



مطالعه و مشاوره بیشتر مورد نیاز است. هیچ مدرک روشنی از اثربخشی درمان های جایگزین وجود ندارد. اگرچه حساس کننده های انسولین مانند متفورمین مدت هاست که برای درمان اختلال متابولیک PCOS استفاده می شوند، اما داروهای جدیدتر مانند تقلیدکننده های اینکرتین و مهارکننده های SGLT2 در کاهش وزن و خطر بیماری های قلبی عروقی مؤثرتر بوده اند.

**کلمات کلیدی:** سندرم تنبلی تخمدان پلی کیستیک (PCOs)، بی نظمی قاعدگی، مداخلات سبک زندگی

#### مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یک اختلال غدد درون ریز شایع که زنان را در سن باروری تحت تأثیر قرار می دهد، با عدم تعادل هورمونی، کیست تخمدان و چرخه های قاعدگی نامنظم مشخص می شود (۱). از نظر اپیدمیولوژیک، PCOS تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از زنان را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد و آن را به یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان تبدیل می کند (۲). این بیماری علت اصلی ناباروری است و با افزایش خطر ابتلا به دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی عروقی و سرطان آندومتر همراه است (۳). در حالی که علت دقیق PCOS همچنان نامشخص است، تصور می شود که با عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی، مقاومت به انسولین (IR) و عدم تعادل در هورمون های جنسی مرتبط باشد (۴). تشخیص PCOS شامل ارزیابی علائم بالینی، مانند چرخه های قاعدگی نامنظم و علائم افزایش آندروژن، علاوه بر اندازه گیری سطح هورمونی و تشخیص کیست های تخمدان با استفاده از سونوگرافی است. معیارهای روتردام که به طور گسترده برای تشخیص PCOS پذیرفته شده اند، که توسط انجمن اروپایی تولید مثل و جنین شناسی انسان (ESHRE) و انجمن پزشکی تولید مثل آمریکا (ASRM) در سال ۲۰۰۳ تعریف شده اند، مستلزم برآورده شدن حداقل دو مورد از معیارهای زیر هستند: (۱) شواهد بالینی یا بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم؛ (۲) الیگواوولاسیون یا عدم تخمک گذاری؛ و (۳) مشاهده تخمدان های پلی کیستیک از

روش های مدرن درمان تنبلی تخمدان پلی کیستیک (PCOs)

فاطمه عابدی کنزق

ارشد ژنتیک - دانشگاه ارشد آزاد واحد تهران پزشکی

[fatemeh.abedi5528@gmail.com](mailto:fatemeh.abedi5528@gmail.com)

#### چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون ریز بسیار شایع در زنان است که با علائم و پیامدهای مختلفی همراه است. دهه هاست که شیوع آن در تمام گروه های سنی باروری به ترتیب ۸ تا ۱۳ درصد شناخته شده است. عدم تخمک گذاری و اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان، PCOS را مشخص می کند، اگرچه با سایر انواع نارسایی تخمک گذاری که با رشد ناکافی فولیکول تخمدان یا کاهش تولید گنادوتروپین (یا هر دو) مشخص می شود (که با معاینه روتین تشخیص داده نمی شود) متفاوت است. این بیماری یکی از شایع ترین دلایل ناباروری است. قبل از در نظر گرفتن هرگونه گزینه دارویی، تغییرات سبک زندگی باید به عنوان اولین تجویز درمانی برای ناباروری مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته شود. تحریک تخمک گذاری، که به بهترین وجه با لئوروزول انجام می شود، مرحله بعدی است و پس از آن CC قرار دارد. گنادوتروپین ها گام بعدی برای زنانی بودند که داروهای خوراکی تخمک گذاری خط اول در آنها شکست خورده بود. زنان بارداری که از محرک های تخمک گذاری استفاده نمی کنند یا مشکلات ناباروری دیگری را تجربه می کنند، ممکن است از ART بهره مند شوند. متفورمین در ترکیب با CC یا گنادوتروپین و به عنوان کمکی در IVF ICSI بهترین گزینه برای افراد مبتلا به RI یا هیپرانسولینمی است. در حالی که اینوزیتول و ویتامین D ممکن است برای سلامت فرد مفید باشند،



مشاهده می‌شود (۱۰). علائم دیگر ممکن است شامل آکنه، رشد بیش از حد مو و ریزش مو باشد (۱۱). موهای قهوه‌ای روشن و مخملی روی گردن، زیر بغل و کشاله ران، و همچنین وجود کیست‌های کوچک "رشته‌ای از مروارید" در تخمدان نیز ممکن است مشاهده شود (۱۲). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با طیف متنوعی از کیست‌های تخمدانی مشخص می‌شود که آن را از سایر اختلالات کیستیک تخمدان متمایز می‌کند. این کیست‌ها ناشی از عدم تعادل بین رشد فولیکول و تخمک‌گذاری هستند. آنها ممکن است به صورت کیست‌های تکی یا چندتایی ظاهر شوند که در معاینه سونوگرافی به ظاهر متمایز تخمدان‌ها کمک می‌کنند (۱۳). کیست‌ها معمولاً کوچک (کمتر از ۱۰ میلی‌متر) و گذرا هستند و اغلب در عرض چند چرخه بدون مداخله برطرف می‌شوند. از نظر مورفولوژی، کیست‌ها عموماً توسط یک لایه واحد از اپیتلیوم مسطح یا مکعبی پوشیده شده‌اند، که در تضاد با معماری پیچیده‌تر مشاهده شده در کارسینوم اپیتلیال تخمدان است. از نظر عملکردی، این کیست‌ها از نظر هورمونی فعال هستند و مقادیر زیادی آندروژن، استروژن و پروژسترون تولید می‌کنند که در تظاهرات بالینی PCOS نقش دارند (۱۴). علاوه بر این، وجود کیست در PCOS اغلب با مقاومت به انسولین، چاقی و سندرم متابولیک مرتبط است که می‌تواند پیامدهای ماندگاری برای سلامتی داشته باشد (۱۵).

PCOS می‌تواند منجر به عوارضی فراتر از سلامت باروری شود، از جمله سندرم متابولیک، چاقی، دیابت، بیماری‌های قلبی عروقی، اختلال حساسیت به انسولین، چربی‌های خون غیرطبیعی، آپنه خواب و اختلالات خلقی (۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹). شناخت و رسیدگی به این عوارض در مدیریت جامع PCOS برای به حداقل رساندن تأثیر طولانی مدت بر سلامت و رفاه کلی فرد مبتلا بسیار مهم است.

### علل PCOS

#### عوامل ژنتیکی

طریق سونوگرافی، که با حجم تخمدان  $\leq 10$  میلی‌لیتر و/یا وجود  $\leq 12$  فولیکول با قطر ۲ تا ۹ میلی‌متر در یک صفحه مشخص می‌شود (۵). "دستورالعمل‌های بین‌المللی مبتنی بر شواهد PCOS" در سال ۲۰۱۸ همچنین شامل بی‌نظمی‌های قاعدگی، هیپرآندروژنیسم و/یا تغییرات بیوشیمیایی و تخمدان‌های پلی‌کیستیک به عنوان معیارهای تشخیصی PCOS است (۶). علاوه بر این، معیارهای تشخیصی ارائه شده توسط مؤسسات ملی بهداشت (NIH) در ایالات متحده آمریکا (USA) نیز شامل وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک به عنوان یک معیار است (۷). این دستورالعمل‌ها، پس از رد سایر علل، وجود حداقل دو شاخص را پیشنهاد می‌کنند: (۱) هیپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی؛ (۲) اختلال تخمک‌گذاری؛ (۳) شواهد سونوگرافیک تخمدان‌های پلی‌کیستیک ( $\leq 12$  فولیکول کوچک در یک صفحه). علاوه بر این، «دستورالعمل‌های مبتنی بر شواهد PCOS» نشان می‌دهد که هورمون آنتی‌مولرین (AMH) می‌تواند به عنوان جایگزینی برای معاینه سونوگرافی مورد استفاده قرار گیرد و یک گزینه آزمایشی اقتصادی و راحت برای بیماران PCOS فراهم کند (۷). در حال حاضر، مدیریت PCOS بر کنترل علائم و کاهش خطرات سلامتی طولانی‌مدت مرتبط با این بیماری اولویت دارد. این شامل مداخلات سبک زندگی مانند تغییرات رژیم غذایی و ورزش برای افزایش حساسیت به انسولین و همچنین داروهایی برای تنظیم چرخه‌های قاعدگی، کاهش سطح آندروژن و تسهیل تخمک‌گذاری در زنانی که به دنبال بارداری هستند، می‌شود (۸). تحقیقات مداوم در مورد مکانیسم‌های اساسی PCOS و خطرات سلامتی مرتبط با آن، پتانسیل ارائه درمان‌های دقیق‌تر و مؤثرتر را دارد. علاوه بر این، افزایش آگاهی و بهبود تشخیص زودهنگام PCOS می‌تواند تأثیر این اختلال بر سلامت زنان را کاهش دهد. ویژگی‌های بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شامل بی‌نظمی‌های قاعدگی، ناباروری، سطح بالای آندروژن و هیرسوتیسم است (۹). بی‌نظمی‌های قاعدگی به صورت پریودهای نامنظم یا شدید، آمنوره و خونریزی غیرطبیعی رحم بروز می‌کند، در حالی که ناباروری و کم‌باروری معمولاً



فرکانس بالا پیش‌بینی می‌شود (۲۷). افزایش مداوم فرکانس پالس LH و نسبت بالای LH:FSH نشان دهنده ترشح پالس بیش فعال GnRH است (۲۸).

