هیپو گنادوتروپیک یا هیپرگنادوتروپیک، هیپر پرولاکتینمی و اختلالات تیروئید .
- تمام تظاهرات دیگری که به طور شایع دیده میشوند، ثبات کمتری دارند و بنابراین صرفاً به عنوان معیار های تشخیصی مینور PCOS در نظر گرفته میشوند. این تظاهرات عبارتند از :
 - افزایش نسبت LH به FSH
 - مقاومت به انسولین
 - شروع هیرسوتیسم در حول و حوش منارک
 - چاقی

- هیپر اندروژنیسم بالینی شامل هیپرسوتیسم، آلوپسی با الگوی مردانه و آکنه می باشد.
- هیپرسوتیسم، به صورت رویش بیش از حد موهای ترمینال با الگوی مردانه تعریف میشود. این تعریف به ویژه بر موهای خط وسط، خط ریش، سبیل، ریش، موهای سینه یا بین دو پستان و موهای قسمت داخل ران و خط وسط قسمت تحتانی پشت (که تا ناحیه بین کفها ادامه می یابد) دلالت دارد.
- هیپرسوتیسم تقریباً در ۷۰ درصد بیماران مبتلا به PCOS در ایالات متحده آمریکا و فقط در ۱۰ الی ۲۰ درصد بیماران ژاپنی مبتلا به PCOS ایجاد میشود. تنها توضیح احتمالی برای این ناهماهنگی، تفاوت‌های ژنتیکی در فعالیبت ۵-آلفا ردوکتاز پوست است.
- هیپرپلازی مادرزادی غیرکلاسیک فوق کلیه و PCOS ممکن است با ویژگیهای بالینی مشابهی تظاهر پیدا کنند. اندازه گیری میزان پایه ۱۷-هیدروکسی پروژسترون 17-OHP در مرحله فولیکولی، در تمام زنانی که با هیپرسوتیسم مراجعه میکنند برای رد کردن احتمال ابتلای آنان به هیپرپلازی مادرزادی غیر کلاسیک حائز اهمیت است (صرفنظر از وجود یا فقدان تخمدانهای پلی کیستیک یا اختلال عملکرد متابولیک).
- اختلال عملکرد قاعدگی در PCOS از عدم تخمک گذاری یا کاهش دفعات تخمک گذاری منشا میگیرد و از آمنوره تا الیگومنوره متغیر است. قاعدگیهای منظم در حضور عدم تخمک گذاری در PCOS ناشایع هستند، اما در یک مطالعه دیده شد که در میان زنان مبتلا به هیپراندروژنیسم و دارای سیکل های قاعدگی منظم، میزان عدم تخمک گذاری ۲۱ درصد است.

- به طور کلاسیک ، PCOS مادام العمر است و با قاعدگیهای غیر طبیعی از زمان بلوغ به همراه آکنه و هیرسوتیسم که در زمان نوجوانی (۱۳ تا ۱۹ سالگی) آغاز میشوند، مشخص میشود .
- این بیماری ممکن است در زمان بزرگسالی همزمان با بروز چاقی آغاز شود و به احتمال قوی دلیل این همراهی این است که چاقی با هیپرانسولینمی افزایش یابنده همراه است.
- معیارهای سونوگرافیک مورفولوژی PCO مستلزم وجود ۲۰ یا بیش از ۲۰ فولیکول در هر تخمدان با قطر ۲-۹ میلیمتر و یا افزایش حجم تخمدان به بیش از ۱۰ میلی لیتر هستند. وجود این معیارها تنها در یک تخمدان برای مطرح کردن تشخیص مورفولوژی PCO کفایت می کند.
- نمای PCO در سونوگرافی زنان نین باروری شایع است (۲۳ درصد). در حالی که میزان بروز PCOS بین ۵ تا ۱۰ درصد برآورد میشود.
- تخمدانهای دارای نمای پلی کیستیک در زنان مبتلا به PCOS ، مستقل از BMI ، سن و میزان انسولین با افزایش خطر بیماری های قلبی عروقی همراه نیستند.
- نمای PCO به تنهایی و بدون حضور علائم سندرم پلی کیستیک با اختلال باروری یا اختلال توانایی باروری همراه نیست.
- هورمون AMH ، مستقل از PCOS یا مورفولوژی تخمدان ، پیشگویی کننده قابل اعتماد تعداد فولیکولهای آنترال کوچک (۹-۲۰ میلیمتر) است.

- چاقی در بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به PCOS رخ میدهد. چربی بدن معمولاً در قسمت مرکزی ذخیره میشود (چاقی آندروئید) و افزایش نسبت دور کمر به هیپ، با مقاومت به انسولین همراه است و بر افزایش خطر دیابت شیرین و بیماری قلبی-عروقی دلالت دارد.
- در میان زنان مبتلا به PCOS، بسته به موقعیت جغرافیایی و نژاد، تنوع وسیعی در شدت چاقی (آدیپوزینه) دیده میشود. درصد چاقی در زنان مبتلا به PCOS، در مطالعات انجام شده در اسپانیا، چین، ایتالیا و ایالات متحده آمریکا به ترتیب، ۲۰، ۴۳، ۳۸ و ۶۹ درصد گزارش شده است.
- چون افزایش آدیپوزیته به ویژه چربی شکمی با هیپرآندورژنمی و افزایش خطر متابولیک همراه است، توصیه میشود در بیماران مبتلا به PCOS محاسبه BMI و محاسبه دور کمر انجام شود.
- هیپر انسولینمی ناشی از مقاومت به انسولین، به طور شایع در PCOS دیده می شود. مقاومت به انسولین ممکن است در نهایت منجر به ایجاد هیپرگلیسمی و دیابت شیرین نوع دو شود.

