مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و نهم، شماره شش، شهریور ۱۴۰۰
تاریخ دریافت:۱۳۹۹/۱۲/۱۳
تاریخ پذیرش:۱۴۰۰/۰۳/۱۸

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: علایم بالینی، ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری و راه‌های تشخیص آن

رشید جعفردوست بستانی[۱]، مریم پروینی کهنه شهری[*۱]

مقاله مروری

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک بیماری غدد درون‌ریز پیچیده است که ۱۰-۷ درصد از زنان در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. PCOS به طور کلی با پرمویی، افزایش سطح هورمون‌های آندروژن و تخمدان‌های پلی‌کیستیک مشخص می‌شود. مقاومت به انسولین مشخصه PCOS است که شیوع قابل توجهی دارد. با وجود مطالعات متعدد، علت دقیق PCOS هنوز مشخص نشده است. PCOS یک سندرم چند عاملی با طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های ژنتیکی، غدد درون‌ریز، عوامل مولکولی و محیطی محسوب می‌شود. تغییر در بیان چندین ژن و miRNA در بیماران PCOS، به یک روش مفید و غیرتهاجمی در توصیف PCOS در دهه‌های اخیر تبدیل شده است. از طرف دیگر، تغییر در سطح ترشح هورمون‌های جنسی مانند تستوسترون، پروژسترون و استروژن می‌تواند تأیید معتبری برای PCOS باشد. چندین روش و دارو برای درمان PCOS از جمله استفاده از آنتی آندروژن‌ها، حساس کننده‌های انسولین و جراحی چاقی استفاده می‌شود.

نتیجه‌گیری: در مجموع، PCOS یک ناهنجاری رایج در بین زنان است که نه تنها باروری را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد، بلکه بر جنبه‌های مختلف زندگی، از اضطراب تا دیابت نوع ۲ نیز تأثیر می‌گذارد. زنان، به ویژه در کشورهای جهان سوم باید به سبک زندگی و رژیم غذایی خود که نقش مهمی در پیش‌گیری از PCOS دارد، اهمیت دهند. روش‌های جدید در تشخیص و درمان PCOS منجر به کاهش عوارض جانبی PCOS می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، علایم بالینی، عوامل دخیل در ایجاد بیماری، تشخیص، درمان

ارجاع: جعفردوست‌بستانی رشید، پروینی کهنه شهری مریم. **سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: علایم بالینی، ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری و راه¬های تشخیص آن**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۶): ۳۸۱۰-۳۷۸۵.

۱- گروه زیست شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۴۱۴۸۶۳۵۶، پست الکترونیکی: m.parvini@iaurmia.ac.ir ، صندوق پستی:۸۸۱۸۱۶۵۵۵

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

مقدمه

بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از پیچیده‌ترین و در عین حال شایع‌ترین ناهنجاری‌های اندوکراین در زنانی است که در سن بارداری قرار دارند. در تاریخچه پزشکی، بیماری PCOS برای اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط اشتاین و لونتال شناسایی شده‌است ولی بسیار پیش از آن‌ها در سال ۱۳۲۸ میلادی توسط رابی لوی بن گرشوم فرانسوی علائم این بیماری ذکر شده بود (۱). این بیماری ۶ تا ۱۰ درصد از جمعیت زنان را درگیر می‌نماید. علاوه بر این بیش از ۲۰ درصد زنانی که مشکلات ناباروری دارند با این بیماری درگیر هستند (۲). هم‌چنین افزایش خطر ابتلا به بیماری‌هایی نظیر مقاومت به انسولین (بیش از ۶۰ درصد مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک)، دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی عروقی و تومورهای اندومتریال با ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است (۳). از سوی دیگر تحقیقاتی نشان داده‌اند که بیماری PCOS منجر به ایجاد تنش‌های عصبی و افسردگی در مبتلایان می‌شود (۴). اگرچه دلیل اصلی PCOS همچنان ناشناخته است، اما این بیماری به عنوان یک ناهنجاری چند عاملی ژنتیکی، متابولیکی، اندوکراین و محیطی شناخته می‌شود. این بیماری افراد مبتلا را در معرض افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های روحی- روانی، فشار خون، دیابت و انواع دیگری از عوارض متابولیکی به‌خصوص در دوران پس از یائسگی قرار می‌دهد (۵).

روش بررسی

در مطالعه حاضر، ابتدا کلید واژه‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrome)، روش‌های شناسایی بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Diagnosis Criteria)، علایم بالینی (Clinical Features)، و هورمونی و ژنتیکی (Genetic and Hormonal aspect) بیماری در پایگاه NCBI (https://www.ncbi.nlm.nih.gov) جستجو شدند. سپس مقالات مروری و تحقیقی متناسب با رویکرد تحقیق حاضر بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ که در ارتباط با کلیات بیماری، نحوه نشخیص، تغییرات متابولیکی و مولکولی و هم‌چنین راهکارهای درمانی از بین بیش از ۲۵۰ مقاله انتخاب شدند. در نهایت مجموعه گسترده‌ای از داده‌های مرتبط با علل، مکانیسم و علایم بالینی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گردآوری شده و معتبرترین تحقیقات در مورد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برای تحقیق حاضر مورد استفاده قرار گرفتند.