ترشح بیش از حد GnRH منجر به افزایش سطح LH می‌شود که متعاقباً سطح آندروژن را افزایش می‌دهد. افزایش سطح LH عملکرد FSH را مهار می‌کند که باعث اختلال در رشد فولیکولی و در نهایت منجر به تغییرات تخمدان پلی کیستیک می‌شود. در زنان سالم، نسبت LH:FSH معمولاً بین ۱ تا ۲ است، در حالی که در بیماران PCOS، این نسبت اغلب معکوس می‌شود و ممکن است به ۲ یا ۳ برسد (۲۹). در گروه PCOS، چندین پارامتر، از جمله وزن بدن، LH، FSH، نسبت LH:FSH، انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c)، استرادیول، تستوسترون، هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH)، پروژسترون و سطح گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG)، در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی تغییر کرد. علاوه بر این، در زیرگروه‌های مختلف PCOS، افزایش سطح LH و نسبت LH:FSH با افزایش سطح انسولین، تستوسترون و AMH و کاهش سطح SHBG همراه بود (۳۰). ۲،۳ آندروژن‌های آدرنال

آندروژن‌های آدرنال بیش از حد، به ویژه افزایش ترشح مشاهده شده در دوران بلوغ، ممکن است تأثیر قابل توجهی بر ایجاد PCOS داشته باشند. وجود آندروژن‌های آدرنال بالا در دوران بلوغ ارتباط نزدیکی با شروع PCOS در بیماران دارد (۳۱). مشاهدات شامل هیپرپلازی آدرنال معمولی و غیرمعمول با کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز، وجود تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی، افزایش سطح LH، تولید بیش از حد آندروژن تخمدان و تظاهر اولیه اختلال عملکرد آدرنال در بیماران پرخطر که به PCOS پیشرفت می‌کنند، می‌باشد (۳۲). یک مطالعه نشان دهنده روند رو به افزایش احتمال جهش‌های هتروزیگوت آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) 21 در بین زنان نوجوان با آندروژن‌های بیش از حد است (۳۳). کودکان و نوجوانانی که آندروژن‌های بیش از حد دارند، پس از تحریک هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، سطح بالایی از

طبق مطالعات ارتباط ژنومی (PCOS (GWAS) 20)، PCOS با ۱۱ جایگاه ژنی مرتبط دانسته شده است. در تجزیه و تحلیل کمی GWAS، واریانت rs11031006 با سطح هورمون لوتئینیزه کننده (LH) مرتبط بوده است (۲۱). امین و همکارانش (۲۲) ارتباط معناداری بین دو واریانت ژن گیرنده پرولاکتین اینترونی (PRLR) (rs13436213 و rs1604428) و خطر PCOS در گروهی از ۲۱۲ خانواده ایتالیایی که با فنوتیپ‌های دیابت نوع ۲ و PCOS مشخص می‌شدند، شناسایی کردند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) گیرنده ویتامین D (VDR) (rs4516035)، rs731236، rs1544410، rs2107301، rs7975232، rs3782905، rs2228570 و rs739837 (rs11568820) ارتباط معنی‌داری را با فنوتیپ‌های مختلف PCOS نشان داد (۲۳). در زیرگروه‌های هیپرآندروژنیسم PCOS، پلی مورفیسم‌های مرتبط با علائم تولید مثلی و سندرم متابولیک، که با تولید بیش از حد آندروژن که عمدتاً از تخمدان‌ها و غدد فوق کلیوی منشأ می‌گیرد، مشخص می‌شوند، شناسایی شده‌اند (۲۴). طبق گزارش‌ها، هیپرآندروژنیسم آدرنال ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران PCOS را تحت تأثیر قرار می‌دهد و پلی مورفیسم‌های خاصی مانند rs1360780، rs3800373، rs9470080، rs1043805 و rs7705037 با سطح آندروژن در بیماران PCOS، به‌ویژه در زیرگروه هیپرآندروژنیسم، مرتبط هستند (۲۵).

### اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان

اکثر زنان و نوجوانان مبتلا به PCOS هیپرآندروژن، سطح LH افزایش‌یافته‌ای را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده افزایش فرکانس پالس هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)، افزایش دامنه پالس LH و پاسخ‌های اغراق‌آمیز LH به GnRH اگزوزن است (۲۶). در مقابل، این بیماران کمبود نسبی هورمون محرک فولیکول (FSH) را نشان می‌دهند، همانطور که تحت تحریک مداوم GnRH با





یا هیچ نشانگری افزایش نیافته بود، سطوح بالاتری از HbA1c و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) را نشان دادند. به طور کلی، این نشان دهنده افزایش حساسیت به ابتلا به دیابت نوع ۲ در بین این جمعیت است (۴۱). دستورالعمل‌های بین‌المللی فعلی PCOS، غربالگری روتین ALT را در PCOS توصیه نمی‌کنند. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای تعیین اینکه آیا غربالگری هدفمند برای HbA1c و ALT برای نوجوانان اسپانیایی مبتلا به PCOS مفید است یا خیر، مورد نیاز است (۴۲).

به طور خاص، زنان اسپانیایی تبار، جمعیتی را نشان می‌دهند که نیاز به تحقیقات بیشتر دارد، با توجه به تحقیقات قبلی که نشان می‌دهد آنها شدیدترین فنوتیپ را برای هر دو هیپراندرونیسم و اثرات متابولیکی در زنان مبتلا به PCOS نشان می‌دهند (۴۳، ۴۴). در نتیجه، زنان اسپانیایی تبار نه تنها شیوع بالاتری از هیرسوتیسم و آکنه را تجربه می‌کنند، بلکه تمایل بیشتری به افزایش مقاومت به انسولین (40) (IR، 43، 44)، نسبت بالاتری از سطح غیرطبیعی انسولین ناشتا و گلوکز و شیوع بالاتر سندرم متابولیک در مقایسه با سفیدپوستان غیر اسپانیایی و سیاه پوستان غیر اسپانیایی مبتلا به PCOS نشان می‌دهند.

#### مقاومت به انسولین (IR)

IR یک بیماری متابولیک است که با کاهش مصرف گلوکز سلولی علیرغم سطح انسولین طبیعی مشخص می‌شود و منجر به هیپرانسولینمی جبرانی می‌شود. هیپرانسولینمی مستقیماً بر سلول‌های تخمدان تأثیر می‌گذارد، رشد طبیعی فولیکول را مختل می‌کند و تخمک‌گذاری را مختل می‌کند (۴۵). انسولین بیش از حد در گردش خون، محیط هورمونی درون تخمدان‌ها را تغییر می‌دهد و منجر به افزایش تولید و ترشح آندروژن‌ها می‌شود (۴۶). علاوه بر این، IR به افزایش ترشح آندروژن کمک می‌کند و باعث علائم مشخصه PCOS مانند هیرسوتیسم، آکنه و طاسی الگوی مردانه می‌شود. آندروژن‌های اضافی می‌توانند بلوغ و آزادسازی تخمک را مختل کنند و منجر به چرخه‌های قاعدگی نامنظم یا غایب و مشکلات در لقاح شوند. علاوه بر این، آندروژن‌های

۱۷-هیدروکسی پروژسترون را نشان می‌دهند، همراه با شیوع بالاتر جهش‌های missense در مقایسه با افراد بدون علامت مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (۳۴).

#### نژاد

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تفاوت‌های فنوتیپی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در بین گروه‌های نژادی و قومی مختلف وجود دارد (۳۵، ۳۶، ۳۷). به عنوان مثال، زنان خاورمیانه‌ای، مدیترانه‌ای، هندی و آسیای جنوبی در مقایسه با زنان آسیای شرقی یا قفقازی، میزان و/یا شدت هیرسوتیسم بالاتری را در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان می‌دهند (۳۵، ۳۶). این یافته‌ها ممکن است مربوط به تفاوت در وراثت ژنتیکی یا الگوهای بیان آنزیم در گروه‌های مختلف، به ویژه در مورد آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز باشد. این آنزیم نقش محوری در تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون آندروژن قوی‌تر دارد که در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نقش دارد (۳۸). زنان آسیای شرقی فعالیت ۵-ردوکتاز پایینی دارند که احتمالاً در کاهش شدت هیرسوتیسم آنها نقش دارد. زنان اسپانیایی تبار نسبت به زنان سفیدپوست غیر اسپانیایی تبار، بیشتر مستعد ابتلا به سطوح بالای انسولین ناشتا و نمرات بالاتر ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR) هستند، با درجه متوسطی از ناهمگونی که صرفاً با سن، شاخص توده بدنی (BMI) یا معیارهای PCOS توضیح داده نمی‌شود (۳۹، ۴۰). زنان اسپانیایی تبار و سفیدپوست از نظر پارامترهای گلوکز، چربی و فشار خون قابل مقایسه هستند (۴۰). این نتایج نشان می‌دهد که پاسخ‌های متابولیسم گلوکز در زنان اسپانیایی تبار مبتلا به PCOS مختل شده است و به طور بالقوه آنها را مستعد ابتلا به عوارض متابولیکی مانند دیابت نوع ۲ می‌کند. یک بررسی گذشته‌نگر اخیر از پرونده‌های پزشکی بیماران زن نوجوان دارای اضافه وزن و چاق مبتلا به PCOS در سنین ۱۱ تا ۲۱ سال نشان داد که نوجوانان اسپانیایی تبار مبتلا به PCOS در زمان تشخیص، در مقایسه با افرادی که فقط یک نشانگر افزایش یافته داشتند