- تقریباً در یک سوم بیماران چاق مبتلا به PCOS، اختلال تحمل گلوکز (IGT) وجود دارد و ۱۰-۷/۵ درصد این بیماران به دیابت شیرین نوع دو دچار هستند. این میزان در زنان غیرچاق مبتلا به PCOS (به ترتیب ۱۰ درصد IGT؛ ۱/۵ درصد دیابت) در مقایسه با جمعیت عمومی ایالات متحده آمریکا (۷/۸ درصد IGT؛ ۱ درصد دیابت) افزایش ناچیزی میابد.
- یا توجه به خطر بالای IGT و دیابت شیرین نوع دو در PCOS، غربالگری دوره ای بیماران برای کشف اختلالات زودهنگام تحمل گلوکز توصیه میشود (گلوکز ناشتا و میزان گلوکز ۲ ساعته با استفاده از «لود» خوراکی ۷۵ گرمی گلوکز).
- میزان غیرطبیعی لیپو پروتئینها، در بیماران مبتلا به PCOS شایع است و در این افراد افزایش کلسترول تام، تری گلیسریدها، لیپوپروتئین های با چگالی کم (LDL)؛ و کاهش میزان لیپوپروتئین های با چگالی بالا (HDL) و آپوپروتئین A-I دیده میشود.
- بر اساس یک گزارش، مشخص ترین تغییر لیپیدی کاهش میزان HDL2 α است.
- از یافته های دیگر زنان PCOS میتوان به موارد زیر اشاره کرد:
- ۱- افزایش میزان در گردش مهارکننده ماده فعال کننده پلاسمینوژن
- ۲- افزایش میزان بروز هیپرتانسیون با گذشت زمان که در حول و حوش یائسگی به ۴۰ درصد میرسد.
- ۳- افزایش شیوع آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی و افزایش تقریباً ۷ برابر خطر انفارکتوس میوکارد.

توصیه میشود نوجوانان و زنان بزرگسال مبتلا به PCOS هر نظر عوامل خطر قلبی عروقی به شرح زیر، غربالگری شوند:

سابقه خانوادگی بیماری قلبی زودهنگام، استعمال دخانیات، IGT/T2DM، هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی، اپنه انسدادی هنگام خواب و چاقی (به ویژه افزایش چربی شکمی)

○ پاتولوژی

○ در دید ماکروسکوپی، اندازه تخمدانها در زنان مبتلا به PCOS به ۵-۲ برابر حد طبیعی می رسد.

○ پاتوفیزیولوژی و یافته های آزمایشگاهی

○ در بیماران مبتلا به PCOS، تخمدان ثابت ترین منبع تولید آنروژن هاست.

○ گفته میشود افزایش غلظت تستوسترون در بیماران مبتلا به PCOS، منشا تخمدانی دارد. غلظت تستوسترون تام سرم معمولاً بیش از ۲ برابر حد فوقانی طبیعی (۸۰-۲۰ نانوگرم در دسی لیتر) نیست. با وجود این، در هیپرتکوز تخمدان، غلظت تستوسترون سرم ممکن است به ۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر یا بیشتر برسد.

○ غدد فوق کلیه نیز در پیدایش PCOS نقش دارند. اگرچه افزایش عملکرد آنزیم CYP17 (آنزیم سازنده آندروژن) هم در تخمدان ها و هم در غدد فوق کلیه رخ می دهد.

○ میزان DHEAS فقط در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به PCOS افزایش میابد.

○ شاید PCOS شکل تشدید شده ی آدرناک است.

◦ مقاومت به انسولین

- در بیماران مبتلا به PCOS، به طور شایع مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی دیده میشود. مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی، در اختلال عملکرد استروئیدوژنیک تخمدان در PCOS نقش دارند.
- شایعترین علت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی، چاقی است، اما علی رغم شایع بودن چاقی در PCOS، چاقی نمیتواند به تنهایی این ارتباط مهم را توجیه کند.
- در زنان مبتلا به هیرسوتیسم، وجود آکانتوزیس نیگریکانس شاخصی قابل اعتماد از مقاومت به انسولین است. این ضایعه پوستی ضخیم، پیگمانته و مخملی، بیشتر از همه در ولو یافت میشود و ممکن است در زیر بغل، پشت گردن، زیر پستان و سطح داخلی ران نیز دیده شود.
- سندرم HAIR-AN شامل هیپراندرروژنیسم (HA)، مقاومت به انسولین (IR) و آکانتوزیس نیگریکانس (AN) است.

راهکارهای غربالگری دیابت، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک

- انجمن های متخصصان به طور اجماع توصیه کردند که زنان چاق مبتلا به PCOS و آن دسته از بیماران غیر چاق مبتلا به PCOS که دارای عوامل خطر مقاومت به انسولین مانند سابقه خانوادگی دیابت هستند، باید از نظر سندرم متابولیک واز جمله عدم تحمل گلوکز با HbA1C یا تست خوراکی تحمل گلوکز (OGTT) غربالگری شوند .
- تست خوراکی استاندارد تحمل گلوکز ۲ ساعته (OGTT) با ۷۵ گرم گلوکوز، هم بررسی شدت هیپر انسولینمی را امکانپذیر میسازد و بیشترین مقدار اطلاعات را در مورد حد معقول هزینه و خطر فراهم میکند.
- اگر چه تست HbA1C به تنهایی در شرایط هیپرگلیسمی کنترل نشده سبب دستیابی به تشخیص میشود ، استفاده از OGTT آموزش و مداخله زودهنگام را برای جلوگیری از عوارض امکان پذیر می سازد.
- میزان کمتر از ۴/۵ نسبت گلوکز به انسولین ناشتا نشنندهنده مقاومت به انسولین است. از طریق GTT دو ساعته و اندازه گیری غلظت انسولین ، میتوان دریافت که در ۱۰ درصد زنان غیر چاق و ۴۰-۵۰ درصد زنان چاق مبتلا به PCOS اختلال تست تحمل گلوکز یا IGT ویا دیابت شیرین آشکار نوع ۲ وجود دارد.

معیارهای تشخیصی هیپر انسولینمی: - حداکثر غلظت انسولین بیش از ۱۵۰ میکرو یونیت در میلی لیتر و یا غلظت میانگین بیش از ۸۴ میکرو یونیت در میلی لیتر در طی سه بار نمونه گیری در چریان GTT دو ساعته معیار تشخیص هیپر انسولینمی میباشد.

اگر چه کشف مقاومت به انسولین به خودی خود در تشخیص یا درمان PCOS اهمیت عملی و کاربردی ندارد، بررسی عدم تحمل گلوکز در زنان PCOS به علت ارتباط آن با خطر بیماریهای قلبی-عروقی ارزشمند است. دفعات مناسب غربالگری به سن، BMI و دور کمر بستگی دارد همه این موارد میزان خطر را افزایش میدهند.

