

حلقه مفقوده در مراقبت از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: بررسی پروفایل یکپارچه بالینی، متابولیک، سبک زندگی و سلامت تولیدمثل مرتبط با چالش های باروری در زنان سنین باروری
(یک مطالعه بالینی)

Parisa Salmani Khormalou¹ | Reyhaneh Hassanpou²

Corresponding author: Parisa Salmani Khormalou (email to be completed)

منطق علمی و نوآوری مطالعه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome; PCOS) یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی در زنان سنین باروری است که با پیامدهای گسترده تولیدمثلی، متابولیک و روانی همراه است. اگرچه PCOS سال ها عمدتاً به عنوان یک اختلال مرتبط با تخمک گذاری و ناباروری شناخته شده است، شواهد جدید نشان می دهند که این سندرم یک بیماری ناهمگون با مسیرهای بالینی متفاوت است؛ به گونه ای که همه زنان مبتلا به PCOS تجربه مشابهی از نظر باروری ندارند.

یکی از چالش های مهم در مراقبت از زنان مبتلا به PCOS، ناتوانی رویکردهای سنتی در تشخیص زودهنگام افرادی است که در معرض خطر بالاتر مشکلات باروری قرار دارند. در حال حاضر، ارزیابی بیماران اغلب بر اساس معیارهای تشخیصی PCOS، وجود اختلال قاعدگی یا بررسی یک شاخص منفرد هورمونی انجام می شود؛ در حالی که ظرفیت باروری حاصل تعامل پیچیده میان عوامل متعددی شامل وضعیت متابولیک، الگوی سبک زندگی، عملکرد تخمدان، ویژگی های سونوگرافیک و وضعیت تولیدمثل است. از این منظر، تشخیص PCOS تنها نقطه شروع مراقبت است، نه پایان آن. سؤال مهم تر در مراقبت بالینی این است که: کدام زنان مبتلا به PCOS احتمال بیشتری برای مواجهه با چالش های باروری دارند و چگونه می توان این خطر را پیش از ایجاد ناباروری آشکار شناسایی کرد؟

مطالعات پیشین اغلب بر ارتباط یک عامل منفرد با ناباروری تمرکز کرده اند؛ برای مثال نقش مقاومت به انسولین، افزایش آندروژن ها، شاخص توده بدنی یا مورفولوژی تخمدان. اگرچه هر یک از این عوامل اهمیت بالینی دارند، اما چنین رویکردهایی ممکن است پیچیدگی واقعی PCOS را به طور کامل منعکس نکنند. نوآوری مطالعه حاضر در حرکت از یک نگاه تک عاملی به سمت یک رویکرد فنوتیپ سازی یکپارچه (Integrated Phenotyping Approach) است. در این مطالعه، ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک به عنوان اجزای یک پروفایل جامع بررسی می شوند تا الگوهای مرتبط با آسیب پذیری باروری در زنان مبتلا به PCOS شناسایی شوند.

برخلاف مطالعاتی که صرفاً وجود PCOS را بررسی می کنند، مطالعه حاضر بر تفاوت های درون جمعیت PCOS تمرکز دارد؛ زیرا دو زن با تشخیص یکسان PCOS ممکن است از نظر خطر مشکلات باروری، وضعیت متابولیک و نیازهای مراقبتی تفاوت قابل توجهی داشته باشند.

یکی از جنبه های ارزشمند این پژوهش، توجه همزمان به سه حوزه مهم در سلامت زنان است:

1. فنوتیپ تخمدانی و یافته های سونوگرافیک به عنوان بازتابی از ویژگی های ساختاری و عملکردی تخمدان؛
2. ویژگی های متابولیک و سبک زندگی به عنوان عوامل قابل اصلاح مؤثر بر مسیر بیماری؛
3. شاخص های تولیدمثلی و هورمونی به عنوان عوامل مستقیم مرتبط با عملکرد باروری.

این رویکرد می تواند شکاف موجود میان تشخیص PCOS و مراقبت هدفمند پیش از بارداری را کاهش دهد.

مطالعه حاضر با بررسی یک جمعیت بالینی واقعی از زنان مبتلا به PCOS، تلاش می کند تصویری کاربردی تر از عوامل مرتبط با چالش های باروری ارائه دهد و زمینه را برای توسعه رویکردهای شخصی سازی شده در مراقبت از زنان مبتلا به PCOS فراهم کند.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، که اخیراً پیشنهاد شده با عنوان سندرم تخمدانی متابولیک چندگرددی (PMOS) شناخته شود، یک اختلال پیچیده اندوکراین-متابولیک در زنان سنین باروری است. سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome; PCOS) یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی در زنان سنین باروری است و به عنوان یکی از مهم ترین علل اختلال تخمک گذاری، بی نظمی چرخه قاعدگی و مشکلات باروری شناخته می شود. با این حال، دیدگاه های جدید نشان می دهند که PCOS تنها یک اختلال محدود به عملکرد تخمدان نیست، بلکه یک بیماری پیچیده، چندعاملی و سیستمیک است که تعامل میان محور تولیدمثل، متابولیسم، سبک زندگی، عوامل محیطی و سلامت عمومی زنان را دربرمی گیرد.

بر اساس شواهد موجود، PCOS حدود ۸ تا ۱۳ درصد زنان سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد و شیوع آن بسته به معیارهای تشخیصی مورد استفاده متفاوت است. این سندرم به دلیل ارتباط با پیامدهای گسترده ای مانند ناباروری، مقاومت به انسولین، افزایش خطر اختلالات متابولیک، دیابت نوع ۲، بیماری های قلبی عروقی و کاهش کیفیت زندگی، یکی از اولویت های مهم سلامت زنان در سراسر جهان محسوب می شود.

اگرچه اختلال تخمک گذاری و افزایش آندروژن ها از ویژگی های اصلی PCOS هستند، اما ماهیت ناهمگون این سندرم باعث شده است که پیامدهای بالینی آن در میان زنان مختلف بسیار متفاوت باشد. برخی زنان مبتلا به PCOS بدون مشکل قابل توجه بارداری می شوند، در حالی که برخی دیگر با مشکلات پایدار باروری، اختلال تخمک گذاری و نیاز به درمان های کمک باروری مواجه می شوند. این تفاوت قابل توجه نشان می دهد که تشخیص PCOS به تنهایی برای پیش بینی مسیر باروری کافی نیست.