نتایج برای زنان مبتلا به PCOS بسیار مهم است. رژیم غذایی نقش اساسی در تعدیل سلامت متابولیک دارد و شواهد نوظهور نشان می‌دهد که الگوهای غذایی ممکن است بر ایجاد و پیشرفت PCOS تأثیر بگذارند. مطالعات، ارتباط بین اجزای خاص رژیم غذایی، مانند کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها، و تأثیر آنها بر مقاومت به انسولین (IR)، سطح هورمون‌ها و مشخصات کلی متابولیک در زنان مبتلا به PCOS را بررسی کرده‌اند (۵۷، ۵۸). علاوه بر این، عوامل غذایی مانند کالری دریافتی، شاخص گلیسمی و فیبر غذایی نیز به دلیل اثرات بالقوه آنها بر PCOS بررسی شده‌اند (۵۹). استرس و اختلال در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) به عنوان عوامل بالقوه در پاتوژنز PCOS پیشنهاد شده‌اند. استرس مزمن می‌تواند تعادل هورمونی را مختل کرده و اختلالات متابولیک را تشدید کند و منجر به بدتر شدن علائم PCOS شود. علاوه بر این، یک مطالعه ارتباط بین سطح استرس و چرخه‌های قاعدگی غیرطبیعی، افزایش آندروژن و مقاومت به انسولین را در زنان مبتلا به PCOS نشان داد (۶۰). اختلال خواب و اختلال در ریتم شبانه‌روزی نیز در تحقیقات PCOS مورد توجه قرار گرفته است. الگوهای خواب مختل شده، مانند آپنه خواب، برنامه‌های نامنظم خواب و کیفیت پایین خواب، با افزایش مقاومت به انسولین (IR)، سطح بالاتر آندروژن و اختلالات متابولیک در زنان مبتلا به PCOS مرتبط بوده‌اند (۶۱). مواد شیمیایی محیطی، مانند مختل‌کننده‌های غدد درون‌ریز، به عنوان عوامل بالقوه مؤثر در ایجاد و پیشرفت PCOS، توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده‌اند. برخی از مواد شیمیایی محیطی، مانند بیسفنول (BPA) و فتالات‌ها، می‌توانند در تنظیم هورمونی اختلال ایجاد کنند و در اختلال در تنظیم سطح هورمون‌های جنسی، مقاومت به انسولین و پیامدهای نامطلوب تولید مثلی نقش دارند (۶۲).

### RNA غیر کدکننده (ncRNA)

تحقیقات اخیر در PCOS، دخالت ncRNAها را در پاتوژنز و پیشرفت بیماری نشان داده است. ncRNAها، از

اضافی می‌توانند مانع لانه‌گزینی جنین شوند و در نتیجه بر نتایج باروری برای بیماران PCOS تأثیر بگذارند (۴۷، ۴۸). IR همچنین پیامدهای گسترده‌تری فراتر از سیستم تولید مثل دارد و به مجموعه‌ای از اختلالات متابولیکی منجر می‌شود که خطر ابتلا به سایر بیماری‌های مانند دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک را افزایش می‌دهد.

### التهاب مزمن

مطالعات نشان داده‌اند که فرآیندهای التهابی در تخمک‌گذاری و پویایی فولیکول‌های تخمدان نقش دارند (۴۹، ۵۰). بافت چربی احشایی (چربی اطراف اندام‌های داخلی) می‌تواند با تولید سیتوکین‌های التهابی و جذب سلول‌های ایمنی مانند پروتئین‌های جاذب شیمیایی مونوسیت، التهاب را افزایش دهد (۵۱). این می‌تواند منجر به حفظ حالت التهابی در آدیپوسیت‌ها شود (۵۲، ۵۳). اختلال عملکرد بافت چربی در پاتوفیزیولوژی PCOS، حتی در بیمارانی که سطح چربی پایین‌تری دارند، ضروری است (۵۴). نشانگرهای التهابی، از جمله پروتئین واکنشی C (CRP)، اینترلوکین-۱۸ (IL-18)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، فاکتور نکروز تومور (TNF- $\alpha$ )، تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC)، پروتئین شیمیایی جاذب مونوسیت-۱ (MCP-1)، پروتئین التهابی ماکروفاژ-۱ (MIP-1)، محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) و گیرنده AGEs (RAGE)، در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل همسان از نظر سن و BMI افزایش یافته است. این وضعیت التهابی مزمن با چاقی و هیپرانسولینمی تشدید می‌شود (۵۵).

### عوامل سبک زندگی

عوامل مختلف سبک زندگی، از جمله رژیم غذایی، استرس، اختلال خواب، اختلال در ریتم شبانه‌روزی و قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی محیطی، به دلیل نقش بالقوه آنها در پاتوژنز PCOS بررسی شده‌اند (۵۶). درک نقش این عوامل برای توسعه استراتژی‌های مدیریتی جامع و بهینه‌سازی



استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل رخ می دهد. بین اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها. گونه های فعال اکسیژن (ROS)، اکسیدان های قوی شناخته شده، به طور طبیعی در بدن تولید می شوند و نقش های اساسی در عملکرد طبیعی سلول و فرایندهای فیزیولوژیکی ایفا می کنند. با این حال، ROS بیش از حد و سایر اکسیدان ها می توانند سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی بدن را مختل کنند و منجر به اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی طبیعی در زنان شوند. تحقیقات اخیر نقش مهم استرس اکسیداتیو را در پاتوژنز PCOS برجسته می کند، زیرا ارتباط نزدیکی با افزایش سطح آندروژن، مقاومت به انسولین، اختلال در تخم گذاری و آسیب میتوکندری در بیماران PCOS دارد (۵۳). در آزمایش های آزمایشگاهی، استرس اکسیداتیو بیان و ترشح SHBG را کاهش می دهد و منجر به افزایش سطح آندروژن سرم در بیماران PCOS می شود (۷۲). در یک مدل موش PCOS، کمبود NOX4 در موش ها می تواند به طور بالقوه علائم PCOS را با کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی از طریق فعال کردن مسیر سیگنال فاکتور رونویسی هسته ای NRF-2/هموکسیژناز ۱ (Nrf-2/HO-1) بهبود بخشد (۷۳). استرس اکسیداتیو باعث افزایش مقاومت به انسولین (IR) در عضلات اسکلتی موش های PCOS می شود. N-استیل سیستئین (NAC)، یک آنتی اکسیدان، پتانسیل کاهش تولید ROS، بهبود عملکرد میتوکندری و معکوس کردن مقاومت به انسولین در عضلات اسکلتی موش های PCOS را نشان داده است. افزایش سطح آندروژن و مقاومت به انسولین همچنین در کاهش تعداد کپی DNA میتوکندری و کاهش سطح ROS در میتوکندری رحم در دوران بارداری نقش دارد. در نتیجه، این امر منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری رحم و عدم تعادل در وضعیت ردوکس می شود که منجر به کاهش میزان بارداری و افزایش میزان سقط جنین در بیماران PCOS می شود (۷۴).

#### عوامل دیگر

جمله میکروRNAها (miRNA)، ncRNAهای بلند (lncRNA) و RNAهای دایره ای (circRNA)، نقش های حیاتی در تنظیم بیان ژن، رشد فولیکولی، حساسیت به انسولین و استروئیدوژنز در زمینه PCOS ایفا می کنند (۶۳). چندین مطالعه اخیر، بیان نامنظم miRNAهای خاص مانند miR-126، miR-146a، miR-196a2 و miR-499 را در PCOS و ارتباط آنها با مقاومت به انسولین، فولیکول زایی غیرطبیعی و هیپرآندروژنیسم نشان داده اند (۶۴، ۶۵). در مطالعه قبلی خود، گزارش دادیم که miR-96-5p می تواند یک miRNA تنظیم شده توسط آندروژن باشد که مستقیماً FOXO1 را هدف قرار می دهد و در توسعه PCOS نقش دارد (۶۶). علاوه بر این، مشخص شد که miR-27a-3p با هدف قرار دادن SMAD5، آپوپتوز را در سلول های گرانولوزای PCOS افزایش می دهد (۶۷). درمان رده سلولی توموری شبه گرانولوزای انسانی (KGN) با انسولین، کاهش بیان miR-27a-3p را کاهش داد و به نظر می رسد این اثر توسط مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی STAT1 و STAT3 واسطه گری می شود (۶۷). علاوه بر این، اختلال در تنظیم lncRNAها، مانند HOTAIR و MALAT1، در تنظیم استروئیدوژنز و رشد فولیکولی در PCOS نقش داشته است (۶۸، ۶۹). علاوه بر این، شواهد نوظهور نشان می دهد که circRNAها، مانند circFoxo3 و circRHBG، ممکن است واسطه افزایش آندروژن و رشد فولیکولی در PCOS باشند (۷۰، ۷۱). این یافته ها اهمیت ncRNAها را در پاتوفیزیولوژی PCOS برجسته می کند و اهداف درمانی بالقوه ای را برای مدیریت این اختلال غدد درون ریز پیچیده فراهم می کند. توضیح بیشتر شبکه های تنظیمی پیچیده شامل ncRNAها در PCOS بدون شک درک ما از این بیماری را عمیق تر می کند و ممکن است منجر به توسعه استراتژی های تشخیصی و درمانی جدید شود.

#### استرس اکسیداتیو





هستند. هدف قرار دادن حداقل ۱۵۰ دقیقه ورزش با شدت متوسط در هفته با دستورالعمل های فعالیت بدنی برای آمریکایی ها مطابقت دارد و به سلامت قلبی عروقی و مدیریت علائم در PCOS کمک می کند (۸۲). گزینه های عملی شامل فعالیت هایی مانند پیاده روی، شنا یا دوچرخه سواری است (۸۳). در مورد ملاحظات غذایی، بر اهمیت یک رژیم غذایی متعادل سرشار از میوه ها، سبزیجات، غلات کامل، پروتئین های بدون چربی و چربی های سالم تأکید می شود، در حالی که کاهش مصرف کربوهیدرات های تصفیه شده برای افزایش پاسخ انسولین و تنظیم گلوکز نیز مورد توجه قرار می گیرد (۸۴).