مداخلات

- محدوده طبیعی گلوکز در OGTT دو ساعته ۷۵ گرم عبارتند از :
- ناشتا: ۶۴ تا ۱۲۸ میلی گرم در دسی لیتر
- یک ساعت: ۱۲۰ تا ۱۷۰ میلی گرم در دسی لیتر
- دو ساعت: ۷۰ تا ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر

مقادیر گلوکز ۲ ساعته در مورد اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع دو در OGTT دو ساعته ۷۵ گرمی عبارتند از :

طبیعی (۲ساعت): کمتر از ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر

مختل (۲ساعت): ۱۴۰ تا ۱۹۹ میلی گرم در دسی لیتر

دیابت شیرین نوع دو (۲ ساعت): مساوی یا بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر

◦ متابولیسم غیرطبیعی گلوکز، ممکن است به میزان چشمگیری با کاهش وزن بهبود پیدا کند. کاهش وزن ممکن است هیپر آندروژنیسم را کاهش بدهد و عملکرد تخمک گذاری را ابقا کند.

◦ در زنان چاق مقاوم به انسولین ، محدودیت کالری منجر به کاهش وزن میشود ، شدت مقاومت به انسولین را کاهش می دهد (۴۰ درصد کاهش غلظت انسولین به ازای هر ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن).

◦ ورزش نیز به صورت مستقل از هرگونه کاهش وزن ، سبب کاهش مقاومت به انسولین میشود اما اطلاعاتی در مورد تاثیر ورزش بر تظاهرات اصلی PCOS وجود ندارد.

تشخیص اهمیت مقاومت به انسولین یا هایپر انسولینمی به عنوان عامل خطر بیماری قلبی عروقی ، منجر به ایجاد معیارهای تشخیصی برای سندرم دیس متابولیک شده است .هرچه تعداد معیار های سندرم دیس متابولیک بیشتر باشد،میزان مقاومت به انسولین و عواقب حاصل از آن نیز بیشتر خواهد بود.

° وجود سه مورد از معیارهای زیر تشخیص سندرم متابولیک را تایید میکند :

۱- دور کمر بیش از ۳۵ اینچ (۸۸ سانتیمتر)

۲- تری گلیسرید بیش از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر

۳- HDL کمتر از ۵۰ میلیگرم در دسی لیتر

۴- فشارخون بیش از ۱۳۰/۸۵ میلیمتر جیوه

۵- گلوکز ناشتا ۱۲۶-۱۱۰ میلی گرم در دسی لیتر

۶- گلوکز دوساعته OGTT ۷۵ گرمی ۱۹۹-۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر

عوامل خطر سندرم متابولیک عبارتند از: نژاد غیر سفیدپوست، شیوه زندگی ساکن، BMI بیش از ۲۵، سن بالای ۴۰، بیماری قلبی عروقی، هیپرتانسیون، PCOS، هیپر آندروژنمی، مقاومت به انسولین، سندرم HAIR-AN، استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) و سابقه خانوادگی دیابت شیرین نوع ۲ یا دیابت حاملگی یا اختلال تحمل گلوکز.

خطرات دراز مدت

- ° دیس لیپیدمی یکی از شایعترین اختلالات متابولیک مشاهده شده در بیماران PCOS می باشد (با شیوع ۷۰ درصد در آمریکا). این امر با عوامل زیر در ارتباط است : مقاومت به انسولین و هیپر اندروزنیسم در همراهی با عوامل محیطی (رژیم غذایی ، فعالیتهای فیزیکی) و عوامل ژنتیکی. الگوهای غیر متنوع شامل کاهش میزان HDL ، افزایش میزان تری گلیسریدها ، کاهش میزان کلسترول تام و LDL افراد چاق و تغییر کیفیت LDL هستند.
- ° در درصد قابل توجهی از جمعیت به ویژه افراد چاق ، غلظت کافی ویتامین D وجود ندارد . چون ویتامین D در بسیاری از فعالیت های متابولیک نقش دارد ، باید سنجش و در صورت نیاز تجویز مکمل آن مدنظر قرار گیرد.

سرطان

- ° در آن دسته از بیماران مبتلا به PCOS که به طور مزمن فاقد تخمک گذاری هستند ، افزایش پایدار غلظت استروژن که توسط پروسترون مقابله نمی شود ، خطر کارسینوم اندومتر را افزایش می دهد. این سرطان های اندومتر معمولاً از تمایز خوبی برخوردار هستند و در مرحله ۱ قرار دارند و میزان علاج پذیری آنها حدود ۹۰ درصد است. چون این بیماران ممکن است در دهه دوم زندگی خود به این سرطانها مبتلا شوند ، بیوپسی اندومتر باید در بیماران مبتلا به PCOS مدنظر قرار گیرد . خونریزی غیر طبیعی ، افزایش وزن و سن عواملی هستند که آستانه تصمیم گیری برای بیوپسی اندومتر را کاهش می دهند. **یکی از اهداف اصلی درمان بیماران PCOS ، پیشگیری از سرطان اندومتر است.**

○ در صورتی که سایر جنبه های درمان قادر به القای تخمک گذاری منظم نباشند (مانند کلومیفن ، لتروزول یا گنادوتروپین ها) و یا سبب آثار پروژسترونی مداوم نشوند، باید با تجوئز دوره ای یک عامل پروژسترونی اقدام به القای تغییر شکل ترشحي منظم و القای قاعدگی شود.

○ اگر چه وضعیت هیپراندروژنیک با افزایش خطر سرطان پستان همراه است ، در مطالعاتی که ارتباط میان PCOS و سرطان پستان را بررسی کرده اند ، همواره افزایش معنی دار خطر شناسایی نشده است .

○ در زنان مبتلا به PCOS، خطر سرطان تخمدان ۲ تا ۳ برابر افزایش می یابد.

افسردگی و اختلالات خلق

○ ویژگیهای بالینی PCOS ،مانند ناباروری ، آکنه، هیرسوتیسم و چاقی مشکلات روانی را افزایش می دهند.

○ شیوع افسردگی در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد بالاتر است (۳۵-۴۰ درصد برابر ۱۰/۷ درصد).

○ دیگر اختلالات خلقی مانند اضطراب و اختلالات غذا خوردن نیز در این زنان شایعتر است.

○ با توجه به موارد ذکر شده ارزیابی و درمان اختلالات سلامت روانی باید در روند ارزیابی و درمان این بیماران گنجانده شود.

○ اصلاح الگوی زندگی ، کیفیت زندگی و افسردگی را در زنان چاق و دچار اضافه وزن که مبتلا به PCOS هستند را بهبود می بخشد.