درصد شیوع

بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک سندرم با معیارهای تشخیصی متفاوتی است که به‌طور کلاسیک دسته‌بندی شده است (۶). درصد شیوع این بیماری به‌طور قابل توجهی در سراسر جهان یکسان است. با توجه به مشخصات و علائم این بیماری، نزدیک به ۱۶ فنوتیپ برای PCOS وجود دارد که ممکن است هر یک از این فنوتیپ‌ها عواقب متابولیکی و بارداری متفاوتی از خود نشان دهند. شیوع PCOS در بین زنان آمریکایی، آسیایی، اروپایی و استرالیایی بر اساس معیار تشخیص سال ۱۹۹۰ انستیتوی ملی سلامت آمریکا (NIH) بین ۵٪ تا ۹٪ است (۷). معیار تشخیصی سال ۲۰۰۳ روتردام (Rotterdam) که جنبه‌های تشخیصی گسترده‌تری را در بر می‌گیرد و به تائید NIH و جامعه جهانی نیز رسیده است، درصد شیوع PCOS را ین ۵/۵٪ تا ۱۹/۹٪ اعلام کرده است. توزیع فنوتیپی PCOS در مطالعات اپیدمیولوژیکی در جمعیت‌های غیرانتخابی برای فنوتیپ‌های A , B روی هم برابر ۴۰٪- ۴۵٪، برای فنوتیپ C تقریبا برابر ۳۵٪ و برای فنوتیپ D تقریباً ۲۰٪ می‌باشد (۷). گستردگی شیوع PCOS ممکن است با عوامل ژنتیکی و محیطی در ارتباط باشد. در کشورهای توسعه نیافته به‌دلیل عدم ایجاد بسترهای درمانی مناسب و پائین بودن نرخ بهداشت و سلامت اجتماعی امکان تغییرات هورمونی و ایجاد بیماری بیش از جوامع پیشرفته می‌باشد (۸،۹).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

عدم حضور علائم	حضور علائم	فنوتیپ
———	هایپرآندروژنیسم و پرموئی/ اختلالات تخمدانی/ تخمدان‌های پلی‌کیستیک	فنوتیپ A
تخمدان‌های پلی‌کیستیک	هایپرآندروژنیسم و پرموئی/ اختلالات تخمدانی	فنوتیپ B
اختلالات تخمدانی	هایپرآندروژنیسم و پرموئی/ تخمدان‌های پلی‌کیستیک	فنوتیپ C
هایپرآندروژنیسم و پرموئی	اختلالات تخمدانی/ تخمدان‌های پلی‌کیستیک	فنوتیپ D

شکل۱: شاخص‌های تشخیصی PCOS و فنوتیپ‌های رایج آن

عوامل خطرزای معمول در PCOS

۱- دیابت نوع۲ و اختلالات تحمل گلوکز

دیس‌گلیسیمی اصطلاحی است که برای نشان دادن ناهنجاری‌های مربوط به میزان گلوکز خون مانند اختلالات تحمل گلوکز (IGT) و دیابت نوع ۲ استفاده می‌شود. سندرم PCOS یکی از عوامل خطرزایی است که در زنان منجر به ایجاد دیس‌گلیسمی می‌شود. شیوع دیس‌گلیسمی در زنان مبتلا به PCOS بین ۵٪ تا ۱۸٪ می‌باشد (۱۰-۱۲). در مطالعات انجام شده بر روی درصد شیوع دیابت نوع ۲ و IGT بین زنان مبتلا به PCOS و سالم نشان داده‌اند که شیوع این بیماری‌ها در زنان مبتلا به PCOS تقریباً ۴ برابر بیش از زنان سالم می‌باشد (۱۳). مطالعه دیگری در آمریکا که توسط سازمان مطالعه سلامت و بهداشت ملی بر روی زنانی که در سن یائسگی قرار داشتند انجام شد، درصد شیوع IGT در زنان مبتلا به PCOS تقریباً ۳/۳ برابر بالاتر از زنان سالم بود. در این مطالعه شاخص ارزیابی PCOS افزایش سطوح تستوسترون و سوابق الیگومنوره در طول سن بارداری جامعه بارداری بود (۱۴). طی مطالعه‌ای بر روی PCOS، شیوع بالایی از نظر دیابت نوع ۲ در زنان جوان مبتلا به PCOS گزارش نشد، اما خطر بالای ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان ۳۸-۵۰ سال مبتلا به PCOS گزارش شده است. هم‌چنین در آنالیزهای دقیق‌تر مشخص شد که زنان مبتلا به PCOS با وزن نرمال ۳ برابر بیشتر از زنان سالم و هم وزن خود در معرض ابتلا به دیابت نوع۲ هستند. به‌علاوه زنانی که از ابتدای بلوغ و به‌طور مستمر درگیر PCOS بودند، بیش از ۷ برابر زنان سالم در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ بودند (۱۵). در مطالعه ای که در ابعاد وسیع بین ۹۱۴۵ زن انجام گرفته است، شیوع دیابت نوع ۲ در زنان مبتلا به PCOS نزدیک به ۹ برابر زنان سالم گزارش شده است. به‌علاوه، در مبتلایان به PCOS خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ مستقل از وزن این افراد است در صورتی‌که خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان سالم با وزن این افراد در ارتباط است (۱۰).