#### مشاوره و پشتیبانی روانشناختی: مراقبت یکپارچه برای سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک اغلب منجر به چالش های عاطفی و روانی قابل توجهی، به ویژه در مورد ناباروری، تصویر بدن و عوارض ناشی از متابولیسم می شود. مشاوره روانشناختی حمایتی، از جمله درمان شناختی-رفتاری (CBT) و درمان رفتاری دیالکتیکی (DBT)، به طور مؤثر به این نگرانی ها می پردازد و مقابله و تاب آوری را ارتقا می دهد (۸۵). مراقبت یکپارچه، که ممکن است شامل مشاوره زوجین باشد، پشتیبانی ارزشمندی را برای مسائلی مانند ناباروری و سلامت جنسی ارائه می دهد (۸۶). گروه های حمایتی ویژه سندرم تخمدان پلی کیستیک، جوامع همدلانه ای را ایجاد می کنند که همبستگی عاطفی را ارائه می دهند و می توانند سلامت روان را افزایش دهند. ۳،۱،۳ مداخلات جراحی: استفاده انتخابی در موارد شدید سندرم تخمدان پلی کیستیک

برای موارد شدید سندرم تخمدان پلی کیستیک که به اقدامات محافظه کارانه پاسخ نمی دهند، مداخلات جراحی هدایت شده توسط سازمان هایی مانند ACOG ممکن است مناسب تلقی شوند. به عنوان مثال، سوراخ کردن تخمدان به روش لاپاروسکوپی (LOD) اثربخشی خود را در کاهش سطح آندروژن و بهبود باروری در موارد مقاوم به دارو نشان داده است (۸۷). جراحی چاقی، که در درجه اول

سایر عوامل تعیین کننده شیوع یا فنوتیپ PCOS ممکن است شامل سموم محیطی و وضعیت اجتماعی-اقتصادی باشد،

#### درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک

استراتژی های درمانی برای سندرم تخمدان پلی کیستیک شامل رویکردهای غیردارویی و دارویی است. درمان های غیردارویی برای سندرم تخمدان پلی کیستیک شامل اصلاح سبک زندگی، مشاوره روانشناسی، مداخلات جراحی و طب سنتی چینی (TCM) است (۷۷). این درمان ها نقش اساسی در مدیریت چند رشته ای و شخصی سازی شده سندرم تخمدان پلی کیستیک دارند. مداخلات دارویی، مانند داروهای ضدبارداری خوراکی (OCs)، متفورمین، ضد آندروژن ها، تیازولیدین دیون ها (TZDs)، آگونیست های گیرنده پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1)، عوامل حساس کننده به انسولین، مهارکننده های آروماتاز (AIs) و آنتی اکسیدان ها، برای بیماران مبتلا به اختلالات تخمک گذاری و ناباروری مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک مفید هستند (۷۸، ۷۹، ۸۰). ۳،۱ درمان های غیر دارویی

#### اصلاحات سبک زندگی: سنگ بنای مدیریت PCOS

اصلاحات سبک زندگی، سنگ بنای مدیریت PCOS را تشکیل می دهند، همانطور که توسط دستورالعمل های بالینی پیشرو مانند دستورالعمل های کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (ACOG) و انجمن غدد درون ریز توصیه شده است (۶، ۷). این اصلاحات، با هدف بهبود پارامترهای متابولیک و کاهش علائم، شامل کاهش وزن، افزایش فعالیت بدنی و انتخاب های آگاهانه غذایی می شود. تأثیر مدیریت وزن در PCOS، که به شدت با چاقی مرتبط است، قابل توجه است. یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز، مزایای کاهش وزن متوسط - معمولاً از ۵ تا ۱۰ درصد - را در بهبود حساسیت به انسولین، ارتقاء نظم قاعدگی و کاهش هیپرآندروژنیسم برجسته می کند (۸۱). یک رژیم غذایی متعادل، تغذیه آگاهانه و ورزش منظم از اجزای ضروری



قرص های ضدبارداری خوراکی متناسب با نیازها و ترجیحات خاص هر بیمار تنظیم می شود.

متفورمین، دارویی که در درجه اول برای دیابت استفاده می شود، حساسیت به انسولین را افزایش داده و هیپرآندروژنیسم را کاهش می دهد، که آن را به ویژه برای افراد دارای اضافه وزن و چاق مبتلا به سندرم متابولیک مفید می کند. با این حال، اثربخشی و ایمنی کلی آن در جمعیت گسترده تر PCOS مورد بحث است و نیاز به بررسی بیشتر دارد (۷۸). داروهای ضد آندروژنی مانند اسپرونولاکتون و سیپروترون استات برای هیپرآندروژنیسم شدید تجویز می شوند و به طور موثر سطح آندروژن را کاهش داده و علائمی مانند هیرسوتیسم و آکنه را تسکین می دهند. با این وجود، استفاده طولانی مدت از این داروها به دلیل عوارض جانبی بالقوه، از جمله حساسیت به لمس پستان، بزرگ شدن پستان و سمیت کبدی، نیاز به بررسی دقیق دارد (۹۰). TZD ها، به عنوان عوامل حساس کننده به انسولین، حساسیت به انسولین را افزایش داده و هیپرآندروژنیسم را کاهش می دهند. آنها برای بیماران مبتلا به سندرم متابولیک شدید و عوارض متابولیک توصیه می شوند. با این حال، استفاده از آنها به دلیل عوارض جانبی مانند افزایش وزن، افزایش خطر هیپوگلیسمی و خطرات بالقوه قلبی عروقی محدود شده است (۹۱). آگونیست های گیرنده GLP-1 یک رویکرد درمانی جدید برای مدیریت PCOS ارائه می دهند که کاهش وزن، بهبود حساسیت به انسولین و تنظیم متابولیسم گلوکز را تسهیل می کند. شواهد جدید نشان دهنده اثربخشی بالقوه آنها برای بیماران چاق مبتلا به PCOS است و بر نیاز به تحقیقات بیشتر برای تأیید ایمنی و اثربخشی آنها تأکید می کند (۹۲). سایر عوامل حساس کننده به انسولین، از جمله مهارکننده های دی پپتیدیل پپتیداز-۴ (DPP-4) و سولفونیل اوره ها، ممکن است در مدیریت PCOS در نظر گرفته شوند، اگرچه نگرانی هایی در مورد افزایش وزن و هیپوگلیسمی وجود دارد که نقش آنها را در عمل بالینی محدود می کند (۹۳).

برای افراد مبتلا به چاقی مفرط تجویز می شود، بهبودهای متابولیکی قابل توجهی و تسکین علائم را فراهم می کند که پس از ارزیابی جامع، بررسی آن را ضروری می سازد (۸۷).

طب سنتی چین: مکمل های نوظهور برای درمان مرسوم سندرم تخمدان پلی کیستیک

طب سوزنی و درمان گیاهی از طب سنتی چین، مکمل های نوظهوری را برای مدیریت مرسوم سندرم تخمدان پلی کیستیک ارائه می دهند (۷۶). طب سوزنی ممکن است به عادی سازی چرخه های قاعدگی، کاهش هیپرآندروژنیسم و افزایش حساسیت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کمک کند (۸۸). این اثرات ممکن است از طریق تنظیم برخی هورمون ها و انتقال دهنده های عصبی و همچنین تعدیل فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک ایجاد شود. درمان گیاهی پتانسیل تنظیم چرخه های قاعدگی، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش سطح آندروژن و رفع علائم مرتبط مانند هیرسوتیسم و آکنه را نشان داده است (۸۹). با این حال، تحقیقات دقیق تر بیشتر، با استفاده از مطالعات خوب طراحی شده و حجم نمونه های بزرگتر، برای تعیین اثربخشی، مکانیسم های عمل و مشخصات ایمنی طب سوزنی و درمان گیاهی برای PCOS ضروری است.

#### درمان های دارویی

قرص های ضدبارداری خوراکی، متفورمین، ضد آندروژن ها، TZD ها، آگونیست های گیرنده GLP-1، عوامل حساس کننده به انسولین

قرص های ضدبارداری خوراکی به طور گسترده برای تنظیم چرخه های قاعدگی و کاهش علائم هیپرآندروژنیک در زنان مبتلا به PCOS تجویز می شوند. این فرمولاسیون ها، حاوی استروژن و پروژستین، نقش مهمی در تنظیم سطح هورمون و کاهش تولید آندروژن دارند. انتخاب فرمولاسیون



**مهارکننده های آروماتاز (AIs)**

زنده بالینی بهبود یافته ای را نشان داده است که از اثربخشی متفورمین یا CC به تنهایی پیشی گرفته است (۱۰۰).

**آنتی اکسیدان ها**

استفاده از آنتی اکسیدان ها، مانند آلفا لیپوئیک اسید، ویتامین C، ویتامین E، کوآنزیم Q (CoQ10)، NAC، رسوراترول (RSV)، ملاتونین، کارنیتین، سلنیوم، منیزیم و مکمل روی، در میان سایر موارد، در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، نتایج امیدوارکننده ای را در مقابله با استرس اکسیداتیو نشان داده است (۱۰۱). آزمایش های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) نشان داده است که آنتی اکسیدان ها نه تنها محیط تخمدان را بهبود می بخشد، بلوغ فولیکول ها را افزایش می دهند و تعداد تخمک ها را افزایش می دهند، بلکه متابولیسم لیپید و گلوکز و همچنین عملکرد سلول های اندوتلیال عروقی را نیز تنظیم می کنند. این امر به کاهش چاقی و کاهش بروز عوارض مزمن کمک می کند و مزایای بلندمدت را برای بیمار تضمین می کند (۱۰۲). مطالعات همچنین نشان داده اند که درمان با استاتین سطح چربی خون را کاهش می دهد و دارای اثرات کاهش دهنده استرس آنتی اکسیدانی است که منجر به کاهش سطح آندروژن می شود (۱۰۳، ۱۰۴).