درمان

- درمان جامع PCOS با توجه به جنبه های تولیدمثلی متابولیک و روانی انجام میگیرد.
- در زنان چاق و زنان دارای اضافه وزن که به PCOS مبتلا هستند، باید از اصلاح الگوی زندگی چه به تنهایی و چه همراه با داروهای ضدچاقی مانند orlistat و rimonabant و sibutramine یا درمانهای جراحی باریاتریک (BMI بیش از ۴۰ و یا در بیماران پرخطر وابسته به چاقی بعد از شکست دیگر درمان های مربوط به کنترل وزن BMI بیش از ۳۵) ، استفاده شود.
- اصلاح تغذیه ای چاقی باید با تکیه بر کاهش وزن ، حفظ دراز مدت کاهش وزن و پیشگیری از افزایش وزن صورت گیرد. توصیه میشود کاهش اولیه وزن مساوی یا بیش از ۱۰-۵ درصد باشد.
- در زنان چاق و دچار اضافه وزن مبتلا به PCOS، مداخلات تغذیه ای که منجر به کاهش بیش از ۵ درصد و کمتر از ۱۵ درصد وزن اولیه بدن میشوند ، با کاهش میزان تستوسترون تام یا آزاد و آندروژن های فوق کلیوی و افزایش میزان SHBG همراه هستند. و بهبود متابولیک انسولین ناشتا ، گلوکز ، تحمل گلوکز ، کلسترول تام ، تری گلیسرید ، مهارکننده شماره یک فعال کننده پلاسمینوژن و اسیدهای چرب آزاد ، گزارش شده است. از نظر بالینی، هیرسوتیسم عملکرد قاعدگی و تخمک گذاری ، همگی بهبود می یابند.
- برنامه های ساختارمند ، مقاومت به انسولین را کاهش میدهند و منافع چشمگیری در بیماران دارند.
- ادغام برنامه های ورزشی ساختارمند، تعدیل های رفتاری و راهکارهای کاهش استرس به عنوان اجزای اصلی اصلاح الگوی زندگی، موفقیت راهکار کاهش وزن را افزایش میدهند.

◦ انجمن های متعدد تخصصی ، به منظور ارزیابی عوامل خطر قلبی عروقی و پیشگیری از بیماریها اقدامات پایشی زیر را توصیه کرده اند :

◦ ۱- اندازه گیری دور کمر و BMI در هر ویزیت

◦ ۲ - بررسی پروفایل لیپیدی کامل و در صورت طبیعی بودن پروفایل لیپید ناشتای سرمی ، این شاخص باید هر ۲ سال مجددا ارزیابی شود واگر افزایش وزن رخ بدهد ، ارزیابی باید با فواصل کمتری صورت گیرد.

◦ ۳- اندازه گیری قند خون ۲ساعت بعد از تجویز ۷۵ گرم گلوکز خوراکی در زنان مبتلا به با BMI بیش از ۳۰ و در زنان لاغر و مسن مبتلا به PCOS (بالای ۴۰ سالگی)، دارای سابقه فردی دیابت حاملگی ویا دارای سابقه خانوادگی دیابت نوع ۲

◦ ۴- اندازه گیری فشارخون در هر ویزیت .فشارخون ایده آل ۱۲۰/۸۰ یا کمتر است . پره هیپرتانسیون باید درمان شود ، چون کنترل فشارخون بیشترین اثر سودبخش را در کاهش بیماریهای قلبی عروقی دارد.

◦ ۵-ارزیابی منظم افسردگی ، اضطراب و کیفیت زندگی .

درمان هایپرآندروژنیسم و PCOS

- درمان، بستگی به تمایلات و اهداف بیمار دارد. بعضی از بیماران نیازمند جلوگیری هورمونی از حاملگی هستند، در حالیکه برخی دیگر از بیماران تمایل به القای تخمک گذاری دارند.
- در همه مواردی که در آنها اختلال چشمگیر عملکرد تخمک گذاری وجود دارد، مقابله با آثار بلامنازع استروژن بر اندومتر از طریق تجویز عوامل پروژسترونی ضرورت دارد. این کار را میتوان با روش های زیر انجام داد: ایجاد عملکرد دوره ای لوتئال در اثر القای تخمک گذاری، سرکوب پروژسترونی از طریق تجویز فراورده های کنتراسپتیو و یا تجویز متناوب داروهای پروژسترونی برای تنظیم اندومتر یا سیکل قاعدگی.
- قطع وضعیت پایدار هایپرآندروژنیسم و کنترل هیرسوتیسم را معمولاً میتوان به طور همزمان انجام داد. استثنای این امر بیمارانی هستند که تمایل به حاملگی دارند و در آنان ممکن است کنترل موثر هیرسوتیسم امکان پذیر نباشد.

کاهش وزن:

- کاستن از وزن، اولین توصیه به بیماران مبتلا به چاقی همزمان است. چون کاهش وزن سبب ارتقای سلامت میشود، از میزان انسولین SHBG و آندروژن میکاهد، و به تنهایی و یا در ترکیب با داروهای القاکننده تخمک گذاری سبب شروع مجدد تخمک گذاری میشود. حتی کاهش ۷-۵ درصدی وزن در طی یک دوره ۶ ماهه سبب کاهش چشمگیر میزان تستوسترون شده و در بیش از ۷۵ درصد زنان سبب از سرگرفته شدن تخمک گذاری و باروری میشود.

◦ ورزش هایی که گروه های بزرگ عضلانی (مثل ران ها) را درگیر میکنند، مقاومت به انسولین را کاهش میدهند و ممکن است بخش مهمی از درمانهای غیردارویی تعدیل کننده شیوه زندگی باشند.

◦ کنتراسپتیوهای خوراکی

کنتراسپتیوهای خوراکی ترکیبی (OCها) ، از تولید آندروژن در فوق کلیه و تخمدان می کاهند و رشد مو را تقریباً در دو سوم بیماران مبتلا به هیرسوتیسم کاهش میدهند.

◦ مدروکسی پروژسترون استات

◦ آگونیست های هورمون آزادکننده گنادوتروپین

◦ گلوکوکورتيكوئیدها

◦ کتوکونازول

◦ اسپرونولاکتون

◦ سیپروترون استات

◦ فلوتامید

◦ فیناستراید

◦ رزکسیون گوه ای تخمدان

◦ الکتروکوتر لاپاروسکوپیک

◦ روشهای فیزیکی برای از بین بردن موها

◦ الکترولیز و حذف موها با لیزر، تنها روش دائمی هستند که برای از بین بردن موها توصیه میشوند.