در دهه های گذشته، بسیاری از مطالعات بر شناسایی معیارهای تشخیصی و بررسی ارتباط عوامل منفرد با پیامدهای تولیدمثلی تمرکز کرده اند. عواملی مانند افزایش سطح آندروژن، مقاومت به انسولین، چاقی، افزایش هورمون آنتی مولرین (AMH)، اختلالات قاعدگی و ویژگی های مورفولوژیک تخمدان به عنوان عوامل مهم مرتبط با عملکرد تولیدمثل در PCOS معرفی شده اند. با این حال، رویکردهای تک عاملی ممکن است پیچیدگی واقعی این سندرم را به طور کامل منعکس نکنند، زیرا عملکرد باروری حاصل تعامل همزمان چندین مسیر زیستی و رفتاری است.

یکی از چالش های اساسی در مراقبت از زنان مبتلا به PCOS، شناسایی زودهنگام افرادی است که در معرض خطر بالاتر مشکلات باروری قرار دارند. در حال حاضر، بسیاری از زنان مبتلا زمانی برای ارزیابی ناباروری مراجعه می کنند که مدت قابل توجهی از تلاش برای بارداری گذشته است. این تأخیر می تواند فرصت های مهم برای مداخلات زودهنگام مانند اصلاح سبک زندگی، کنترل عوامل متابولیک و برنامه ریزی مناسب باروری را کاهش دهد.

از سوی دیگر، شواهد جدید نشان می دهند که PCOS باید به عنوان یک اختلال چندفنوتیپی در نظر گرفته شود. زنان مبتلا به این سندرم ممکن است ترکیب های متفاوتی از ویژگی های متابولیک، هورمونی، سونوگرافیک و بالینی داشته باشند و همین تفاوت ها می توانند مسیر باروری آنان را تعیین کنند. بنابراین، حرکت از یک رویکرد صرفاً تشخیصی به سمت فنوتیپ سازی یکپارچه (Integrated Phenotyping) می تواند نقش مهمی در توسعه مراقبت های شخصی سازی شده داشته باشد.

در این چارچوب، عوامل سبک زندگی اهمیت ویژه ای پیدا می کنند. کاهش فعالیت فیزیکی، الگوهای غذایی نامناسب، مصرف بالای کربوهیدرات های ساده، خواب ناکافی و استرس مزمن می توانند از طریق افزایش مقاومت به انسولین، تشدید التهاب، تغییر تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان و افزایش اختلالات متابولیک، بر عملکرد تولیدمثلی زنان مبتلا به PCOS اثر بگذارند. با وجود این، در بسیاری از مطالعات، عوامل سبک زندگی، متابولیک و تولیدمثلی به صورت جداگانه بررسی شده اند و اطلاعات محدودی درباره اثر ترکیبی این عوامل وجود دارد.

علاوه بر عوامل متابولیک و سبک زندگی، ویژگی های سونوگرافیک تخمدان نیز می توانند اطلاعات ارزشمندی درباره فنوتیپ بیماری ارائه دهند. مورفولوژی پلی کیستیک تخمدان، حجم تخمدان و تعداد فولیکول ها، اگرچه به تنهایی تعیین کننده باروری نیستند، اما می توانند در کنار سایر ویژگی ها به درک بهتر تفاوت های فردی میان زنان مبتلا به PCOS کمک کنند.

مطالعات اخیر و گایدلاین بین المللی مبتنی بر شواهد سال ۲۰۲۳ بر ضرورت رویکرد جامع در مدیریت PCOS تأکید کرده اند؛ رویکردی که علاوه بر تشخیص بیماری، سلامت متابولیک، اهداف باروری، سبک زندگی و نیازهای فردی بیمار را نیز در نظر می گیرد. با این حال، هنوز نیاز به مطالعات بالینی وجود دارد که بتوانند مجموعه ای از عوامل بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک را در یک چارچوب واحد بررسی کنند.

بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط میان پروفایل یکپارچه بالینی، متابولیک، سبک زندگی، ویژگی های هورمونی و فنوتیپ سونوگرافیک تخمدان با چالش های باروری در زنان مبتلا به PCOS است. این مطالعه تلاش می کند با عبور

از نگاه تک عاملی به PCOS، تصویری جامع تر از عوامل مرتبط با آسیب پذیری باروری ارائه دهد و گامی در جهت توسعه رویکردهای شخصی سازی شده در مراقبت پیش از بارداری بردارد.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه و محیط پژوهش

این مطالعه به صورت یک مطالعه بالینی مقطعی تحلیلی (Analytical Cross-sectional Clinical Study) طراحی شد و با هدف بررسی ارتباط میان ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و فنوتیپ سونوگرافیک تخمدان با چالش های باروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome; PCOS) انجام گرفت.

هدف اصلی این مطالعه، عبور از رویکرد سنتی مبتنی بر بررسی یک عامل منفرد و ارزیابی یک چارچوب چندبعدی از ویژگی های مرتبط با سلامت تولیدمثل در زنان مبتلا به PCOS بود. در این چارچوب، عوامل مختلفی که می توانند به صورت مستقل یا در تعامل با یکدیگر بر مسیر باروری اثرگذار باشند، شامل وضعیت متابولیک، الگوی چرخه قاعدگی، عملکرد تخمدان، ویژگی های سونوگرافیک، شاخص های هورمونی و رفتارهای مرتبط با سبک زندگی مورد بررسی قرار گرفتند.

داده های این پژوهش از پرونده های بالینی و اطلاعات ثبت شده زنان مبتلا به PCOS در یک بازه زمانی پنج ساله استخراج شد. در مجموع، اطلاعات ۱۵۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، مورد تحلیل قرار گرفت.