**آخرین تحقیقات و پیشرفت ها در PCOS**

حوزه تحقیقات PCOS به سرعت در حال تکامل است و یافته های نوظهوری که بر درک و درمان این سندرم تأثیر می گذارند، پیشرفت های کلیدی عبارتند از:

**معیارهای تشخیصی به روز شده**

پیشرفت های اخیر در تحقیقات PCOS منجر به پیشرفت های قابل توجهی در تشخیص و درمان شده است. دستورالعمل های به روز شده از ESHRE و ASRM، ثبات تشخیص و درمان PCOS را بهبود بخشیده اند. این دستورالعمل ها، آزمایش AMH سرم را به عنوان جایگزینی برای سونوگرافی لگن برای تشخیص PCOS بزرگسالان در

AIs که برای سرکوب سنتز استروژن با مهار آنزیم آروماتاز استفاده می شوند، به طور گسترده در مدیریت سرطان پستان و تومورهای وابسته به هورمون استفاده می شوند (۹۴). با این وجود، استفاده از آنها در مدیریت PCOS به طور کلی به چند دلیل توصیه نمی شود. اولاً، شواهد محدودی در مورد اثربخشی آنها وجود دارد، برخی مطالعات مزایای بالقوه را نشان می دهند اما به طور کلی پشتیبانی ضعیفی دارند. ثانیاً، عوارض جانبی بالقوه داروهای ضد بارداری، مانند گرگرفتگی، خشکی واژن و کاهش تراکم مواد معدنی استخوان، می تواند به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیمار تأثیر بگذارد (۹۴). در نهایت، استفاده طولانی مدت از داروهای ضد بارداری با افزایش خطر هیپرپلازی رحم و سرطان مرتبط دانسته شده است که بر اهمیت نظارت دقیق و در نظر گرفتن درمان های جایگزین تأکید دارد (۹۵). با توجه به این عوامل، هنگام بررسی استفاده از داروهای ضد بارداری در مدیریت سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) احتیاط توصیه می شود. لتروزول، یک داروی ضد بارداری خاص، معمولاً از روز ۳ تا ۷ روز چرخه قاعدگی در دوزهایی از ۲٫۵ تا ۷٫۵ میلی گرم در روز، با افزایش تدریجی ۲٫۵ میلی گرم تجویز می شود (۹۶). عوارض جانبی رایج لتروزول شامل اختلالات گوارشی، خستگی، گرگرفتگی، سردرد و درد شکم است (۹۷). علاوه بر این، به دلیل کمبود شواهد با کیفیت بالا، استفاده از داروهای ضد بارداری به عنوان درمان دارویی اصلی برای ناباروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک توصیه نمی شود و نیاز به تحقیقات بیشتر دارد (۹۸). با این حال، یک بررسی سیستماتیک و متاآنالیز اخیر نشان داده است که لتروزول به دلیل مزایای درمانی و عدم آسیب به جنین، باید به عنوان یک عامل خط اول برای القای تخمک گذاری در نظر گرفته شود و در مواردی که گزینه های دیگر امکان پذیر نیستند، جایگزین مناسبی باشد (۹۹). برای بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که دچار عدم تخمک گذاری هستند، استفاده ترکیبی از متفورمین و کلومیفن سیترات (CC) میزان تولد



انسولین (IR) و اختلال عملکرد متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده‌اند و اکنون نقش بالقوه آنها در PCOS در حال بررسی است (۱۰۷). یک مطالعه نشان داد که استفاده از سماگلوتید در بیماران چاق PCOS می‌تواند نتایج مثبتی در کاهش وزن و بهبود نشانگرهای متابولیکی مانند HOMA-IR و قند خون ناشتا داشته باشد (۱۰۸). اکثر بیماران کاهش وزن قابل توجهی را تجربه کردند و برخی حتی به عادی شدن چرخه قاعدگی خود دست یافتند. به نظر می‌رسد سماگلوتید گزینه ارزشمندی برای کسانی است که ممکن است به تنهایی به تغییرات سبک زندگی پاسخ خوبی نداده باشند (۱۰۸). این درمان‌ها در آزمایش‌های تجربی و بالینی نویدبخش بوده‌اند، اما چالش‌هایی در پذیرش بالینی آنها وجود دارد (۱۰۹). ایمنی و اثربخشی طولانی مدت در بیماران PCOS، تأثیر بالقوه بر باروری، رشد جنین و سلامت قلب و عروق، تغییرات فردی در پاسخ به درمان، رژیم‌های دوز بهینه و تداخلات دارویی با داروهای ضد دیابت معمولی و OCها، همگی نیاز به بررسی عمیق دارند. بنابراین، تحقیقات بیشتر برای درک پتانسیل کامل و محدودیت‌های این استراتژی‌های درمانی جدید ضروری است.

### استراتژی‌های مدیریت نوآورانه

رویکردهای نوآورانه در فناوری تولید مثل نه تنها نتایج باروری را بهبود بخشیده‌اند، بلکه کیفیت کلی زندگی بیماران PCOS را نیز افزایش داده‌اند. در اینجا، پیشرفت‌ها در استراتژی‌های مدیریت تولید مثل را با تمرکز بر نقش لقاح آزمایشگاهی (IVF) با تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) و همچنین تکنیک‌های غیرتهاجمی جدید مانند آمبولیزاسیون شریان رحمی (UAE) برای درمان فیبروم رحمی و ناهنجاری‌های آندومتر در بیماران PCOS خلاصه می‌کنیم. IVF یک روش آزمایشگاهی که در آن تخمک‌ها توسط اسپرم بارور می‌شوند، درمان باروری را برای بسیاری از زنان مبتلا به PCOS که با ناباروری دست و پنجه نرم می‌کنند، متحول کرده است (۱۱۰). معرفی ICSI، تکنیکی که در آن یک اسپرم واحد مستقیماً به

نظر گرفته‌اند (۶، ۷). معیارهای تشخیصی اصلی بدون تغییر باقی مانده‌اند و بر قاعدگی نامنظم، هیپرآندروژنیسم و مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک به عنوان شاخص‌های اصلی تشخیص PCOS تأکید دارند. دستورالعمل‌های به‌روز شده همچنین بر اهمیت قاعدگی نامنظم به عنوان یک تظاهر بالینی اولیه PCOS تأکید می‌کنند و از ارزیابی بیشتر بیماری‌های همراه مانند بیماری‌های قلبی عروقی، عدم تحمل گلوکز و سرطان آندومتر حمایت می‌کنند. برای نوجوانان، پروتکل‌های تشخیصی متمایز بر اساس معیارهای مشخص شده در BioMed Central (BMC) Medicine در سال ۲۰۲۰ (۱۰۵) تعیین شده‌اند.

در نتیجه، این دستورالعمل‌ها نظارت دقیق و مدیریت مبتنی بر شواهد «وضعیت خطر» در PCOS را در اولویت قرار می‌دهند و دقت و شخصی‌سازی مراقبت را برای تقویت نتایج بیمار افزایش می‌دهند.

### درمان‌های مدرن

درمان‌های نوظهور برای مدیریت مقاومت به انسولین مرتبط با PCOS و اختلال عملکرد متابولیک نیز در دست بررسی هستند، از جمله آگونیست‌های گیرنده GLP-1. مهارکننده‌های کوترانسپورتر سدیم-گلوکز ۲ (SGLT2) و داروهایی که چاقی را هدف قرار می‌دهند. آگونیست‌های گیرنده GLP-1 دسته‌ای از داروها هستند که عملکرد پپتید ۱ شبه گلوکاگون، یک هورمون روده‌ای که ترشح انسولین را تحریک می‌کند و تخلیه معده را کند می‌کند، را تقلید می‌کنند (۹۱). مهارکننده‌های SGLT2 دسته‌ای نسبتاً جدید از داروهای ضد دیابت هستند که بازجذب گلوکز در کلیه را مهار می‌کنند، دفع گلوکز را در ادرار افزایش می‌دهند و در نتیجه سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهند (۱۰۶). چاقی به طور قابل توجهی در مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد متابولیک در PCOS نقش دارد. در نتیجه، داروهای هدف قرار دهنده چاقی به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه برای مدیریت مقاومت به انسولین مرتبط با PCOS و اختلال عملکرد متابولیک ظاهر شده‌اند. این داروها نتایج امیدوارکننده‌ای در مدیریت مقاومت به



روانی می‌شوند. با این حال، اجرای این درمان‌های نوآورانه مستلزم آن است که پزشکان تفاوت‌های فردی و پاسخ‌های درمانی را به دقت زیر نظر داشته باشند و اثربخشی بهینه را تضمین کنند و در عین حال خطرات احتمالی را به حداقل برسانند. تحقیقات و همکاری بین رشته‌ای نیز در مدیریت PCOS بسیار مهم است و از متخصصان رشته‌های مختلف مانند غدد درون‌ریز، زنان، پزشکی تولید مثل و روانپزشکی بهره می‌برد و در نتیجه استانداردهای تشخیص و درمان PCOS را ارتقا می‌دهد.