Table 35-5 Medical Treatment of Hirsutism

Treatment Category	Specific Regimens
Weight loss	
Hormonal suppression	Oral contraceptives
	<i>Medroxyprogesterone</i>
	Gonadotropin-releasing hormone analogues
	Glucocorticoids
Steroidogenic enzyme inhibitors	Ketoconazole
5 α -Reductase inhibitors	Finasteride
Antiandrogens	Spironolactone
	Cyproterone acetate
	Flutamide
Insulin sensitizer	Metformin
Mechanical	Temporary
	Permanent
	Electrolysis

داروهای حساس کننده به انسولین

- چون به نظر میرسد که هایپرانسولینمی در عدم تخمک گذاری همراه با PCOS نقش دارد، ممکن است درمان با داروهای حساس کننده به انسولین (به تنهایی و یا در ترکیب با سایر روش های درمانی) سبب تغییر تعادل اندوکرین به سمت تخمک گذاری و حاملگی شود.
- متفورمین نوعی داروی خوراکی است که به شکل گسترده ای در درمان دیابت نوع دو بکار میرود و در حاملگی جزو داروهای گروه B است و اثر تراژون شناخته شده ای در انسان ندارد و از آن به طور گسترده برای درمان ناباروری ناشی از اولیگواوولاسیون، مقاومت به انسولین و هایپراندرژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS استفاده شده است.
- از متفورمین به تنهایی و یا در ترکیب با محدودیت رژیم غذایی ، کلومیفن ، لتروزول یا گنادوتروپینها برای درمان ناباروری ناشی از اولیگواوولاسیون در PCOS استفاده میشود. متفورمین احتمال تخمک گذاری را در زنان مبتلا به PCOS افزایش میدهد. کلومیفن در مقایسه با متفورمین در دستیابی به تولد زنده در زنان نابارور مبتلا به PCOS برتر است و ترکیب متفورمین و کلومیفن بهتر از کلومیفن به تنهایی یا متفورمین به تنهایی می باشد.
- عوامل القا کننده تخمک گذاری مانند کلومیفن یا لتروزول به تنهایی ، در افزایش دادن میزان تخمک گذاری ، حاملگی و تولد زنده در زنان مبتلا به PCOS بسیار موثر تر از متفورمین به تنهایی هستند. شواهد نسبتاً خوبی وجود دارند که نشان میدهند متفورمین صرف در صورتی که در شروع حاملگی متوقف شود میزان سقط را افزایش نمی دهد .
- متفورمین در ترکیب با سایر داروهای مورد استفاده برای القای تخمک گذاری میزان تولد زنده را افزایش می دهد و میتواند در موارد مقاوم به کلومیفن یا مقاوم به لتروزول سبب افزایش میزان تخمک گذاری شود . ترکیب متفورمین و لتروزول از نظر میزان حاملگی و تولد زنده در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن از تاثیر قابل مقایسه ای با گنادوتروپین ها برخوردار است و بر سایر مداخلات برتری دارد.

◦ در زنان مبتلا به PCOS، میزان پایه AMH سرم که به القای تخمک گذاری پاسخ نداده بودند بیشتر و در زنانی که تخمک گذاری کرده بودند کمتر بود. در زنان دارای مقادیر بالاتر AMH پایه دوز بیشتر کلومیفن یا لتروزول برای دستیابی به تخمک گذاری مورد نیاز بود و این یافته نشان می دهد که ممکن است AMH شاخصی از مقاومت تخمدان به القای تخمک گذاری باشد.

◦ شایعترین عوارض متفورمین عوارض گوارشی و شامل تهوع، استفراغ، اسهال، نفخه افزایش دفع گاز شکم هستند. چون این دارو در آن دسته از مردان مبتلا به دیابت که دچار نارسایی کلیوی هستند ممکن است سبب بروز اسیدوز لاکتیک کشنده شود توصیه میشود در شروع درمان عملکرد کلیوی پایه مورد بررسی قرار گیرد. و این دارو نباید به زنانی که دچار افزایش میزان سرمی کراتینین هستند، تجویز شود.

- مفاهیم مطرح در مورد نقش چاقی و مقاومت به انسولین یا هایپرانسولینمی در PCOS ، مطرح کننده این موضوع هستند که مداخله اولیه باید شامل توصیه و کمک به کاستن از وزن بدن باشد (کاستن 5-10 درصد از وزن بدن). در تعدادی از بیماران مبتلا به PCOS ، کاهش وزن به تنهایی سبب تخمک گذاری خودبخود می شود.
- متفورمین و مداخلات مرتبط با شیوه زندگی ، در مقایسه با تغییر شیوه زندگی و پلاسبو ، در طول 6 ماه با BMI کمتر و بهبود وضعیت قاعدگی در زنان مبتلا به PCOS همراه بوده اند . در بیمارانی که به روش کاهش وزن به تنهایی پاسخ نمی دهند و نیز در بیمارانی که نمی توانند وزن خود را کاهش دهند ، ممکن است بعد از اینکه تخمک گذاری با استفاده از یه عامل القای تخمک گذاری با شکست مواجه شد ، افزودن متفورمین بدون نیاز به گنادوتروپین های تزریقی سبب تسریع تخمک گذاری شود.
- یکی از نگرانی های عمده ، افزایش میزان بروز سقط خودبخود در زنان مبتلا به PCOS است و کاهش احتمالی این خطر با استفاده از داروهای حساس کننده به انسولین ، نشان می دهد که ممکن است استفاده از داروهای حساس کننده به انسولین در ترکیب با گنادوتروپین ، برای القای تخمک گذاری یا بارورسازی آزمایشگاهی (IVF) مفید واقع شود.
- در زنانی که دچار سقط زودرس می شوند ، میزان پروتئین شماره 1 متصل شونده به IGF (IGFBP1) و همچنین میزان گلیکودلین Glycodelin موجود در گردش خون (که با آثار خود در تعدیل ایمنی ، از جنین در حال تکامل محافظت می کند) کمتر است . مصرف متفورمین میزان هر دو عامل را افزایش میدهد و این موضوع ممکن است شواهد اولیه ای را که نشان می دهند متفورمین سبب کاهش سقط خودبخود در زنان مبتلا به PCOS می شود ، توجیه کند.

◦ در آن دسته از زنان مبتلا به PCOS که در معرض خطر نوع شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان قرار دارند، میزان بروز این سندرم از طریق درمان کمکی با متفورمین کاهش می یابد.