جامعه مطالعه و شرکت کنندگان

Study Population

جامعه مورد مطالعه شامل زنان در سنین باروری مبتلا به PCOS بود. محدوده سنی شرکت کنندگان بین ۱۸ تا ۳۴ سال قرار داشت و میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۲۹ سال بود. تشخیص PCOS بر اساس اطلاعات بالینی، یافته های سونوگرافیک و ارزیابی های هورمونی موجود در پرونده بیماران انجام شده بود.

شرکت کنندگان بر اساس وضعیت باروری به دو گروه تقسیم شدند:

- زنان مبتلا به PCOS همراه با سابقه چالش های باروری
- زنان مبتلا به PCOS بدون سابقه ثبت شده چالش های باروری

از مجموع ۱۵۰ شرکت کننده، ۴۲ نفر (۲۸٪) دارای سابقه ناباروری یا چالش باروری بودند، در حالی که ۱۰۸ نفر (۷۲٪) در گروه بدون سابقه ناباروری قرار گرفتند.

معیارهای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS Diagnostic Criteria)

تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر اساس معیارهای استاندارد Rotterdam criteria انجام شد.

بر اساس این معیارها، پس از رد سایر علل احتمالی اختلالات هورمونی، وجود حداقل دو مورد از سه معیار زیر برای تشخیص PCOS در نظر گرفته می شود:

1. اختلال عملکرد تخمک گذاری شامل الیگواوولاسیون یا آن اوولاسیون؛
2. شواهد هایپرآندروژنیسم بالینی یا بیوشیمیایی؛
3. وجود مورفولوژی پلی کیستیک تخمدان در سونوگرافی.

با توجه به ماهیت ناهمگون PCOS، در این مطالعه علاوه بر تشخیص بیماری، ویژگی های فنوتیپی بیماران نیز مورد توجه قرار گرفت تا تفاوت های بالینی مرتبط با وضعیت باروری بررسی شود.

معیارهای ورود به مطالعه (Inclusion Criteria)

شرکت کنندگان در صورت داشتن شرایط زیر وارد مطالعه شدند:

- جنسیت زن؛
- قرار داشتن در محدوده سنی باروری؛
- تشخیص PCOS بر اساس معیارهای استاندارد؛
- وجود اطلاعات بالینی قابل استفاده در پرونده؛
- وجود اطلاعات مرتبط با وضعیت باروری؛
- دسترسی به گزارش سونوگرافی تخمدان؛
- وجود اطلاعات آزمایشگاهی هورمونی در مواردی که انجام شده بود.

معیارهای خروج از مطالعه (Exclusion Criteria)

افرادی که دارای شرایط زیر بودند از تحلیل نهایی حذف شدند:

- بیماری های اندوکراین شناخته شده که می توانند بر عملکرد تخمدان اثر بگذارند؛
- اختلالات هورمونی غیر مرتبط با PCOS؛
- بیماری های شدید سیستمیک؛
- سابقه شرایطی که عملکرد تخمدان را به طور مستقل تحت تأثیر قرار دهد؛
- پرونده هایی که اطلاعات اصلی مورد نیاز برای تحلیل را نداشتند.

جمع آوری داده ها و متغیرهای مورد بررسی

(Data Collection and Study Variables)

اطلاعات مورد نیاز مطالعه از پرونده های بالینی استخراج و در چند حوزه اصلی طبقه بندی شد.

متغیرهای جمعیت شناختی و بالینی

Demographic and Clinical Variables

اطلاعات پایه شامل:

- سن شرکت کنندگان؛
- سابقه PCOS؛
- وضعیت چرخه قاعدگی؛
- سابقه اختلال تخمک گذاری؛
- سابقه ناباروری؛
- سایر ویژگی های بالینی مرتبط با عملکرد تولیدمثل

ثبت و تحلیل شد.

ارزیابی وضعیت باروری

Assessment of Fertility Status

وضعیت باروری به عنوان پیامد اصلی مطالعه در نظر گرفته شد. افراد بر اساس وجود یا عدم وجود سابقه ناباروری به دو گروه تقسیم شدند. در این مطالعه، از مجموع ۱۵۰ زن مبتلا به PCOS، تعداد ۴۲ نفر دارای سابقه ناباروری بودند. وجود سابقه ناباروری بر اساس اطلاعات ثبت شده در پرونده های بالینی، سابقه مراجعه مرتبط با مشکلات باروری و اطلاعات موجود درباره عدم دستیابی به بارداری تعیین شد.

ارزیابی الگوی قاعدگی و عملکرد تخمک گذاری

Menstrual and Ovulatory Assessment

ویژگی های چرخه قاعدگی به عنوان یکی از مهم ترین شاخص های عملکرد تولیدمثل بررسی شد.

متغیرهای مورد ارزیابی شامل:

- سیکل قاعدگی نامنظم؛
- الیگومنوره؛
- اختلال تخمک گذاری.

در جمعیت مورد مطالعه:

- ۹۱ نفر (۶۰٫۷٪) دارای سیکل نامنظم بودند؛
- ۴۶ نفر (۳۰٫۷٪) دارای الیگومنوره بودند؛
- ۳۰ نفر (۲۰٪) دارای اختلال تخمک گذاری گزارش شده بودند.

ارزیابی وضعیت متابولیک

Metabolic Assessment

با توجه به ارتباط شناخته شده میان PCOS و اختلالات متابولیک، شاخص های مرتبط با وضعیت وزن و متابولیسم بررسی شدند.

شاخص اصلی متابولیک مورد بررسی، شاخص توده بدنی (Body Mass Index; BMI) بود.

وضعیت BMI بر اساس اطلاعات ثبت شده بیماران ارزیابی شد.

در مجموع مطالعه:

- ۱۰۵ نفر (۷۰٪) دارای BMI بالاتر از ۲۵ بودند.

این شاخص به عنوان یکی از عوامل مرتبط با شدت فنوتیپ متابولیک PCOS در تحلیل ها در نظر گرفته شد.

ارزیابی سبک زندگی

Lifestyle Assessment

عوامل مرتبط با سبک زندگی شامل سطح فعالیت فیزیکی و الگوی غذایی ثبت شده در پرونده ها بررسی شد.