۲- تنش‌های عصبی و افسردگی

زنان مبتلا به PCOS از مشکلات روانی مانند افسردگی و تنش‌های عصبی نیز رنج می‌برند که این عوارض در مقایسه با زنان سالم بیشتر می‌باشند. طی مطالعه‌ای فراتحلیلی که ارتباط بین مشکلات روانی و تغییرات بالینی و بیوشیمیایی تاثیرگذار بر کیفیت زندگی دختران جوان مبتلا به PCOS را از بین مقالات منتشر شده طی سال‌های ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۹ مورد ارزیابی قرار داده است، مشخص شده است که افسردگی و تنش‌های عصبی کیفیت زندگی این افراد را مختل می‌کند (۱۶). هرچند که طی مطالعاتی در لبنان و نیوزلند که بر روی مشکلات روانی مانند افسردگی و پرخاشگری زنان مبتلا به PCOS انجام شده است تفاوت فاحشی میان گروه PCOS و سالم گزارش نشده است (۱۷،۱۸).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

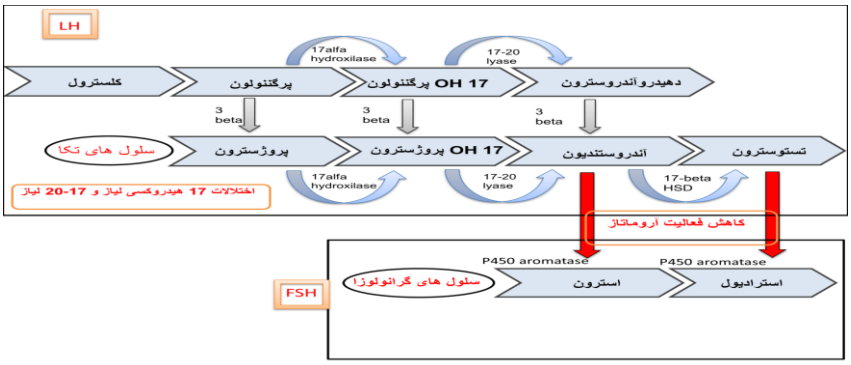
[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

۳- اختلالات چربی خون یا دیس‌لیپیدمیا

دیس‌لیپیدمیا یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های متابولیکی در زنان مبتلا به PCOS می‌باشد. اگرچه بین انواع مختلف دیس‌لیپیدمیا و شدت آن‌ها تفاوت‌هایی وجود دارد (۱۹-۲۱)، اما ویژگی مشترک آن‌ها شامل افزایش تری‌گلیسرید و کاهش HDL سرمی می‌باشد. در یک مطالعه گسترده از داوطلبان، مشخص شد که زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم میزان بالاتری از دیس‌لیپیدمیا را نشان می‌دهند (۲۲). ایجاد دیس‌لیپیدمیا در PCOS می‌تواند به‌خاطر دلایلی از جمله افزایش محصولات لیپوپروتئینی غنی از تری‌گلیسیرید و یا افزایش تجزیه HDL و یا ترکیبی از هردو باشد. این ناهنجاری‌ها اغلب به عنوان نتیجه مقاومت به انسولین و افزایش چربی کبدی در نظر گرفته می‌شوند (۲۳). نتایج یک مطالعه حیوانی نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرچربی در رت‌هایی که تازه به بلوغ رسیده‌اند باعث القای تغییراتی در متابولیک و تخمدان رت‌ها می‌شود که در PCOS نیز قابل مشاهده‌اند (۲۴). یافته‌های اخیر از ارتباط بین دیس‌لیپیدمیا و عدم تخمک‌گذاری خبر داده‌اند، به‌طوری‌که زنان مبتلا به PCOS که دارای اختلالات تخمک‌گذاری نیز هستند دارای سطوح بالاتری از تری‌گلیسیرید و LDL سرمی و مقادیر پائین HDL نسبت به زنان مبتلا به PCOS ولی بدون اختلالات تخمک‌گذاری می‌باشند (۲۵،۲۶).

پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های شناخته شده در PCOS

هایپرآندروژنیسم (Hyperandrogenism) شایع‌ترین تغییر هورمونی در زنان مبتلا به PCOS می‌باشد. به لحاظ بیوشیمیایی، هایپرآندروژنیسم با اندازه‌گیری میزان تستوسترون کل (TT)، تستوسترون آزاد (fT)، گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)، آندرواستندیون (A) و ۱۷- هیدروکسی پروژسترون (17- OHP) موجود در سرم و محاسبه شاخص آندروژن آزاد (محاسبه میزان تستوسترون کل به گلوبولین متصل به هورمون جنسی ضربدر ۱۰۰) به‌دست می‌آید. زنان مبتلا به PCOS معمولاً دارای غلظت بالای سرمی آندروژن‌های ذکر شده نسبت به زنان سالم هستند. هایپرآندروژنیسم منشا چند عاملی دارد و بیشترین سهم از این ناهنجاری تخمدان به غدد آدرنال و سهم کمتری به بافت چربی مربوط است. بیوسنتز آندروژن‌ها به‌واسطه P450c17 انجام می‌پذیرد که فعالیت آنزیم‌های ۱۷ تا ۲۰ لیاز را کاتالیز می‌کند. تغیرات در سطوح رونویسی و پس از رونویسی در P450c17 در شکل‌گیری PCOS دخیل است (۲۷). این تغییرات در زنان باعث افزایش نسبت ۱۷- هیدروکسی پروژسترون به آندرواستندیون (17-OHP/A) می‌شود که نتیجه آن افزایش تولید پروژسترون می‌باشد (۲۸). در زنان مبتلا به PCOS، فعالیت پائین آنزیم آروماتاز نیز مشهود است. آروماتاز آنزیمی مختص سلول‌های گرانولوزا (Granulosa) می‌باشد که مسئول تبدیل آندروژن‌ها به استروژن است. کاهش فعالیت این آنزیم ممکن است سبب افزایش آندروژن‌ها و در نهایت کاهش هورمون استروژن شود (۲۹).