Table 35-4 Lifestyle Modification Principles Suggested for Obesity Management in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Guidelines for Dietary and Lifestyle Intervention in PCOS	
1.	Lifestyle modification is the first form of therapy, combining behavioral (reduction of psychosocial stressors), dietary, and exercise management
2.	Reduced-energy diets (500–1,000 kcal/day reduction) are effective options for weight loss and can reduce body weight by 7–10% over a period of 6–12 months
3.	Dietary plans should be nutritionally complete and appropriate for life stage and should aim for <30% of calories from fat, <10% of calories from saturated fat, with increased consumption of fiber, whole-grain breads and cereals, and fruit and vegetables
4.	Alternative dietary options (increasing dietary protein, reducing glycemic index, reducing carbohydrate) may be successful for achieving and sustaining a reduced weight but more research is needed in PCOS specifically
5.	The structure and support within a weight-management program is crucial and may be more important than the dietary composition. Individualization of the program, intensive follow-up and monitoring by a physician, and support from the physician, family, spouse, and peers will improve retention
6.	Structured exercise is an important component of a weight-loss regime; aim for >30 min/day

Reprinted with permission from **Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, et al.** Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 2009;92:1966–1982.

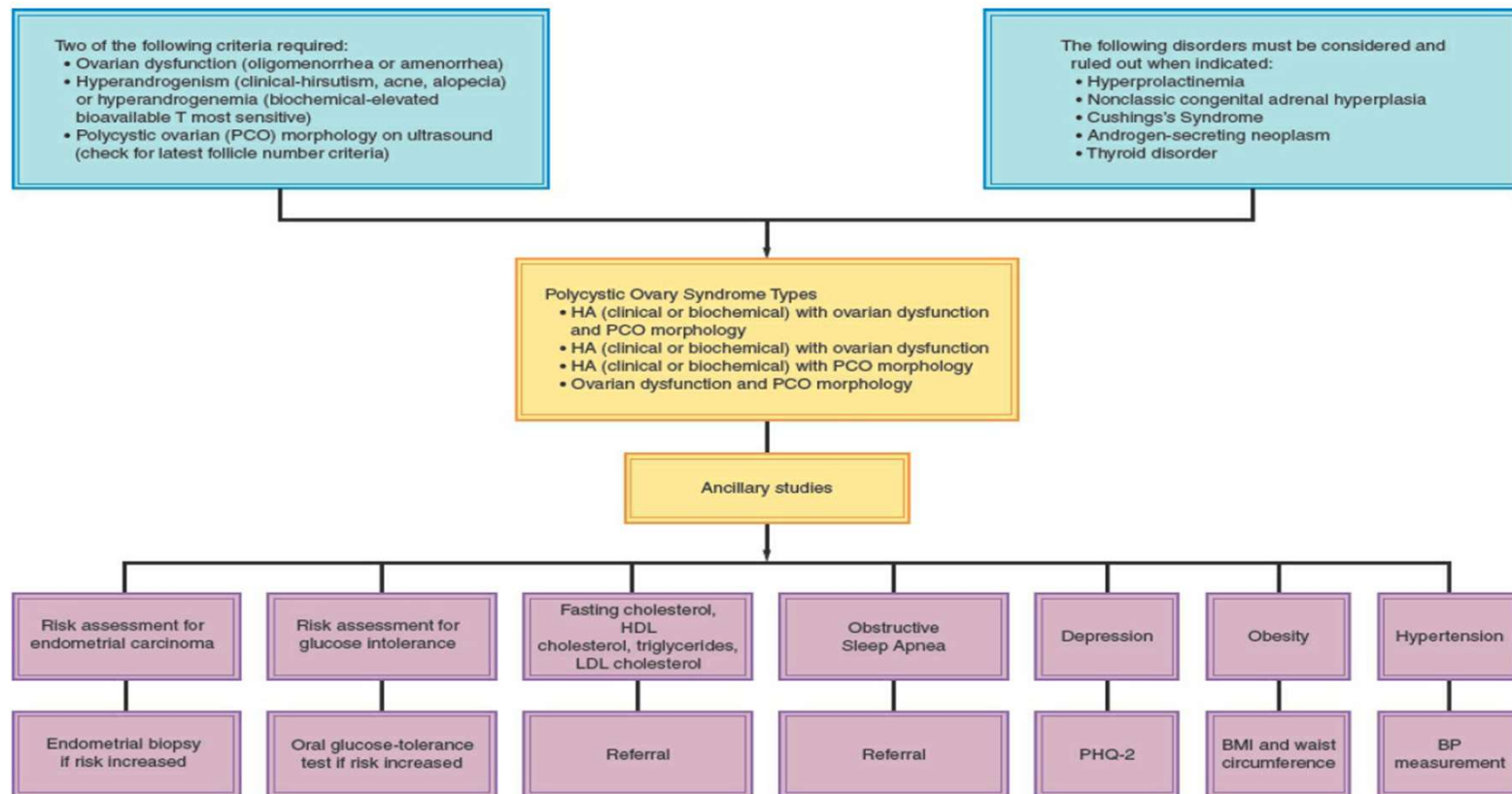


FIGURE 35-4 Diagnostic algorithm for polycystic ovary syndrome. (Modified with permission from