دو شاخص اصلی مورد ارزیابی شامل:

- عدم انجام فعالیت ورزشی منظم؛
- مصرف بالاتر مواد غذایی شیرین.

بر اساس اطلاعات موجود، بخش قابل توجهی از جمعیت مطالعه دارای الگوهای سبک زندگی مرتبط با افزایش خطر متابولیک بودند.

ارزیابی هورمونی

Hormonal Assessment

پارامترهای هورمونی موجود در پرونده بیماران بررسی شدند.

این متغیرها شامل:

- LH
- FSH
- AMH

بودند.

در ارزیابی LH و FSH، از مجموع شرکت کنندگان:

- ۱۳۷ نفر (۹۱،۳٪) مقادیر در محدوده طبیعی داشتند.

همچنین اطلاعات AMH برای بخشی از نمونه موجود بود که در تحلیل های مربوطه مورد استفاده قرار گرفت.

ارزیابی فنوتیپ سونوگرافیک تخمدان

Ultrasound Ovarian Phenotyping

یافته های سونوگرافیک تخمدان به عنوان یکی از اجزای مهم فنوتیپ PCOS بررسی شد.

یکی از شاخص های اصلی مورد بررسی، وجود مورفولوژی پلی کیستیک دوطرفه تخمدان بود.

در جمعیت مورد مطالعه:

- ۱۲۹ نفر (۸۶٪) دارای درگیری دوطرفه تخمدان گزارش شدند.

این یافته به منظور بررسی ارتباط میان فنوتیپ سونوگرافیک و وضعیت باروری مورد استفاده قرار گرفت.

تحلیل آماری

Statistical Analysis

تحلیل داده ها با استفاده از روش های آماری مناسب انجام خواهد شد.

ابتدا ویژگی های جمعیت مطالعه با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، تعداد و درصد گزارش شد.

برای مقایسه ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی بین گروه دارای ناباروری و گروه بدون ناباروری، از آزمون های آماری

مناسب شامل آزمون کای دو برای متغیرهای طبقه ای و آزمون های مقایسه میانگین برای متغیرهای کمی استفاده خواهد

شد. به منظور شناسایی عوامل مرتبط با چالش های باروری، تحلیل رگرسیون لجستیک چندمتغیره انجام خواهد شد.

متغیرهایی شامل:

- BMI؛
- اختلال چرخه قاعدگی؛
- اختلال تخمک گذاری؛
- ویژگی های سونوگرافیک؛
- شاخص های هورمونی؛

• عوامل سبک زندگی؛

در مدل های تحلیلی بررسی خواهند شد.

سطح معنی داری آماری کمتر از ۰۰۰۵ در نظر گرفته خواهد شد.

ملاحظات اخلاقی

Ethical Considerations

تمام اطلاعات بیماران به صورت محرمانه پردازش شد و اطلاعات هویتی افراد از داده های مورد تحلیل حذف شد.

این مطالعه مطابق اصول اخلاقی پژوهش های پزشکی انجام خواهد شد و مجوزهای لازم از مراجع اخلاقی مربوطه پیش از انتشار نتایج دریافت خواهد شد

تحلیل آماری با هدف بررسی ارتباط میان ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک با وضعیت باروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام خواهد شد.

ابتدا ویژگی های پایه جمعیت مطالعه با استفاده از آمار توصیفی گزارش خواهد شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار ($Mean \pm SD$) یا میانه و دامنه بین چارکی ($Median [IQR]$) و متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد ارائه خواهند شد.

برای بررسی توزیع داده های کمی، آزمون نرمال بودن) مانند Shapiro-Wilk test) انجام خواهد شد. بر اساس نوع توزیع داده ها، آزمون های پارامتریک یا ناپارامتریک مناسب انتخاب خواهند شد.

مقایسه گروه های مطالعه

شرکت کنندگان بر اساس وضعیت باروری به دو گروه تقسیم شدند:

• گروه دارای چالش باروری ($n=42$)

• گروه بدون چالش باروری ($n=108$)

تفاوت بین دو گروه از نظر متغیرهای مختلف شامل:

• سن

• BMI

- وضعیت چرخه قاعدگی
- اختلال تخمک گذاری
- ویژگی های سبک زندگی
- وضعیت هورمونی
- فنوتیپ سونوگرافیک

بررسی خواهد شد.

برای متغیرهای طبقه ای از:

Fisher's exact test یا Chi-square test

و برای متغیرهای کمی از:

Mann-Whitney U test یا Independent samples t-test

استفاده خواهد شد.

تحلیل عوامل مرتبط با چالش های باروری

برای شناسایی عوامل مرتبط با وجود چالش باروری، ابتدا تحلیل تک متغیره (Univariate analysis) انجام خواهد شد. متغیرهایی که ارتباط معنی دار یا اهمیت بالینی قابل توجهی داشته باشند، وارد مدل چندمتغیره خواهند شد. سپس:

Multivariable Logistic Regression

برای تعیین عوامل مستقل مرتبط با چالش باروری استفاده خواهد شد.

نتایج مدل به صورت:

- Odds Ratio (OR)
- 95% Confidence Interval
- P-value

گزارش خواهد شد.

مدل نهایی شامل متغیرهایی از حوزه های مختلف خواهد بود:

Clinical phenotype:

- Irregular menstrual cycle
- Ovulatory dysfunction
- Oligomenorrhea

Metabolic phenotype:

- BMI status

Lifestyle phenotype:

- Physical inactivity
- High sugar dietary pattern

Hormonal phenotype:

- LH/FSH status
- AMH level

Ultrasound phenotype:

- Bilateral PCOS morphology

بررسی عملکرد مدل ترکیبی

برای بررسی اینکه ترکیب عوامل مختلف می تواند توانایی بیشتری در شناسایی زنان دارای خطر بالاتر داشته باشد، عملکرد مدل ترکیبی ارزیابی خواهد شد.

تحلیل Receiver Operating Characteristic (ROC) انجام خواهد شد.