شکل۲: ارتباط بین اختلال در فعالیت ۱۷ تا۲۰ لیاز و ۱۷ هیدروکسی‌لیاز که با کاهش فعالیت آروماتاز و افزایش فولیکول‌های کیستیک در تخمدان همراه است و نهایتاً منجر به ایجاد هایپرآندروژنیسم می‌شود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

۲- مقاومت به انسولین

نوعی از شرایط پاتولوژیکی که در آن یک سلول، بافت یا ارگانیسم نیازمند مقدار بالاتری از انسولین برای فعالیت عادی می‌باشد تحت عنوان مقاومت به انسولین (resistanceInsulin) تعریف می‌شود. مقاومت به انسولین باعث افزایش ترشح انسولین توسط سلول‌های بتای پانکراس شده که منجر به افزایش ترشح انسولین (Hyperinsulinemia) می‌شود. وجود هایپرانسولینیمیا در زنان مبتلا به PCOS برای اولین بار توسط بورگن (Burghen) در سال ۱۹۸۰ گزارش شد (۳۰). زمانیکه پاسخگویی سلول‌های پانکراس کاهش می‌یابد، بیمار دچار عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ می‌شود (۳۱). مقاومت به انسولین می‌تواند سبب ایجاد علائم بالینی PCOS نظیر اختلال در تخمک‌گذاری، هایپرآندروژنیسم و ناهنجاری‌های متابولیکی شود (۳۲). از آنجایی‌که بسیاری از زنان مبتلا به PCOS از خود مقاومت به انسولین نشان می‌دهند بنابراین به نظر می‌رسد که هایپرانسولینیمیا منجر به ایجاد هایپرآندروژنیسم از طریق تحریک مستقیم محصولات آندروژن تخمدان و مهار سنتز کبدی گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)، و در نتیجه افزایش تستوسترون آزاد می‌شود (۳۳). مولکول SHGB گلیکوپروتئینی است که با اتصال به هورمون‌های جنسی میزان در دسترس و آزاد بودن آن‌ها را کنترل می‌کند. این گلیکوپروتئین دسترسی زیستی به آندروژن‌هایی نظیر ۵- هیدروتستوسترون، تستوسترون و ۱۷- استرادیول را تنظیم می‌کند، بنابراین با کاهش میزان بیان این گلیکوپروتئین غلظت آندروژن‌ها در خون افزایش یافته و هایپرآندروژنیسم ایجاد می‌شود (۳۴). در زنان مبتلا به PCOS، کاهش سطوح SHBG در خون با کاهش ۱۰ درصدی حساسیت به انسولین مرتبط است و برخی مطالعات ارتباط معکوس انسولین و SHBG را به اثبات رسانده اند (۳۵،۳۶). نزدیک به ۶۰٪ تا ۷۰٪ زنان مبتلا به PCOS چاق و یا دارای اضافه وزن می‌باشند، که چاقی با مقاومت به انسولین در ارتباط است. هرچند بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که زنان لاغر مبتلا به PCOS نیز مقاومت به انسولین را از خود نشان می‌دهند (۳۱،۳۳). مکانیسمی که منجر به ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود شامل نقص در اتصال انسولین به گیرنده خود یا تغییر در مسیر انتقال پیام انسولین می‌باشد (۳۷). وجود گیرنده‌های انسولین (INSR) و فاکتوررشد انسولینی (IGF-1) در تخمدان نشان می‌دهد که این بافت یکی از بافت‌های هدف فعالیت انسولین می‌باشد. انسولین نه تنها باعث اعمال فعالیت‌های میتوژنیکی و متابولیکی می‌شود، بلکه با افزایش بیان پروتئین تنظیمی حاد استروژنیک (StAR)، برش زنجیره جانبی P450 (P450scc)، دهیدروژناز ۳- β هیدروکسی استروئید (-3β HSD) و سیتوکروم P450cA17 (CYP17) بر روی استروئیدوژنز تخمدان نیز تاثیر می‌گذارد (۳۸). انسولین دارای گیرنده‌هایی بر روی غدد هیپوفیز و هیپوتالاموس است که از طریق آن‌ها آزادسازی هورمون‌های LH و FSH را تحریک می‌کند (۳۹). انسولین با مهار سنتز کبدی SHBG و IGFBP-1 که به IGF-1 متصل می‌شود بر روی هایپرآندروژنیسم اثر می‌گذارد. فاکتور IGF-1 فاکتور رشدی است که دارای فعالیت اندوکرینی می‌باشد. سنتز این فاکتور در کبد انجام می‌شود اما بافت‌های دیگری نظیر تخمدان نیز این فاکتور را سنتز می‌کنند. فاکتور IGF-1 در تخمدان عملکرد اتوکراین/ پاراکراینی دارد. افزایش IGF-1 در سلول‌های تکا (Theca cells) می‌تواند منجر به القای افزایش تولید آندروژن‌ها شود. علاوه بر این، IGF-1 باعث تحریک تولید استروژن از سلول‌های گرانولوزا شده و با فعالیت سینرژیسم با LH و FSH بیان آروماتاز از سلول‌های گرانولوزا را تعدیل می‌کند (۳۱،۳۹). درمان با حساس کننده‌های انسولینی (Insulin-sensitizers) باعث افزایش سطوح IGFBP-1 شده و میزان IGF-1/IGFBP-1 را کاهش می‌دهد و منجر به کاهش IGF-1 آزاد در بافت‌های محیطی می‌شود (۴۰). هایپرانسولینمیا با فعالیت بر روی سلول‌های تکا و گرانولوزای تخمدان باعث تحریک مستقیم استروئیدوژنز در این بافت می‌شود که این امر موجب افزایش تکثیر سول‌های تکا، افزایش ترشح آندروژن‌ها به‌واسطه هورمون LH و افزایش بیان