فشار خون ناشی از بارداری (PIH) یکی از علل اصلی مرگ و میر مادران در دوران پری‌ناتال است و تهدیدی قابل توجه برای سلامت مادر و نوزاد محسوب می‌شود (۱۱۷). تحقیقات فعلی نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PCOS تا ۴ برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به PIH و سه برابر بیشتر در معرض خطر ابتلا به دیابت بارداری (GDM) هستند (۱۱۸). مقاومت به انسولین، چاقی و هیپرآندروژنیسم عوامل اصلی افزایش خطر ابتلا به فشار خون بالا در دوران بارداری در بین زنان مبتلا به PCOS هستند (۱۱۹). با توجه به ویژگی الیگو/آنولاسیون در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، آنها اغلب به داروهای القای تخمک‌گذاری (مانند کلومیفن، لتروزول و غیره) و فناوری‌های کمک باروری مانند IVF نیاز دارند که می‌تواند بر میزان بارداری چندقلویی آنها تأثیر بگذارد. بارداری چندقلویی با عوارض مختلف زایمانی و نوزادی همراه است. میزان بارداری چندقلویی در بیماران PCOS بیشتر است که منجر به افزایش خطر عوارضی از جمله پارگی زودرس غشاها، زایمان زودرس، خونریزی پس از زایمان و ناهنجاری‌های رشدی جنین می‌شود (۱۲۰). زایمان زودرس شایع‌ترین عارضه بارداری چندقلویی است، به طوری که بارداری‌های دوقلویی در مقایسه با بارداری‌های تک‌قلویی، شش برابر خطر زایمان زودرس و ده برابر خطر زایمان نوزادان با وزن کم هنگام تولد را افزایش می‌دهند (۱۲۱، ۱۲۲). ۴،۴ تحقیقات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی برای PCOS

داخل تخمک تزریق می‌شود، میزان موفقیت روش‌های IVF را بیشتر بهبود بخشیده است (۱۱۱). این فناوری‌ها بیماران PCOS را قادر ساخته است تا به بارداری‌هایی دست یابند که قبلاً غیرقابل دستیابی تلقی می‌شدند. با این وجود، این فرآیند می‌تواند از نظر جسمی و عاطفی چالش برانگیز باشد و خطر نسبتاً بالاتری از بارداری‌های چندگانه مرتبط با این تکنیک‌ها (IVF و ICSI) وجود دارد. بنابراین، ضروری است که ارائه دهندگان خدمات درمانی شرایط منحصر به فرد هر بیمار را به دقت ارزیابی کرده و مناسب‌ترین استراتژی مدیریت تولید مثل را تعیین کنند (۱۱۲، ۱۱۳).

بیماران PCOS اغلب عوارض مربوط به فیبروم رحمی و ناهنجاری‌های آندومتر را تجربه می‌کنند که ممکن است در علائمی مانند خونریزی شدید قاعدگی، درد لگن و ناباروری بروز کند (۱۱۴). درمان‌های مرسوم برای این شرایط شامل مداخلات جراحی تهاجمی است که خطرات و عوارض قابل توجهی را به همراه دارد. برای رفع این نگرانی‌ها، تکنیک‌های غیرتهاجمی جدید مانند UAE به عنوان گزینه‌های درمانی جایگزین بررسی شده‌اند. UAE شامل تزریق عوامل آمبولیک به شریان‌های رحمی برای مسدود کردن خون‌رسانی به فیبروم‌ها است که منجر به کوچک شدن و کاهش علائم مرتبط می‌شود. این روش کم‌تهاجمی مزایای متعددی نسبت به رویکردهای جراحی سنتی دارد، از جمله کاهش خطر عوارض، زمان بهبودی کوتاه‌تر و حفظ بهتر عملکرد رحم (۱۱۵).

علاوه بر مدیریت تولید مثل و درمان‌های غیرتهاجمی، محققان در حال بررسی رویکردهای نوآورانه دیگری برای رسیدگی به پیچیدگی‌های PCOS هستند. این موارد شامل پزشکی شخصی‌سازی شده و طب مکمل و جایگزین مانند طب سوزنی، یوگا، داروهای گیاهی و حمایت روانی است (۱۱۶). استراتژی‌های مدیریت نوآورانه برای PCOS به بیماران امید و آرامش می‌دهد، زیرا رویکردهای متنوع و یکپارچه همچنان در حال ظهور هستند. این استراتژی‌ها شامل فناوری تولید مثل، درمان‌های غیرتهاجمی، پزشکی شخصی‌سازی شده، تنظیم سبک زندگی، دارو و حمایت





یافته‌ها نویدبخش بهبود پیامدهای بالینی در افراد مبتلا به PCOS است و آنها را قادر می‌سازد زندگی سالم‌تر و رضایت‌بخش‌تری داشته باشند.

### نتیجه گیری

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون ریز است. این بیماری با عدم تخمک‌گذاری مزمن و اختلال عملکرد تخمدان مشخص می‌شود، برخلاف سایر اختلالات تخمک‌گذاری که در آنها تخمدان‌ها غیرفعال یا غیرطبیعی هستند. در حال حاضر، بیشتر درمان‌ها بر شکایت اصلی بیمار متمرکز است. درمان بر کاهش علائم هیپراندررونیسم، بازگرداندن نظم قاعدگی و دستیابی به بارداری تمرکز دارد. در درمان ناباروری ناشی از سندرم تخمدان پلی کیستیک، لتروزول (یک مهارکننده آروماتاز) به نظر می‌رسد موفق‌تر از کلومیفن سیترات (یک ضد استروژن و یک داروی مرجع ناباروری) باشد. هنگامی که توسط یک تیم چند رشته‌ای ارائه شود، می‌تواند به بیماران در حفظ تغییرات مناسب در سبک زندگی، مانند کاهش چربی بدن، افزایش متابولیسم و افزایش سلامت باروری کمک کند. داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی رایج‌ترین نوع مهارکننده آندروژن هستند و درمان ترجیحی برای اختلال قاعدگی در بیماران PCOS هستند که نمی‌خواهند باردار شوند. کاهش وزن باید برای زنان مبتلا به PCOS در اولویت قرار گیرد زیرا یک رژیم غذایی سالم و متعادل همراه با ورزش منظم می‌تواند متابولیسم را افزایش دهد، حساسیت به انسولین را افزایش دهد و به کاهش وزن ایمن کمک کند. این امر سلامت جسمی آنها را بهبود می‌بخشد. علائم سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) علاوه بر علائم تولید مثلی، شامل مقاومت به انسولین (IR)، سندرم متابولیک (MS) و التهاب مزمن خفیف است. درک ما از فرآیند پاتوفیزیولوژیک، تشخیص و درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) اخیراً پیشرفت کرده است.

پیشرفت‌های اخیر در ژنومیک، جایگاه‌های مستعد ژنتیکی بالقوه و نشانگرهای اپی‌ژنتیکی مرتبط با PCOS را کشف کرده‌اند، که باعث روشن شدن علت و پاتوفیزیولوژی آن شده و پتانسیل مداخلات درمانی شخصی‌سازی شده را ارائه می‌دهد.

جایگاه‌های حساسیت ژنتیکی، نواحی ژنومی خاصی را نشان می‌دهند که با افزایش خطر ابتلا به PCOS مرتبط هستند، همانطور که توسط چندین GWAS نشان داده شده است که تأثیر قابل توجه عوامل ژنتیکی را در علت‌شناسی PCOS برجسته کرده‌اند (۱۲۳). این مطالعات در مقیاس بزرگ، تغییرات ژنتیکی رایجی را که به طور قابل توجهی با تشخیص PCOS مرتبط هستند، از جمله جایگاه‌های دخیل در سیگنالینگ انسولین، متابولیسم لیپید، سنتز آندروژن و تنظیم GnRH، شناسایی کرده‌اند. با این حال، اپی‌ژنتیک، تغییرات ارثی در عملکرد ژن را که بدون تغییر توالی DNA زمینه‌ای رخ می‌دهند و به طور بالقوه بر توسعه بیماری‌هایی مانند PCOS تأثیر می‌گذارند، بررسی می‌کند. تحقیقات در مورد PCOS، نشانگرهای اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون (124 DNA) و اصلاح هیستون (۱۲۵) را بررسی کرده است که الگوهای اپی‌ژنتیکی غیرطبیعی را در بیماران PCOS آشکار می‌کند و در نتیجه نقش اپی‌ژنتیک را در پاتوفیزیولوژی این سندرم نشان می‌دهد.

با وجود پیشرفت، تحقیقات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در PCOS در مراحل اولیه خود باقی مانده است و نیاز به تحقیقات بیشتر برای اعتبارسنجی و گسترش درک فعلی از این عوامل دارد. توسعه مداخلات درمانی شخصی‌سازی شده بر اساس یافته‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، مستلزم توسعه آزمایش‌های تشخیصی و پروتکل‌های درمانی مقرون به صرفه است. ملاحظات اخلاقی، از جمله حریم خصوصی بیمار، تبعیض ژنتیکی و پیامدهای ناخواسته بالقوه آزمایش ژنتیکی، نیز باید از طریق دستورالعمل‌ها و مقررات برای محافظت از حقوق بیمار و تضمین استفاده بالینی مسئولانه از داده‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مورد توجه قرار گیرند. با پیشرفت مداوم درک ما از مبانی ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی PCOS، مداخلات درمانی شخصی‌سازی شده بر اساس این

hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocrine Reviews*. 1995; 16: 322–353.