شاخص های زیر گزارش خواهند شد:

- Area Under the Curve (AUC)
- Sensitivity
- Specificity
- Positive Predictive Value

- Negative Predictive Value

هدف این تحلیل بررسی ارزش افزوده ترکیب چندین عامل نسبت به بررسی یک عامل منفرد خواهد بود.

کنترل کیفیت داده ها

برای افزایش اعتبار تحلیل ها:

- داده های ناقص بررسی خواهند شد.
- داده های پرت (Outliers) شناسایی خواهند شد.
- هم خطی بین متغیرهای مستقل بررسی خواهد شد.

برای مدل رگرسیون، فرضیات آماری شامل:

- Multicollinearity
- Model goodness-of-fit

ارزیابی خواهد شد.

سطح معنی داری

تمام آزمون ها دوطرفه بوده و مقدار:

$$P < 0.05$$

به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته خواهد شد.

تحلیل ها با استفاده از نرم افزارهای آماری معتبر مانند:

- SPSS
- R
- Python statistical packages یا

انجام خواهند شد.

Results

Characteristics of the Study Population

در این مطالعه بالینی، اطلاعات ۱۵۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که در یک دوره پنج ساله بررسی شده بودند، مورد تحلیل قرار گرفت.

میانگین سنی شرکت کنندگان ۲۹ سال بود و دامنه سنی افراد از ۱۸ تا ۳۴ سال متغیر بود که نشان دهنده تمرکز مطالعه بر جمعیت زنان در سنین باروری است. بر اساس وضعیت باروری، شرکت کنندگان به دو گروه تقسیم شدند:

- گروه دارای چالش های باروری: ۴۲ نفر (۲۸٪)

- گروه بدون سابقه چالش باروری: ۱۰۸ نفر (۷۲٪)

این تقسیم بندی امکان مقایسه ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک بین زنان مبتلا به PCOS با مسیرهای متفاوت باروری را فراهم کرد.

Clinical Characteristics According to Fertility Status

ویژگی های بالینی مرتبط با عملکرد تولیدمثل در جمعیت مطالعه بررسی شد. اختلافات چرخه قاعدگی یکی از شایع ترین ویژگی های مشاهده شده در جمعیت مطالعه بود. در کل جمعیت:

- ۹۱ نفر (۶۰٫۷٪) دارای سیکل قاعدگی نامنظم بودند.

- ۴۶ نفر (۳۰٫۷٪) دارای الیگومنوره بودند.

- ۳۰ نفر (۲۰٪) دارای اختلال تخمک گذاری گزارش شده بودند.

در گروه دارای چالش باروری، الگوی اختلال عملکرد تولیدمثل با شیوع بالاتری مشاهده شد:

- سیکل نامنظم:

- ۳۲ از ۴۲ نفر

- ۷۶٫۲٪

در مقایسه با گروه بدون چالش باروری:

- ۵۹ از ۱۰۸ نفر
- ۵۴,۶٪

این یافته نشان می دهد که اختلالات چرخه قاعدگی ممکن است یکی از ویژگی های بالینی مهم مرتبط با آسیب پذیری باروری در زنان مبتلا به PCOS باشد.

Metabolic Characteristics

وضعیت متابولیک شرکت کنندگان با استفاده از شاخص توده بدنی (BMI) بررسی شد.
 در کل جمعیت مطالعه:

- ۱۰۵ نفر (۷۰٪) دارای BMI بالاتر از ۲۵ بودند.

در گروه دارای چالش باروری:

- ۳۹ از ۴۲ نفر
- ۹۲,۹٪

BMI بالاتر از ۲۵ داشتند.

در گروه بدون چالش باروری:

- ۶۶ از ۱۰۸ نفر
- ۶۱,۱٪

دارای BMI بالاتر از ۲۵ بودند.

این اختلاف نشان می دهد که افزایش وزن و اضافه وزن ممکن است یکی از ویژگی های همراه با خطر بیشتر مشکلات باروری در زنان مبتلا به PCOS باشد.

Lifestyle Characteristics

عوامل مرتبط با سبک زندگی نیز بررسی شدند.

بخش قابل توجهی از شرکت کنندگان گزارش کردند که فعالیت فیزیکی منظم ندارند و الگوی غذایی آنها شامل مصرف بالاتر مواد غذایی شیرین است.

در مجموع:

- حدود ۸۶٪ از شرکت کنندگان دارای الگوی سبک زندگی شامل عدم فعالیت ورزشی منظم و مصرف بالاتر شیرینی جات بودند.
- این یافته اهمیت بررسی عوامل قابل اصلاح سبک زندگی را در مدیریت جامع PCOS برجسته می کند.

Ultrasound Phenotype

ویژگی های سونوگرافیک تخمدان به عنوان یکی از اجزای مهم فنوتیپ PCOS بررسی شد. وجود مورفولوژی پلی کیستیک دوطرفه تخمدان در بخش قابل توجهی از شرکت کنندگان مشاهده شد. در کل جمعیت:

- ۱۲۹ نفر (۸۶٪) دارای PCOS دوطرفه بودند.

در گروه دارای چالش باروری:

- ۳۷ از ۴۲ نفر

- ۸۸,۱٪

دارای فنوتیپ دوطرفه بودند.

در گروه بدون چالش باروری:

- ۹۲ از ۱۰۸ نفر

- ۸۵,۲٪

دارای فنوتیپ دوطرفه بودند.

این یافته نشان می دهد که اگرچه نمای دوطرفه PCOS در هر دو گروه شایع است، اما باید همراه با سایر عوامل بالینی و متابولیک تفسیر شود و به تنهایی نمی تواند وضعیت باروری را تعیین کند.

Hormonal Characteristics

پارامترهای هورمونی موجود شامل LH، FSH و AMH بررسی شدند.

در ارزیابی LH و FSH:

- ۱۳۷ نفر از ۱۵۰ نفر (۹۱٫۳٪) دارای مقادیر در محدوده طبیعی بودند.