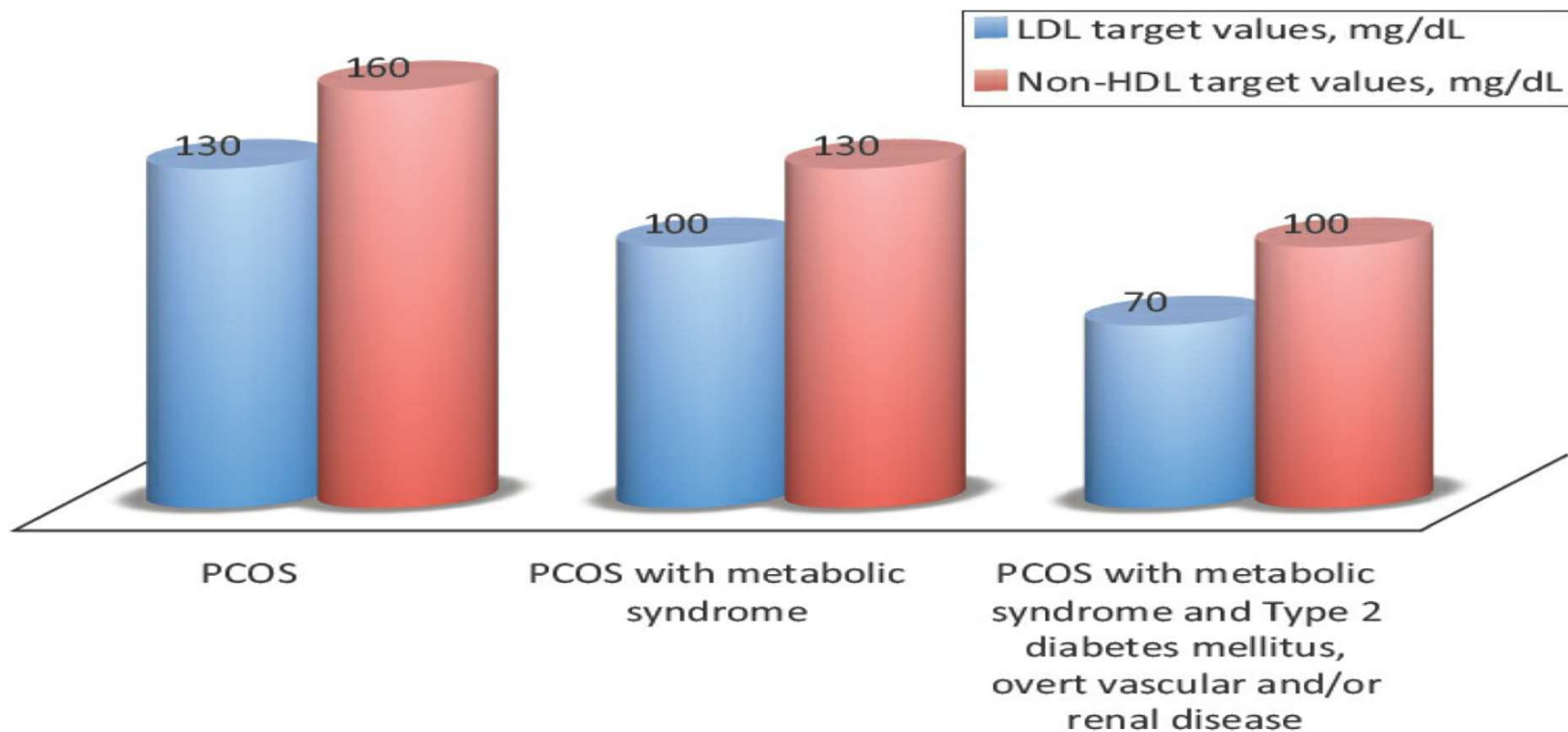


FIGURE 35-6 Lipid guidelines in PCOS to prevent cardiovascular disease risk (values in mg/dL). (Non-HDL = Total cholesterol – HDL, if TG < 400 mg/dL.) (Data for figure derived from **Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al.** Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5): 2038–2049.)

Table 35-1 Normal Values for Serum Androgens^a

Testosterone (total)	20–80 ng/dL
Free testosterone (calculated)	0.6–6.8 pg/mL
Percentage free testosterone	0.4–2.4%
Bioavailable testosterone	1.6–19.1 ng/dL
SHBG	18–114 nmol/L
Albumin	3,300–4,800 mg/dL
Androstenedione	20–250 ng/dL
Dehydroepiandrosterone sulfate	100–350 µg/dL
17-Hydroxyprogesterone (follicular phase)	30–200 ng/dL

^aNormal values may vary among different laboratories. Free testosterone is calculated using measurements for total testosterone and sex hormone–binding globulin, whereas bioavailable testosterone is calculated using measured total testosterone, sex hormone–binding globulin, and albumin. Calculated values for free and bioavailable testosterone compare well with equilibrium dialysis methods of measuring unbound testosterone when albumin levels are normal. Bioavailable testosterone includes free plus very weakly bound (non-SHBG, nonalbumin) testosterone. Bioavailable testosterone is the most accurate assessment of bioactive testosterone in the serum without performing equilibrium dialysis.