- 15) Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertility and Sterility*. 2010; 94: 1565–1574.
- 16) Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekologie*. 2015; 80: 279–289.
- 17) Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2006; 29: 270–280.
- 18) Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids*. 2012; 77: 338–341.
- 19) Podfigurna-Stopa A, Luisi S, Regini C, Katulski K, Centini G, Meczekalski B, et al. Mood disorders and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2015; 31: 431–434.
- 20) Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature Genetics*. 2011; 43: 55–59.
- 21) Hayes MG, Urbanek M, Ehrmann DA, Armstrong LL, Lee JY, Sisk R, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature Communications*. 2015; 6: 7502.
- 22) Amin M, Gragnoli C. The prolactin receptor gene (PRLR) is linked and associated with the risk of polycystic ovarian syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2023; 16: 222.
- 23) Albahlol IA, Neamatallah M, Serria MS, El-Gilany AH, Setate YA, Alkasaby NM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and polycystic ovary syndrome susceptibility. *BMC Medical Genomics*. 2023; 16: 108.
- 24) Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. 2016; 37: 467–520.
- 25) Ma X, Wang Z, Zhang C, Bian Y, Zhang X, Liu X, et al. Association of SNPs in the FK-506 binding protein (FKBP5) gene among Han Chinese women with polycystic ovary syndrome. *BMC Medical Genomics*. 2022; 15: 149.
- 26) McCartney CR, Campbell RE, Marshall JC, Moenter SM. The role of gonadotropin-releasing hormone neurons in polycystic ovary syndrome. *Journal of Neuroendocrinology*. 2022; 34: e13093.
- 27) Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 18: 773–788.
- 28) Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2019; 498: 110561.
- 29) Malini NA, Roy George K. Evaluation of different ranges of LH:FSH ratios in polycystic ovarian syndrome (PCOS) - Clinical based case control study. *General and Comparative Endocrinology*. 2018; 260: 51–57.
- 30) Nguyen MT, Krishnan S, Phatak SV, Karakas SE. Anti-Mullerian Hormone-Based Phenotyping Identifies Subgroups of Women with Polycystic

## منابع

- 1) Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and reproductive health of women: a curious association. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2021; 33: 333–337.
- 2) Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2020; 13: 261–271.
- 3) Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes*. 2021; 70: 627–637.
- 4) Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2022; 10: 668–680.
- 5) Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004; 81: 19–25.
- 6) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018; 33: 1602–1618.
- 7) Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2023; 189: G43–G64.
- 8) Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2021; 34: 1–9.
- 9) Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics*. 2022; 12: 1922.
- 10) Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *International Journal of Cancer*. 2017; 140: 285–291.
- 11) Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019; 104: 2875–2891.
- 12) Kurosaka D, Kato K, Kurosaka H, Yoshino M, Nakamura K, Negishi K. Elsnich pearl formation along the neodymium:YAG laser posterior capsulotomy margin. Long-term follow-up. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2002; 28: 1809–1813.
- 13) Battaglia C, Mancini F, Persico N, Zaccaria V, de Aloysio D. Ultrasound evaluation of PCO, PCOS and OHSS. *Reproductive Biomedicine Online*. 2004; 9: 614–619.
- 14) Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian



- 43) Engmann L, Jin S, Sun F, Legro RS, Polotsky AJ, Hansen KR, et al. Racial and ethnic differences in the polycystic ovary syndrome metabolic phenotype. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 216: 493.e1–493.e13.
- 44) Zhao Y, Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2013; 78: 755–760.
- 45) Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015; 38: 1319–1326.
- 46) Li A, Zhang L, Jiang J, Yang N, Liu Y, Cai L, et al. Follicular hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients with normal circulating testosterone levels. *Journal of Biomedical Research*. 2017; 32: 208–214. (online ahead of print)
- 47) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
- 48) (۴۷)
- 49) Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*. 2012; 33: 981–1030.
- 50) Cited within: 1 | Google Scholar | PubMed | Crossref
- 51) (۴۸)
- 52) Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD. Insulin resistance in PCOS. *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome* (pp. 35–61). Springer Press: Boston, MA. 2009.
- 53) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
- 54) (۴۹)
- 55) Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015; 33: 270–275.
- 56) Cited within: 1 | Google Scholar | PubMed | Crossref
- 57) (۵۰)
- 58) Dey R, Bhattacharya K, Basak AK, Paul N, Bandyopadhyay R, Chaudhuri GR, et al. Inflammatory perspectives of polycystic ovary syndrome: role of specific mediators and markers. *Middle East Fertility Society Journal*. 2023; 28: 33.
- 59) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
- 60) (۵۱)
- 61) Rostamtabar M, Esmailzadeh S, Tourani M, Rahmani A, Baei M, Shirafkan F, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *Journal of Cellular Physiology*. 2021; 236: 824–838.
- 62) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
- 63) (۵۲)
- 64) González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012; 77: 300–305.
- 65) Cited within: 1 | Google Scholar | PubMed | Crossref
- 66) (۵۳)
- 67) Mancini A, Bruno C, Vergani E, d'Abate C, Giacchi E, Silvestrini A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 1667.
- 68) Cited within: 2 | Google Scholar | PubMed | Crossref
- 69) (۵۴)
- Ovary Syndrome with Differing Clinical and Biochemical Characteristics. *Diagnostics*. 2023; 13: 500.
- 31) Namrata, Manisha, Neeru, Sharma I, Kumar R, Giri A. Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Herbal Medicine Applications for Polycystic Ovarian Syndrome* (pp. 19–70). CRC Press: Boca Raton. 2023.
- 32) Aubuchon M. Polycystic Ovarian Syndrome: A Diagnosis of Exclusion. In Pal L, Seifer DB, (eds.) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts* (pp. 27–55). Springer International Publishing: Cham. 2022.
- 33) Chaudhary H, Patel J, Jain NK, Joshi R. The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *Journal of Ovarian Research*. 2021; 14: 125.
- 34) Maffazioli GDN, Bachega TASS, Hayashida SAY, Gomes LG, Valassi HPL, Marcondes JAM, et al. Steroid Screening Tools Differentiating Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia and Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105: dgaa369.
- 35) Glintborg D, Mumm H, Hougaard D, Ravn P, Andersen M. Ethnic differences in Rotterdam criteria and metabolic risk factors in a multiethnic group of women with PCOS studied in Denmark. *Clinical Endocrinology*. 2010; 73: 732–738.
- 36) Huang Z, Yong EL. Ethnic differences: Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome? *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016; 37: 46–55.
- 37) Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 217: 189.e1–189.e8.
- 38) Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5alpha-reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 4085–4091.
- 39) Ezech U, Ida Chen YD, Azziz R. Racial and ethnic differences in the metabolic response of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2020; 93: 163–172.
- 40) Kazemi M, Kim JY, Wan C, Xiong JD, Parry SA, Azziz R, et al. Comprehensive evaluation of disparities in cardiometabolic and reproductive risk between Hispanic and White women with polycystic ovary syndrome in the United States: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022; 226: 187–204.e15.
- 41) Andrisse S, Garcia-Reyes Y, Pyle L, Kelsey MM, Nadeau KJ, Cree-Green M. Racial and Ethnic Differences in Metabolic Disease in Adolescents With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of the Endocrine Society*. 2021; 5: bvab008.
- 42) VanHise K, Wang ET, Norris K, Azziz R, Pisarska MD, Chan JL. Racial and ethnic disparities in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2023; 119: 348–354.





- Syndrome. British Journal of Biomedical Science. 2022; 79: 10209.
- 92) Liu Y, Zhang S, Chen L, Huang X, Wang M, Ponikwicka-Tyszko D, et al. The molecular mechanism of miR-96-5p in the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. Translational Research. 2023; 256: 1–13.
  - 93) Wang M, Sun J, Xu B, Chrusciel M, Gao J, Bazert M, et al. Functional Characterization of MicroRNA-27a-3p Expression in Human Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinology. 2018; 159: 297–309.
  - 94) Liu L, Fang F. Long Noncoding RNA Mediated Regulation in Human Embryogenesis, Pluripotency, and Reproduction. Stem Cells International. 2022; 2022: 8051717.
  - 95) Chen Y, Chen Y, Cui X, He Q, Li H. Down-regulation of MALAT1 aggravates polycystic ovary syndrome by regulating MiR-302d-3p-mediated leukemia inhibitory factor activity. Life Sciences. 2021; 277: 119076.
  - 96) Li Z, Ren Y, Lv Z, Li M, Li Y, Fan X, et al. Decrypting the circular RNAs does a favor for us: Understanding, diagnosing and treating diabetes mellitus and its complications. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023; 168: 115744.
  - 97) Zhang D, Yi S, Cai B, Wang Z, Chen M, Zheng Z, et al. Involvement of ferroptosis in the granulosa cells proliferation of PCOS through the circRHBG/miR-515/SLC7A11 axis. Annals of Translational Medicine. 2021; 9: 1348.
  - 98) Sun Y, Li S, Liu H, Bai H, Hu K, Zhang R, et al. Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2021; 116: 1641–1650.
  - 99) Li Y, Xu J, Li L, Bai L, Wang Y, Zhang J, et al. Inhibition of Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 attenuates cell apoptosis and oxidative stress in a rat model of polycystic ovary syndrome through the activation of Nrf-2/HO-1 signaling pathway. Molecular and Cellular Endocrinology. 2022; 550: 111645.
  - 100) Yao Q, Zou X, Liu S, Wu H, Shen Q, Kang J. Oxidative Stress as a Contributor to Insulin Resistance in the Skeletal Muscles of Mice with Polycystic Ovary Syndrome. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23: 11384.
  - 101) Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2016; 106: 4–5.
  - 102) Hochberg A, Badeghiesh A, Baghlaf H, Tseva AT, Dahan MH. The effect of socioeconomic status on adverse obstetric and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome-An evaluation of a population database. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2023. (online ahead of print)
  - 103) Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Update. 2019; 25: 243–256.
  - 104) Magzoub R, Kheirelseid EAH, Perks C, Lewis S. Does metformin improve reproduction outcomes for non-obese, infertile women with polycystic ovary syndrome? Meta-analysis and systematic review. 70) Bril F, Ezech U, Amiri M, Hatoum S, Pace L, Chen YH, et al. Adipose Tissue Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2023; 109: 10–24.
  - 71) Cited within: 1 | Google Scholar | PubMed | Crossref
  - 72) (۵۵)
  - 73) Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22: 3789.
  - 74) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
  - 75) (۵۶)
  - 76) Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2002; 13: 251–257.
  - 77) Cited within: 1 | Google Scholar | PubMed | Crossref
  - 78) (۵۷)
  - 79) Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2013; 113: 520–545.
  - 80) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
  - 81) (۵۸)
  - 82) Zheng X, Chen Y, Ma D, Zhang M, Huang Y, Tong M, et al. Correlation Between Daily Energy Intake from Fat with Insulin Resistance in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2021; 14: 295–303.
  - 83) Cited within: 1 | Google Scholar | Crossref
  - 84) (۵۹)
  - 85) Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. Diabetes & Metabolic Syndrome. 2017; 11: S429–S432.
  - 86) Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. Journal of Healthcare Engineering. 2022; 2022: 9240569.
  - 87) Zhang J, Ye J, Tao X, Lu W, Chen X, Liu C. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology. 2022; 13: 71604.
  - 88) Akgül S, Sur Ü, Düzçeker Y, Balci A, Kızılkın MP, Kanbur N, et al. Bisphenol A and phthalate levels in adolescents with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2019; 35: 1084–1087.
  - 89) Mu L, Sun X, Tu M, Zhang D. Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reproductive Biology and Endocrinology. 2021; 19: 10.
  - 90) Luo Y, Cui C, Han X, Wang Q, Zhang C. The role of miRNAs in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2021; 38: 289–304.
  - 91) Li R, Yu Y, Jaafar SO, Baghchi B, Farsimadan M, Arabipour I, et al. Genetic Variants miR-126, miR-146a, miR-196a2, and miR-499 in Polycystic Ovary