این یافته نشان می دهد که اختلال باروری در PCOS الزاماً همیشه با تغییرات واضح در LH یا FSH همراه نیست و احتمالاً ترکیبی از عوامل متابولیک، بالینی و تخمدانی در تعیین پیامد باروری نقش دارند.

اطلاعات AMH برای ۵۰ نفر موجود بود:

- AMH بالا:
- ۱۰ نفر (۲۰٪)
- AMH در محدوده طبیعی:
- ۴۰ نفر (۸۰٪)

Interpretation of Main Findings

به طور کلی، نتایج اولیه این مطالعه نشان داد که زنان مبتلا به PCOS دارای چالش باروری، الگوی متفاوتی از ویژگی های بالینی و متابولیک نشان می دهند. در این گروه، شیوع BMI بالا و بی نظمی قاعدگی بیشتر بود، در حالی که نمای سونوگرافیک دوطرفه در هر دو گروه شایع بود.

این یافته ها از این مفهوم حمایت می کنند که ارزیابی خطر باروری در PCOS نباید بر یک معیار منفرد مانند سونوگرافی یا یک شاخص هورمونی متکی باشد، بلکه نیازمند یک رویکرد چندبعدی شامل عوامل متابولیک، بالینی، سبک زندگی و تولیدمثلی است

Interpretation of Key Findings and Clinical Significance

یافته های مطالعه حاضر تصویری چندبعدی از ویژگی های مرتبط با باروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ارائه می دهد و بر این نکته تأکید می کند که آسیب پذیری باروری در PCOS حاصل یک عامل منفرد نیست، بلکه نتیجه تعامل پیچیده میان ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی و فنوتیپ تخمدانی است.

مهم ترین یافته این مطالعه، مشاهده تفاوت مشخص در پروفایل بالینی زنان مبتلا به PCOS با و بدون چالش های باروری بود. اگرچه تمامی شرکت کنندگان معیارهای تشخیص PCOS را داشتند، اما شدت و ترکیب ویژگی های بیماری در دو گروه متفاوت بود؛ موضوعی که ماهیت ناهمگون این سندرم را برجسته می کند.

یکی از برجسته ترین یافته های مطالعه، شیوع بالای اضافه وزن در زنان دارای چالش باروری بود. در گروه دارای سابقه ناباروری، بیش از ۹۰ درصد افراد BMI بالاتر از ۲۵ داشتند، در حالی که این میزان در گروه بدون چالش باروری پایین تر بود. این یافته اهمیت نقش وضعیت متابولیک را در مسیر باروری زنان مبتلا به PCOS نشان می دهد.

اضافه وزن در PCOS صرفاً یک ویژگی همراه نیست، بلکه می تواند از طریق افزایش مقاومت به انسولین، تشدید اختلالات هورمونی، افزایش محیط التهابی و تأثیر بر رشد فولیکولی، بر عملکرد تخمدان و احتمال بارداری اثرگذار باشد. بنابراین، یافته های حاضر اهمیت توجه زودهنگام به مدیریت وزن و اصلاح عوامل متابولیک را در مراقبت پیش از بارداری زنان مبتلا به PCOS تقویت می کند.

یافته مهم دیگر، ارتباط بالای اختلالات چرخه قاعدگی با گروه دارای چالش باروری بود. بی نظمی قاعدگی که معمولاً نشان دهنده اختلال در تخمک گذاری است، یکی از اصلی ترین مسیرهای ارتباطی میان PCOS و کاهش احتمال بارداری محسوب می شود. مشاهده شیوع بیشتر سیکل های نامنظم در زنان دارای مشکلات باروری نشان می دهد که ارزیابی دقیق الگوی قاعدگی همچنان یکی از ساده ترین و کاربردی ترین ابزارهای شناسایی افراد در معرض خطر است.

از سوی دیگر، یافته های سونوگرافیک نشان دادند که مورفولوژی پلی کیستیک دوطرفه تخمدان در هر دو گروه بسیار شایع است. این موضوع یک پیام مهم بالینی دارد: وجود نمای پلی کیستیک تخمدان به تنهایی نمی تواند مسیر باروری یک زن را تعیین کند.

به عبارت دیگر، سونوگرافی اگرچه برای تشخیص و توصیف فنوتیپ تخمدان ارزشمند است، اما زمانی بیشترین ارزش بالینی را دارد که در کنار سایر اطلاعات مانند وضعیت متابولیک، چرخه قاعدگی، عوامل سبک زندگی و شاخص های هورمونی تفسیر شود.

این یافته یکی از دلایل اصلی اهمیت رویکرد یکپارچه در مطالعه حاضر است. در گذشته، بسیاری از مطالعات PCOS بر یک عامل منفرد مانند AMH، آندروژن ها، BMI یا مورفولوژی تخمدان تمرکز داشته اند؛ اما نتایج این مطالعه نشان می دهد که هیچ یک از این عوامل به تنهایی قادر به توضیح کامل تفاوت های باروری در زنان مبتلا به PCOS نیستند. یکی از پیام های کلیدی مطالعه حاضر این است که تشخیص PCOS پایان فرآیند ارزیابی نیست، بلکه آغاز مرحله شناسایی خطرهای فردی بیمار است.

دو زن ممکن است هر دو مبتلا به PCOS باشند، اما یکی تنها دارای تغییرات سونوگرافیک باشد و دیگری همزمان با اضافه وزن، اختلال چرخه، سبک زندگی کم تحرک و خطر بالاتر مشکلات باروری مواجه باشد. بنابراین، مراقبت آینده محور در PCOS باید از مدل «تشخیص یکسان برای همه» فاصله گرفته و به سمت طبقه بندی خطر و مراقبت شخصی سازی شده حرکت کند.

مطالعه حاضر با ارائه یک نگاه ترکیبی به ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک، تلاش می کند شکاف موجود بین تشخیص PCOS و پیش بینی پیامدهای تولیدمثلی را کاهش دهد.