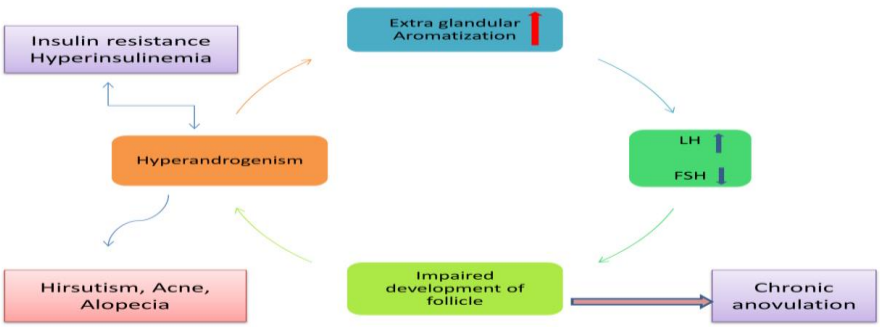
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

سیتوکروم P450 در سطوح گیرنده‌های هورمون LH و IGF-1 می‌شود. از آنجایی که آنزیم‌های دخیل در استروئیدوژنز تخمدان مشابه با آنزیم‌های مرتبط با استروئیدوژنز غدد آدرنال می‌باشند، بنابراین ممکن است انسولین به عنوان عامل محرک اصلی استروئیدوژنز غدد آدرنال عمل کند (۳۱). فعالیت آنزیم P450c17α-hydroxylase توسط القای فسفریلاسیون انسولین تقویت می‌شود (۴۱). بنابراین، ممکن است هایپرانسولینمیا منجر به افزایش پروژسترون (17-OHO)، آندرواستندیون (A) و سنتز تستوسترون در تخمدان شود. درمان با برخی از حساس کننده‌های انسولینی مانند متفورمین باعث بهبود هایپرآندروژنی در زنان مبتلا به PCOS می‌شود (۴۲). نکته قابل توجه در مورد فرزندان متولد شده از مادران مبتلا به PCOS این است که شیوع ناهنجاری‌های متابولیک در آن‌ها تقریباً ۴ برابر فرزندان متولد شده از زنان سالم است (۴۳).

۳- تغییرات در ترشح GnRH و گنادوتروپین‌ها

بین ۵۵٪ تا ۷۵٪ زنان مبتلا به PCOS نسبت بالایی از LH/FSH از خود نشان می‌دهند که احتمالاً به‌خاطر ترشح مقادیر بالای LH می‌باشد. تحریک GnRH منجر به تولید و ترشح مقادیر بالای LH در زنان مبتلا به PCOS می‌شود (۴۴). نقش FSH تحریک رشد فولیکول‌های تخمدان می‌باشد. فولیکول‌های 2-5mm به FSH حساس می‌باشند، در حالیکه فولیکول‌های بزرگتر (6-8mm) دارای فعالیت آروماتاز بوده و ممکن است باعث افزایش استرادیول و Inhibin B و کاهش سطوح FSH در اواخر مرحله فولیکولی شوند. از سوی دیگر، در بیماران مبتلا به PCOS که در آن‌ها غلظت LH و FSH به‌ترتیب بالاتر و پائین‌تر از زنان سالم می‌باشد، ترشح بیش از اندازه LH ممکن است باعث القای زود هنگام لوتئینیزاسیون سلول‌های گرانولوزا شود. هورمون LH می‌تواند فرایندهای میتوزی زودرس را فعال کند که باعث آسیب به کیفیت اووسیت‌ها و ایجاد تعداد غیرنرمال کروموزومی در رویان شود (۴۵). در میان عناصر تاثیرگذار بر سیستم باروری، کیس‌پپتین‌ها (Kisspeptins) اخیراً به‌عنوان تنظیم کنندگان بالادست GnRH شناخته شده‌اند که نقش‌های مهمی در آغاز بلوغ، ترشح گنادوتروپین، تخمک‌گذاری و تنظیم متابولیکی باروری دارند و توسط ژن Kiss1 کد می‌شوند (۴۵-۴۷). بیان عناصر سیستم Kiss1 در بخش‌های مختلف تخمدان انسان گزارش شده است (۲۹). بیان تخمدانی Kiss1 تحت کنترل مثبت گنادوتروپین‌ها می‌باشد (۴۸). از سوی دیگر، واسطه‌های محیطی نیز در کنترل بیان Kiss1 نقش دارند. مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها که باعث اختلالات تخمک‌گذاری می‌شود، باعث سرکوب قابل توجهی از mRNA ژن Kiss1 تخمدانی طی دوره پیش تخمک‌گذاری می‌شود. علاوه بر این، مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها، تاثیر مثبت گنادوتروپین‌ها بر بیان ژن Kiss1 در تخمدان را بلوکه می‌کند (۲۹). از این رو، تغییرات فعالیت منطقه‌ای کیس‌پپتین‌ها احتمالاً در اختلالات تخمک‌گذاری مبتلایان به PCOS دخیل باشد.