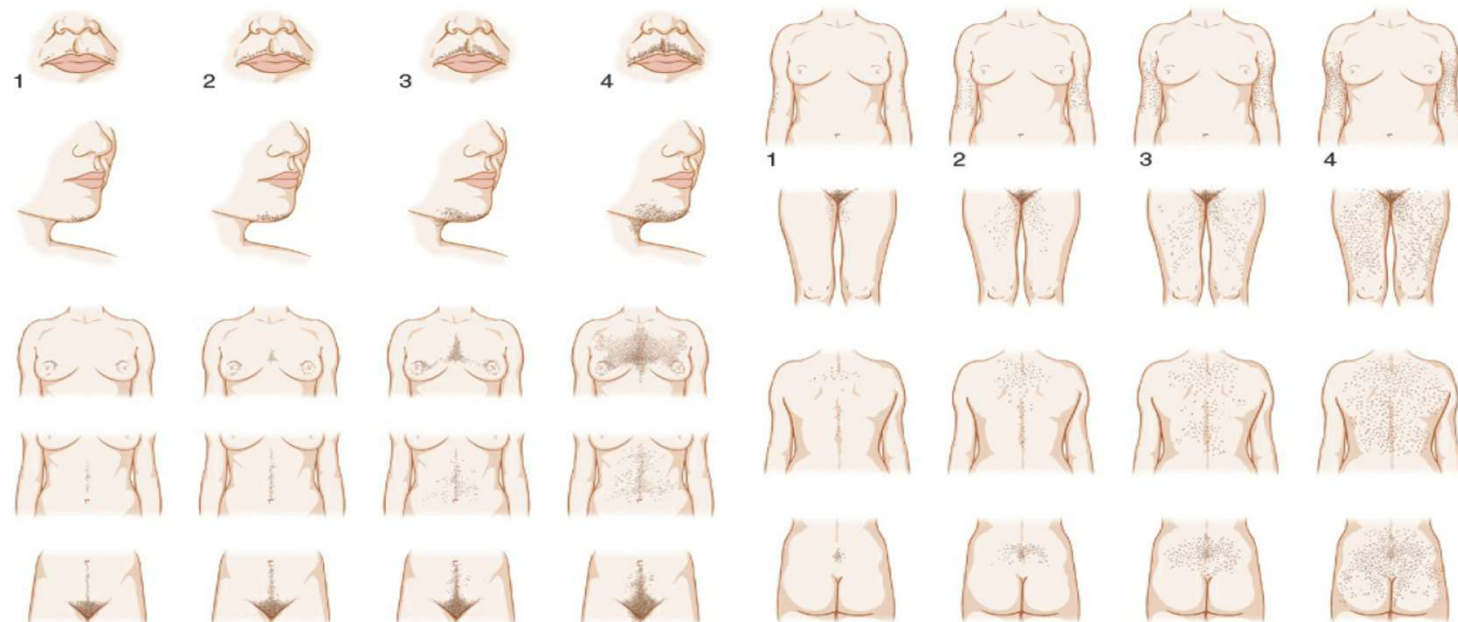


FIGURE 35-1 Ferriman–Gallwey hirsutism scoring system. Each of the nine body areas most sensitive to androgen is assigned a score from 0 (no hair) to 4 (frankly virile), and these separate scores are summed to provide a hormonal hirsutism score. (Reproduced from **Hatch R, Rosefield RL, Kim MH, et al.** Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815–830. © Elsevier.)

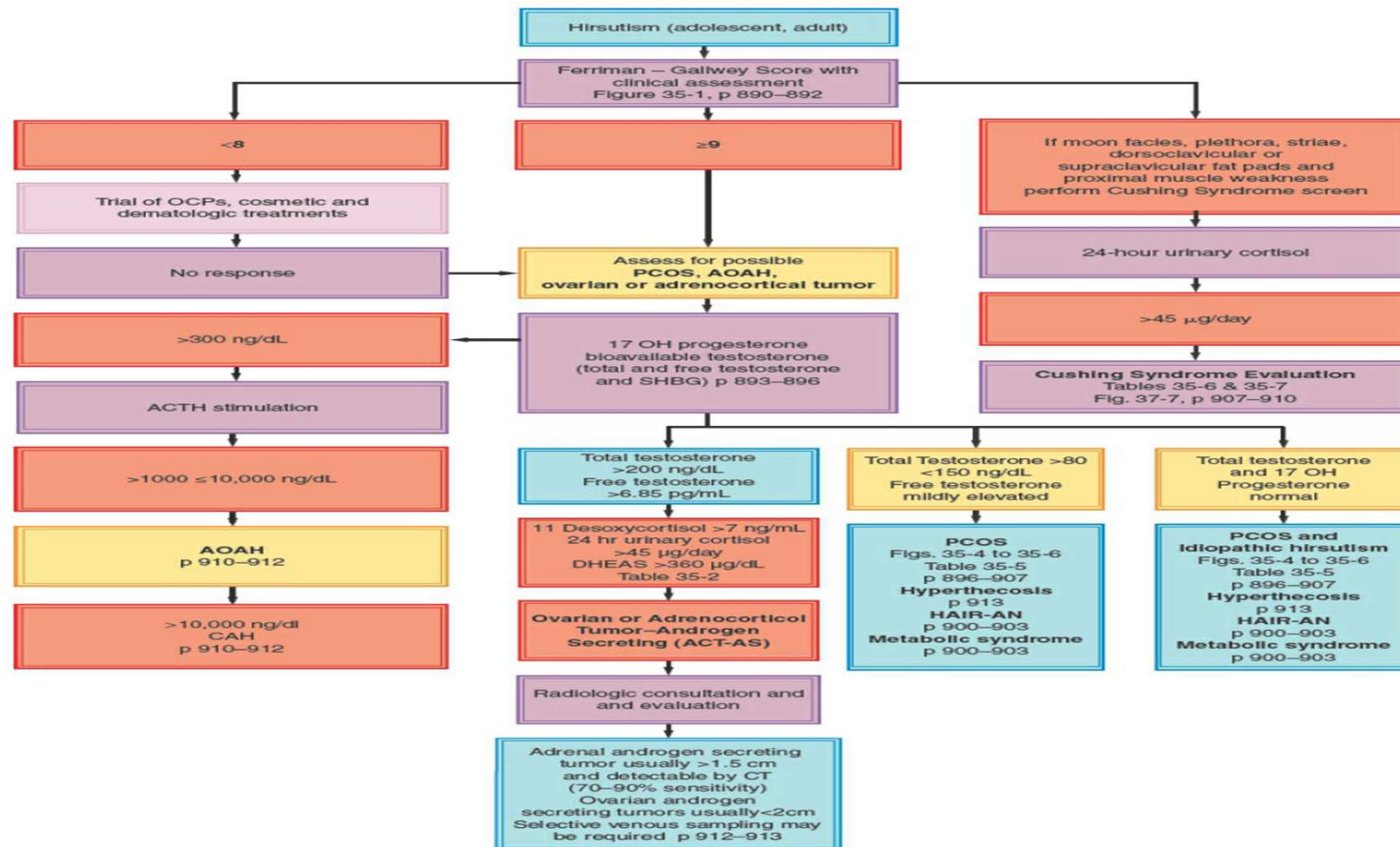


FIGURE 35-3 Evaluation of hirsute women for hyperandrogenism. Evaluation includes more than the assessment of the degree of hirsutism. When hirsutism is moderate (>9) or severe or if mild hirsutism is accompanied by features that suggest an underlying disorder, elevated androgen levels should be ruled out. Disorders to be considered include endocrinopathies, of which PCOS is the most common, and neoplasms. Plasma testosterone is best assessed in the early morning on days 4 to 10 in regularly cycling women. A 17-hydroxyprogesterone is also indicated when symptoms warrant a bioavailable testosterone measurement. * 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in severe forms presents with mineralocorticoid and cortisol deficiency. Mild forms are diagnosed with a mean post-ACTH(1-24) stimulation: 17-hydroxypregnenolone/17-hydroxyprogesterone ratio of 11 compared with 3.4 in normals. 11β -hydroxylase deficiency presents with hypertension in the first years of life in two-thirds of patients. The mild form presents with vitalization or precocious puberty without hypertension. Undiagnosed adults demonstrate hirsutism, acne, and amenorrhea. Diagnosis is confirmed with an 11-desoxycortisol level >25 ng/mL 60 minutes after ACTH(1-24) stimulation. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; AOAH, adult-onset adrenal hyperplasia; DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; HAIR-AN, hyperandrogenemia, insulin resistance-acanthosis nigricans (see references (2–11,15)).

سپاس فراوان از همه شما همکاران گرامی بابت بذل توجه و
تشکر ویژه از استاد عزیزم خانم دکتر آتوسا کریمی به واسطه
راهنمایی های ارزنده شان