از دیدگاه بالینی، این یافته ها برای متخصصان زنان و مامایی اهمیت ویژه ای دارند، زیرا بسیاری از عوامل شناسایی شده در این مطالعه قابل اصلاح هستند. برخلاف برخی عوامل غیرقابل تغییر، عواملی مانند وزن، فعالیت فیزیکی، الگوی غذایی و کنترل اختلالات متابولیک می توانند هدف مداخلات زود هنگام قرار گیرند.

بنابراین، یک رویکرد جامع در مراقبت از زنان مبتلا به PCOS می تواند نه تنها به بهبود سلامت عمومی، بلکه به بهبود فرصت های باروری و کاهش تأخیر در دریافت مراقبت های مناسب کمک کند.

Discussion

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال پیچیده و ناهمگون است که اثرات آن فراتر از اختلال عملکرد تخمدان بوده و طیفی از پیامدهای متابولیک، هورمونی، تولیدمثلی و سبک زندگی را در بر می گیرد. اگرچه ارتباط میان PCOS و مشکلات باروری به خوبی شناخته شده است، اما تفاوت قابل توجه در مسیر باروری زنان مبتلا به این

سندرم نشان می دهد که وجود تشخیص PCOS به تنهایی نمی تواند پیش بینی کننده دقیقی برای پیامدهای تولیدمثلی باشد.

مطالعه حاضر با هدف بررسی یک پروفایل چندبعدی از ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک در زنان مبتلا به PCOS انجام شد تا عوامل مرتبط با چالش های باروری در این جمعیت بهتر شناخته شوند. یافته های اصلی این مطالعه نشان داد که زنان مبتلا به PCOS همراه با چالش های باروری، الگوی متفاوتی از ویژگی های بالینی و متابولیک نسبت به سایر زنان مبتلا به PCOS داشتند؛ موضوعی که بر اهمیت حرکت از یک رویکرد تشخیصی ساده به سمت ارزیابی خطر فردمحور تأکید می کند.

یکی از مهم ترین یافته های مطالعه حاضر، شیوع بالای اضافه وزن در گروه دارای چالش باروری بود. در این گروه، ۹۲٫۹ درصد افراد دارای BMI بالاتر از ۲۵ بودند، در حالی که این میزان در گروه بدون چالش باروری ۶۱٫۱ درصد بود. این یافته با شواهد پیشین هماهنگ است که نشان می دهند چاقی و اختلالات متابولیک می توانند نقش مهمی در تشدید اختلالات تولیدمثلی در زنان مبتلا به PCOS داشته باشند.

از نظر زیستی، افزایش بافت چربی می تواند از طریق افزایش مقاومت به انسولین، تغییر در متابولیسم آندروژن ها، کاهش SHBG، افزایش سطح آندروژن آزاد و ایجاد محیط التهابی مزمن، عملکرد طبیعی فولیکول ها و تخمک گذاری را تحت تأثیر قرار دهد. بنابراین، اضافه وزن در PCOS نباید صرفاً یک ویژگی همراه در نظر گرفته شود، بلکه ممکن است یکی از اجزای فعال مسیر ایجاد مشکلات باروری باشد.

یافته مهم دیگر مطالعه، شیوع بالاتر اختلالات چرخه قاعدگی در زنان دارای چالش باروری بود. در گروه دارای مشکلات باروری، ۷۶٫۲ درصد افراد سیکل نامنظم داشتند. اختلال در نظم چرخه قاعدگی یکی از شاخص های بالینی مهم اختلال تخمک گذاری است و می تواند نشان دهنده اختلال در تعامل میان محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمندان باشد.

این یافته اهمیت ارزیابی ساده اما ارزشمند الگوی قاعدگی را در مراقبت از زنان مبتلا به PCOS برجسته می کند. اگرچه آزمایش های هورمونی و تصویربرداری اطلاعات ارزشمندی فراهم می کنند، اما شرح حال دقیق قاعدگی همچنان یکی از ابزارهای اساسی برای شناسایی زنان نیازمند ارزیابی دقیق تر باروری است.

یکی از یافته های قابل توجه این مطالعه، شیوع بالای مورفولوژی دوطرفه پلی کیستیک تخمدان در هر دو گروه بود. اگرچه ۸۸٫۱ درصد زنان دارای چالش باروری و ۸۵٫۲ درصد زنان بدون چالش باروری دارای نمای دوطرفه بودند، اما این اختلاف نشان داد که وجود نمای پلی کیستیک تخمدان به تنهایی قادر به توضیح تفاوت های باروری نیست.

این موضوع یک پیام مهم بالینی دارد: سونوگرافی تخمدان باید به عنوان بخشی از یک ارزیابی جامع تفسیر شود، نه به عنوان یک شاخص مستقل برای پیش بینی باروری. در واقع، ممکن است دو زن با ویژگی سونوگرافیک مشابه، به دلیل تفاوت در وضعیت متابولیک، سبک زندگی، عملکرد تخمک گذاری و عوامل هورمونی، مسیرهای باروری کاملاً متفاوتی داشته باشند.

یافته های مربوط به LH و FSH نیز این مفهوم را تقویت می کنند. در بخش عمده ای از جمعیت مطالعه، مقادیر LH و FSH در محدوده طبیعی قرار داشت، با این حال برخی زنان همچنان با چالش های باروری مواجه بودند. این موضوع نشان می دهد که ارزیابی باروری در PCOS نباید به یک یا دو شاخص آزمایشگاهی محدود شود، زیرا پاتوفیزیولوژی این سندرم حاصل تعامل چندین مسیر زیستی است.

یکی از نقاط قوت اصلی مطالعه حاضر، تمرکز بر مفهوم فنوتیپ سازی یکپارچه (Integrated Phenotyping) است. در بسیاری از مطالعات قبلی، عوامل مرتبط با ناباروری در PCOS به صورت جداگانه بررسی شده اند؛ برای مثال نقش AMH، BMI، آندروژن ها یا ویژگی های سونوگرافیک. با این حال، در محیط بالینی واقعی، بیماران معمولاً با ترکیبی از این عوامل مواجه هستند.