شکل۳: مکانیسم ایجاد هایپرآندروژنیسم و عوارض جانبی آن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

عوامل محیطی و ژنتیکی موثر در ایجاد PCOS

۱- عوامل محیطی

شواهد بسیاری گواه بر تاثیر توکسین‌های محیطی بر سلامت و بارداری انسان می‌باشد. توکسین‌های محیطی به‌عنوان آلوده کننده‌های شیمیایی دارای اثرات نامطلوب برروی سلامت ارگانیسم‌ها و محیط زیست تعریف می‌شوند. این آلوده کننده‌ها ممکن است از طریق استنشاق، جذب از طریق پوست و لایه‌های مخاطی و از راه خوراکی وارد بدن انسان شوند. شواهد علمی اثرات قابل توجه و ماندگار توکسین‌های محیطی بر باروری انسان را گزارش کرده‌اند (۴۹،۵۰). مواد شیمیای مختل کننده اندوکراین (Endocrine disrupting chemicals) یا EDCها، مواد خارجی هستند که باعث تغییر در عملکرد سیستم غدد درون‌ریز شده و در نهایت منجر به ایجاد اثرات مخرب در موجودات یا زاده‌های آن‌ها می‌شوند (۵۱). مواد EDC گروهی از مولکول‌های شیمیایی هستند که توانایی بالایی در تداخل با گیرنده‌های هورمونی مانند استروژن، آندروژن‌ها و پروژسترون به‌عنوان آگونیست یا آنتاگونیست دارند و می‌توانند باعث تحریک و راه‌اندازی مسیرهای مولکولی مختلفی شوند. برخی از EDCها می‌توانند بر روی پروتئین‌های دخیل در جابجایی هورمون‌ها مانند SHBG اثر بگذارند و از این رو باعث اختلال در انتقال هورمون‌های درون‌ریز به سلول هدف شوند (۵۲،۵۳). رایج‌ترین EDCها از محصولات صنعتی و کارخانه‌ها و محصولات مصرفی تولید می‌شوند. غذاهای بسته‌بندی شده در پلاستیک‌ها و کنسروها، لوازم آرایشی بهداشتی، پوشاک، اسباب‌بازی‌ها و بسیاری دیگر از محصولات مصرفی روزانه حاوی پلاستیک می‌باشند (BPA, Bisphenol F, Bisphenol S). بنابراین، انسان روزانه به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم با EDCها در ارتباط است. یکی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌است که میزان بیس‌فنول آ (BPA) موجود در مایعات زیستی (مثل مایع فولیکولی) زنان دارای هایپرآندروژنیسم و PCOS بالاتر از زنان سالم است (۵۴). این گزارشات توسط مطالعه دیگری که میزان BPA زنان مبتلا به PCOS را بالاتر از زنان بارور و سالم نشان می‌دهد تائید شده‌اند (۵۵). چندین مطالعه دیگر بالا بودن میزان سطوح انواع مختلفی از EDCها مانند پلی‌کلروبی‌فنیل‌ها (PCB)ها، آفت‌کش‌های ارگانوکلرین و ترکیبات حلقوی هیدروکربنی در زنان مبتلا به PCOS را در مقایسه با نمونه‌های کنترل سالم نشان داده‌اند (۵۶،۵۷). مواد AGE یا همان گلیکوتوکسین‌ها، مولکول‌های محرکی هستند که یا از گلیکاسیون و اکسیداسیون غیرآنزیمی پروتئین‌ها و لیپیدها تولید می‌شوند و یا از منابع اگزوژن و خارجی جذب می‌شوند (۵۸،۵۹). طی مطالعات اخیر، افزایش سطوح سرمی AGEها در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم مشاهده شده است (۶۰،۶۱). هم‌چنین ارتباط مثبت بین غلظت AGEها در سرم زنان مبتلا به PCOS و افزایش سطوح سرمی هورمون‌های انسولین، تستوسترون و آنتی‌مولرین (AMH) نیز گزارش شده است (۶۲).

۲- عوامل ژنتیکی

اگرچه طی سالیان دراز، شواهد بیشماری مبنی بر ارتباط بین PCOS و رابطه خانوادگی زنان مبتلا به این بیماری به‌دست آمده است، با این وجود هنوز تعریف مشخصی از الگوی وراثت این بیماری انجام نشده است. گروهی از محققین بر فرضیه انتقال آتوزومال غالب وابسته به یک نقص ژنتیکی معتقداند، ولی گروه بیشتری از محققین این بیماری را دارای منشا پلی‌ژنیک می‌دانند (۶۳). مطالعاتی که بر روی دوقلوها انجام شده است ارتباط قوی و مستقیمی بین زمینه ژنتیکی و ایجاد PCOS را نشان می‌دهد. به‌طوریکه داشتن مادر و یا خواهر مبتلا به PCOS بین ۳۰٪ تا ۵۰٪ احتمال ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهد (۶۴). ارتباط PCOS در خواهران دوقلوی مونوزیگوت تقریباً به اندازه دو برابر خواهران دوقلوی دی‌زیگوت می‌باشد. این احتمال وجود دارد که یک ژن خاص در یک خانواده اثر غالب داشته و بر روی فنوتیپ سندرم تاثیر گذاشته باشد (۶۳،۶۵). تا کنون بیش از ۱۰۰ ژن مرتبط با PCOS طی مطالعات ژنتیکی شناسایی شده‌اند، ژن‌هایی که به‌عنوان کاندید اصلی ایجاد این بیماری در نظر گرفته می‌شوند ژن‌هایی هستند که برای فرایندهای سنتز، انتقال،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

تنظیم و تاثیر بر روی آندروژن‌ها کد می‌شوند. سایر ژن‌های کاندید شامل ژن‌های کد شونده برای متابولیسم انسولین مثل گیرنده‌های انسولینی، پروتئین‌های پیام رسان مسئول اتصال انسولین به گیرنده انسولینی ، فاکتور رشد انسولینی (IGF) و ژن‌های مسئول ترشح و فعالیت انسولین می‌باشند (۶۳). هم‌چنین شواهد به‌دست آمده در سال‌های اخیر از احتمال وجود ارتباط بین ژن‌های دخیل در فولیکولوژنز و PCOS خبر داده‌اند (۶۶).