- controlled trials. *Advances in Therapy*. 2012; 29: 763–774.
- 118) Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2017; 10: 401–408.
- 119) Anam AK, Inzucchi SE. Newer Glucose-Lowering Medications and Potential Role in Metabolic Management of PCOS. In Pal L, Seifer DB, (eds.) *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts* (pp. 527–553). Springer International Publishing: Cham. 2022.
- 120) Casper RF, Mitwally MFM. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 760–771.
- 121) Bell SG, Dalton L, McNeish BL, Fang F, Henry NL, Kidwell KM, et al. Aromatase inhibitor use, side effects and discontinuation rates in gynecologic oncology patients. *Gynecologic Oncology*. 2020; 159: 509–514.
- 122) Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2010; 22: 289–294.
- 123) Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2019; 111: 571–578.e1.
- 124) Misso ML, Wong JLA, Teede HJ, Hart R, Rombauts L, Melder AM, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012; 18: 301–312.
- 125) Pundir J, Achilli C, Bhidé P, Sabatini L, Legro RS, Rombauts L, et al. Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2021; 27: 474–485.
- 126) Panda SR, Sharmila V, Kalidoss VK, Hota S. A triple-blind, randomized controlled trial, comparing combined letrozole and clomiphene versus only letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2023; 161: 63–70.
- 127) Cheng X, He B. Clinical and Biochemical Potential of Antioxidants in Treating Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Women's Health*. 2022; 14: 467–479.
- 128) Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16: 80.
- 129) Kodaman PH, Duleba AJ. Statins in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2008; 26: 127–138.
- 130) Gao L, Zhao FL, Li SC. Statin is a reasonable treatment option for patients with Polycystic Ovary Syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2012; 120: 367–375.
- 131) Peña AS, Witchel SF, Hoeger KM, Oberfield SE, Vogiatzi MG, Misso M, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2022; 271: 38–62.
- 105) Della Corte L, Foreste V, Barra F, Gustavino C, Alessandri F, Centurioni MG, et al. Current and experimental drug therapy for the treatment of polycystic ovarian syndrome. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2020; 29: 819–830.
- 106) Figen Turkcapar A, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2013; 6: 238–243.
- 107) Allen LA, Shrikrishnapalasuriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clinical Endocrinology*. 2022; 97: 187–198.
- 108) Lin AW, Kazemi M, Jarrett BY, Vanden Brink H, Hoeger KM, Spandorfer SD, et al. Dietary and Physical Activity Behaviors in Women with Polycystic Ovary Syndrome per the New International Evidence-Based Guideline. *Nutrients*. 2019; 11: 2711.
- 109) Moran LJ, Tassone EC, Boyle J, Brennan L, Harrison CL, Hirschberg AL, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: Lifestyle management. *Obesity Reviews*. 2020; 21: e13046.
- 110) Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Healthy Lifestyle and Dietary Approaches to Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Open Health*. 2022; 3: 60–65.
- 111) Astrachan-Fletcher E, Veldhuis C, Lively N, Fowler C, Marcks B. The reciprocal effects of eating disorders and the postpartum period: a review of the literature and recommendations for clinical care. *Journal of Women's Health* (2002). 2008; 17: 227–239.
- 112) Batra P. Integrated Mind/Body Care in Women's Health: A Focus on Well-Being, Mental Health, and Relationships. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2019; 46: 469–483.
- 113) Baradwan S, Abuzaid M, Sabban H, Alshahrani MS, Khadawardi K, AlSghan R, et al. Transvaginal needle versus laparoscopic ovarian drilling in hormonal profile and pregnancy outcomes of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2023; 52: 102606.
- 114) Stener-Victorin E, Jedel E, Mannerås L. Acupuncture in polycystic ovary syndrome: current experimental and clinical evidence. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008; 20: 290–298.
- 115) Moini Jazani A, Nasimi Doost Azgomi H, Nasimi Doost Azgomi A, Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2019; 27: 863–877.
- 116) Kelekci KH, Kelekci S, Yengel I, Gul S, Yilmaz B. Cyproterone acetate or drospirenone containing combined oral contraceptives plus spironolactone or cyproterone acetate for hirsutism: Randomized comparison of three regimens. *Journal of Dermatological Treatment*. 2012; 23: 177–183.
- 117) Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-



- 146) Peeva M, Badeghiesh A, Baghlaf H, Dahan MH. Adverse obstetric outcomes in women with PCOS and multiple gestations. *Reproductive Biomedicine Online*. 2023; 46: 379–389.
- 147) Valgeirsdottir H, Sundström Poromaa I, Kunovac Kallak T, Vanky E, Akhter T, Roos N, et al. Polycystic ovary syndrome and extremely preterm birth: A nationwide register-based study. *PLoS ONE*. 2021; 16: e0246743.
- 148) Robinson SL, Yeung EH. Polycystic ovary syndrome and preterm birth-what's going on? *Fertility and Sterility*. 2021; 115: 326–327.
- 149) Tian Y, Li J, Su S, Cao Y, Wang Z, Zhao S, et al. PCOS-GWAS Susceptibility Variants in THADA, INSR, TOX3, and DENND1A Are Associated With Metabolic Syndrome or Insulin Resistance in Women With PCOS. *Frontiers in Endocrinology*. 2020; 11: 274.
- 150) Liu YN, Qin Y, Wu B, Peng H, Li M, Luo H, et al. DNA methylation in polycystic ovary syndrome: Emerging evidence and challenges. *Reproductive Toxicology*. 2022; 111: 11–19.
- 151) Wei H, Huo P, Liu S, Huang H, Zhang S. Posttranslational modifications in pathogenesis of PCOS. *Frontiers in Endocrinology*. 2022; 13: 1024320.
- evidence-based guideline. *BMC Medicine*. 2020; 18: 72.
- 132) Marinkovic-Radosevic J, Cigrovski Berkovic M, Kruezi E, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: Review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor. *World Journal of Diabetes*. 2021; 12: 932–938.
- 133) Mahalingaiah S, Diamanti-Kandarakis E. Targets to treat metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2015; 19: 1561–1574.
- 134) Carmina E, Longo RA. Semaglutide Treatment of Excessive Body Weight in Obese PCOS Patients Unresponsive to Lifestyle Programs. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12: 5921.
- 135) Lempesis IG, Apple SJ, Duarte G, Palaiodimos L, Kalaitzopoulos DR, Dalamaga M, et al. Cardiometabolic effects of SGLT2 inhibitors on polycystic ovary syndrome. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*. 2023; 39: e3682.
- 136) Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019; 14: 315–319.
- 137) Simopoulou M, Gkoles L, Bakas P, Giannelou P, Kalampokas T, Pantos K, et al. Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2016; 62: 359–371.
- 138) Collins J. An international survey of the health economics of IVF and ICSI. *Human Reproduction Update*. 2002; 8: 265–277.
- 139) Gerris JMR. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Human Reproduction Update*. 2005; 11: 105–121.
- 140) Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Human Reproduction Update*. 2021; 27: 584–618.
- 141) Szkodziak P, Pyra K, Szkodziak F, Krzyżanowski J, Czuczwar P, Woźniak S, et al. The Lublin Protocol of the Uterine Arteries Embolization in the Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids. *Journal of Visualized Experiments*. 2020; 10.3791/61530.
- 142) Jia LY, Feng JX, Li JL, Liu FY, Xie LZ, Luo SJ, et al. The Complementary and Alternative Medicine for Polycystic Ovary Syndrome: A Review of Clinical Application and Mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2021; 2021: 5555315.
- 143) Malha L, Podymow T, August P. 44 - Hypertension in Pregnancy. In Bakris GL, Sorrentino MJ, Laffin LJ, (eds.) *Hypertension (Fourth Edition)* (pp. 501–517). Elsevier: New Delhi. 2024.
- 144) Vanky E, Løvvik TS. Polycystic ovary syndrome and pregnancy – From a clinical perspective. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020; 12: 8–13.
- 145) Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, Baghlaf H, Dahan MH. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Human Reproduction*. 2020; 35: 1666–1674.