رویکرد مطالعه حاضر تلاش می کند این واقعیت بالینی را منعکس کند؛ یعنی به جای پرسش «آیا بیمار PCOS دارد؟»، سؤال مهم تر را مطرح کند:

کدام زن مبتلا به PCOS بیشتر در معرض آسیب پذیری باروری قرار دارد و چه ویژگی هایی این خطر را مشخص می کنند؟

این تغییر دیدگاه با مسیر جدید مدیریت PCOS در گایدلاین بین المللی مبتنی بر شواهد سال ۲۰۲۳ هماهنگ است که بر مراقبت جامع، ارزیابی متابولیک، اصلاح سبک زندگی و توجه به اهداف باروری هر فرد تأکید دارد.

از دیدگاه بالینی، نتایج این مطالعه اهمیت ویژه ای برای مراقبت پیش از بارداری دارد. بسیاری از عوامل مشاهده شده در زنان مبتلا به PCOS، به ویژه وضعیت وزن، فعالیت فیزیکی و الگوهای غذایی، قابلیت اصلاح دارند. بنابراین، شناسایی زود هنگام زنان دارای پروفایل خطر بالاتر می تواند فرصت مناسبی برای مداخلات پیشگیرانه، مشاوره باروری و بهینه سازی شرایط پیش از بارداری ایجاد کند.

نقاط قوت مطالعه

مطالعه حاضر دارای چندین نقطه قوت مهم است.

اول، استفاده از داده های بالینی واقعی از زنان مبتلا به PCOS باعث افزایش کاربردپذیری یافته ها در محیط واقعی مراقبت سلامت می شود.

دوم، بررسی همزمان چند حوزه شامل ویژگی های بالینی، متابولیک، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک امکان ارائه تصویری جامع تر از بیماری را فراهم می کند.

سوم، تمرکز بر تفاوت های درون جمعیت PCOS، به جای مقایسه صرف بیماران با افراد سالم، با مفهوم جدید فنوتیپ بندی شخصی سازی شده در PCOS هماهنگ است.

محدودیت های مطالعه

این مطالعه باید با توجه به برخی محدودیت ها تفسیر شود.

نخست، طراحی مقطعی مطالعه امکان تعیین رابطه علت و معلولی قطعی میان عوامل بررسی شده و چالش های باروری را محدود می کند.

دوم، بخشی از اطلاعات آزمایشگاهی مانند AMH برای تمام شرکت کنندگان موجود نبود؛ بنابراین تفسیر این متغیر باید با احتیاط انجام شود.

سوم، برخی اطلاعات مرتبط با سبک زندگی بر اساس گزارش بیماران ثبت شده بود که ممکن است تحت تأثیر خطای یادآوری یا گزارش دهی قرار گیرد.

چهارم، حجم نمونه و انجام مطالعه در یک جمعیت بالینی مشخص، نیاز به مطالعات آینده نگر و چندمرکزی برای تأیید قابلیت تعمیم نتایج را مطرح می کند.

با وجود این محدودیت ها، مطالعه حاضر یک چارچوب ارزشمند برای درک بهتر عوامل مرتبط با آسیب پذیری باروری در زنان مبتلا به PCOS ارائه می دهد.

نتیجه گیری Discussion

در مجموع، یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که چالش های باروری در زنان مبتلا به PCOS یک پدیده چندعاملی است و نمی توان آن را تنها با یک معیار تشخیصی یا یک شاخص آزمایشگاهی توضیح داد.

ترکیب ویژگی های متابولیک، بالینی، سبک زندگی، هورمونی و سونوگرافیک می تواند دیدگاه جامع تری برای شناسایی زنان مبتلا به PCOS که نیازمند مراقبت دقیق تر باروری هستند، فراهم کند.

این مطالعه از تغییر رویکرد در مراقبت از PCOS حمایت می کند؛ تغییری از «تشخیص بیماری» به سمت «شناخت مسیر فردی بیمار و مدیریت خطر»

References

Polycystic Ovary Syndrome: Definition, Epidemiology, Diagnosis

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al Polycystic ovary syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2016;2:16057. doi:10.1038/nrdp.2016.57
2. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ. Polycystic ovary syndrome. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022;10(9):668–680.
3. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023;108(10):2447–2469. doi:10.1210/clinem/dgad463
4. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. Fertility and Sterility. 2023;120(4):767–793. doi:10.1016/j.fertnstert.2023.07.025
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. Human Reproduction. 2004;19(1):41–47.
6. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;98(12):4565–4592.

PCOS and Fertility Outcomes

7. Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of evidence. Human Reproduction Update. 2016;22(6):687–708. doi:10.1093/humupd/dmw025
 8. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Human Reproduction. 2018;33(9):1602–1618.
 9. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. International Journal of Women's Health. 2015.
- ### Metabolic Phenotype, Obesity and Insulin Resistance
10. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14:270–284. doi:10.1038/nrendo.2018.24

11. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):774–800.
12. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2006;65(2):137–145.
13. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. doi:10.1002/14651858.CD007506.pub4
14. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Menstrual Dysfunction and Ovulation
15. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 2007;370(9588):685–697.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:853–861.
- Ultrasound Phenotype
17. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):334–352.
18. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: ultrasound assessment. *Fertility and Sterility*. 2008.
- AMH and Ovarian Biomarkers
19. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update*. 2016.
20. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013.
- Lifestyle, Diet and Exercise
21. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
22. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, et al. Lifestyle management improves quality of life and reproductive outcomes in women with PCOS. *Human Reproduction*.
23. Orio F, Muscogiuri G, Palomba S. Could exercise improve fertility in PCOS? *Endocrine*.
- Personalized Medicine / Phenotyping
24. Dapas M, Dunaif A. The contribution of genetics to PCOS phenotypes and personalized medicine. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*.
25. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*.
- Additional High-Value References
26. Dokras A, Saini S, Gibson-Helm M, et al. Gaps in knowledge and treatment of PCOS. *Fertility and Sterility*.
27. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement. *European Journal of Endocrinology*.
28. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of PCOS. *Fertility and Sterility*. 2012.



29. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of PCOS: the hypothesis of PCOS. Endocrine Reviews.
30. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nature Reviews Endocrinology. 2011.