ژن‌های دخیل در استروئیدوژنز تخمدان و غدد فوق کیله

اولین مرحله در استروئیدوژنز، تبدیل کلسترول به پروژسترون می‌باشد که توسط آنزیم برش دهنده زنجیره جانبی سیتوکروم P450 صورت می‌گیرد. این آنزیم توسط ژن *CYP11A* که در جایگاه کروموزومی 15q24 قرار دارد کد می‌شود (۶۷). مطالعات انجام شده روی تکرارهای پنتا نوکلئوتیدی (ttttta) از ناحیه ′۵ ترجمه نشده (5′UTR) پروموتر *CYP11A* و غلظت تستوسترون سرمی نشان‌دهنده ارتباط معنی‌داری بین *CYP11A* و سطوح تستوسترون سرمی است (۶۸،۶۹). مرحله دیگر استروئیدوژنز تبدیل ۱۷- هیدروکسی‌پروژسترون به ۱۱- دئوکسی‌کورتیزول می‌باشد این واکنش توسط آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز کاتالیز می‌شود که توسط ژن *CYP21* کد می‌شود. نقص در این آنزیم دلیل بخش عمده‌ای از هایپرپلازی‌های مادرزادی آدرنال می‌باشد و باعث افزایش سطح سرمی ۱۷- هیدروکسی پروژسترون می‌شود. بالا بودن غلظت سرمی ۱۷- هیدروکسی پروژسترون یکی از شاخصه‌های بارز در میان زنان مبتلا به PCOS می‌باشد (۷۰،۷۱). بیمارانی که دارای جهش هتروزیگوت در ژن *CYP21* بودند، علائمی یکسان با بیماران مبتلا به PCOS از خود نشان دادند. بنابراین *CYP21* به‌عنوان ژنی موثر در ایجاد بیماری PCOS مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعاتی که بر روی کودکان با بلوغ زودرس و دختران بالغ دارای هایپرآندروژنیسم انجام گرفته بود نشان داد که این بیماران دارای جهش هتروزیگوت در ژن *CYP21* می‌باشند (۷۲،۷۳).

ژن‌های دخیل در فعالیت‌های هورمون استروئیدی

تمامی آندروژن‌ها، سیگنال‌های خود را از طریق گیرنده‌های آندروژنی (AR) انتقال می‌دهند که متعلق به خانواده‌ای از عوامل رونویسی هسته‌ای می‌باشند. گیرنده آندروژنی توسط ژن *AR* که در جایگاه کروموزومی Xq11-12 قرار دارد کد می‌شود (۷۴). یک پلی‌مورفیسم تکرار متغیر پشت سرهم (VNTR) از تکرارهای نوکلئوتیدی CAG در گیرنده‌های آندروژنی موجود است که تعداد این تکرارها به‌طور معکوس با رونویسی از گیرنده‌های آندروژنی در ارتباط هستند (۷۵). تنوع و اختلاف در این تکرارها با انواع ناهنجاری‌های مرتبط با کاهش یا افزایش فعالیت آندروژن‌ها در ارتباط است (۷۶،۷۷). طی مطالعات انجام شده در بارسلونا بر روی دخترانی با بلوغ زودرس، ارتباط بین تکرارهای توالی کوتاه CAG و هایپرآندروژنیسم مشخص شده است (۷۸). مطالعات دیگری نیز فراوانی بالای آلل‌هایی با تکرارهای بلندتری از CAG را در زنان نابارور مبتلا به PCOS نسبت به زنان سالم نشان داده‌اند (۷۹). با این اوصاف، برخی از مطالعات نشان از عدم ارتباط بین PCOS و تکرارهای متغیر پشت سرهم (VNTR) دارند (۸۰،۸۱). از این رو ژن *AR* نمی‌تواند به‌عنوان ژن معتبری برای تاثیر حتمی بر روی PCOS درنظر گرفته شود.

ژن‌های دخیل در فعالیت و تنظیم گنادوتروپین

ژن کدکننده زیر واحد بتای LH در بیماران مبتلا به PCOS مشاهده شده است که فرم نامتعارفی از LH بوده و دارای دو جهش نقطه‌ای Arg 8⟶ Trp و Thr 15⟶ Ile در ساختمان خود است (۸۲). این جهش‌ها باعث ایجاد تغییر ساختمان واریانت‌های LH (v-LH) شده و باعث افزایش فعالیت In vitro واریانت‌های LH می‌شود و میزان نیمه عمر In vivo آن‌ها را نسبت به فرم غیر جهش یافته LH کاهش می‌دهد (۸۳،۸۴). عواقب v-LH در زنان سالم و مبتلا به PCOS مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که وقوع این جهش‌ها در زیر واحد بتای ژن LH زنان مبتلا به PCOS بیشتر از زنان سالم نیست. از سوی دیگر، آنالیز زیرگروه‌های این مطالعات مشخص کردند که میزان فراوانی v-LH هتروزیگوس

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

در زنان چاق مبتلا به PCOS نسبت به نمونه‌های چاق سالم بیشتر است (۸۲،۸۵). با این حال، مطالعات دیگر شواهدی مبنی بر ارتباط PCOS با جهش در زیر واحد بتای LH نیافته‌اند (۸۶-۸۸). هرچند نقش اصلی v-LH همچنان ناشناخته است، اما چنین به نظر می‌رسد که نمی‌توان از آن به‌عنوان فاکتور مهمی در ناباروری زنان و ایجاد PCOS نام برد. فولیستاتین (FST) گلیکوپروتئینی مونومریک می‌باشد که جزء پروتئین‌های اتصالی به اکتیوین است. اگرچه این پروتئین در بالاترین غلظت خود در بافت‌های تخمدان موجود است، اما نقش آن در ایجاد PCOS مبهم می‌باشد (۸۹،۹۰). اکتیوین، گلیکوپروتئینی دایمریک و متعلق به ابرخانواده TGF-β می‌باشد و باعث القای ترشح FSH، انسولین و بلوغ فولیکولی تخمدان شده و آندروژن‌های تخمدانی که به‌واسطه تحریک LH تولید می‌شوند را مهار می‌کند (۹۱). بیان بیش از اندازه فولیستاتین در موش‌های تراریخته نتیجه سرکوب سطوح FSH سرمی و مهار فولیکولوژنز تخمدانی می‌باشد (۹۲). خنثی سازی بیش از حد اکتیوین به‌واسطه افزایش فولیستاتین باعث کاهش غلظت FSH، مهار بلوغ فولیکولی، افزایش تولید آندروژنی و اختلال در آزادسازی انسولین می‌شود. از آنجایی که تمامی این تغییرات از مشخصه‌های بارز PCOS می‌باشند (۹۳)، بنابراین ژن فولیستاتین می‌تواند کاندیدی برای پاتوژنز PCOS باشد. اما مطالعات دیگر تناقضاتی در ارتباط بین فولیستاتین و PCOS نشان داده‌اند (۸۱،۹۴،۹۵).

ژن‌های دخیل در فعالیت و ترشح انسولین

بیماری PCOS نقص عدم تحمل گلوکز را از خود نشان می‌دهد که نوعی ناهنجاری مربوط به فعالیت و ترشح انسولین می‌باشد. زنان مبتلا به PCOS دارای اختلال در سلول‌های بتای پانکراس و یا اختلال ترشح کبدی انسولین می‌باشند (۹۶). ژن انسولین (*INS*) بین جایگاه‌های ژنی تیروزین هیدروکسیلاز و IGF-2 در جایگاه کروموزومی 11p15.5 قرار دارد و شامل تکرارهای پشت سرهم متغیر (VNTR) در ناحیه ۵′ تنظیمی ژن *INS* می‌باشد که بر روی رونویسی از ژن *INS* اثر می‌گذارد (۹۷). طبق نتایجی که از چند مطالعه به‌دست آمده است، به نظر می‌رسد آللی که حامل طولانی‌ترین تکرار می‌باشد با بیماری PCOS در ارتباط است (۹۸-۱۰۰). در برخی مطالعات دیگر هیچگونه ارتباطی بین INS VNTR و بیماری PCOS دیده نشده است (۱۰۱-۱۰۳). بنابراین، ژن *INS* نمی‌تواند به‌عنوان ژن معتبری برای ایجاد بیماری PCOS در نظر گرفته شود. گیرنده انسولین (Insulin Receptor) یا INSR یک گلیکوپروتئین هتروتترامریک است که از دو زیر واحد آلفا و دو زیر واحد بتا تشکیل شده است و توسط ژن گیرنده انسولین کد می‌شود. این ژن بر روی کروموزوم شماره ۱۹ قرار گرفته است (۱۰۴). ژن *INSR* شامل ۲۱ اگزون می‌باشد که اگزون‌های ۱۷ تا ۲۱ دُمین تیروزین کیناز را کد می‌کنند که برای مسیر سیگنالینگ انسولین ضروری است. وقوع هر پلی‌مورفیسمی در ژن *INSR* می‌تواند منجر به تغییر در عملکرد گیرنده انسولین و در نهایت ایجاد PCOS شود (۱۰۵). هم‌چنین ایجاد جهش در ژن *INSR* می‌تواند باعث ایجاد هایپرآندروژنیسم، هایپرانسولینمیا و مقاومت به انسولین شود (۹۹،۱۰۵). SNP rs2252673 طی چندین مطالعه به‌عنوان عاملی در ارتباط با PCOS شناسایی شده است و ارتباط بین آن‌ها به اثبات رسیده است (۱۰۶،۱۰۷). سوبستراهای گیرنده انسولین (IRSs) نیز می‌توانند به‌عنوان کاندیدهای محتمل برای ایجاد PCOS درنظر گرفته شوند. سوبسترای گیرنده انسولین فسفریله شده می‌تواند باعث فعال شدن INSR برای ارتباط با واسطه‌های پائین دست سیگنالینگ انسولین از جمله PI3K, Fyn و Crk شود. سلول‌های تکای زنان مبتلا به PCOS بیان بالای IRS-1 و IRS-2 از خود نشان می‌دهند (۱۰۸). مطالعاتی که بر روی پلی‌مورفیسم Gly972Arg (rs1801278) در IRS-1 انجام شدند ارتباط معنی‌داری بین این پلی‌مورفیسم و PCOS را نشان داده‌اند (۱۰۹-۱۱۱).

نقش miRNAها در بیماری PCOS

MiRNAها گروهی از RNAهای کوچک غیرکد شونده و تنظیمی هستند که ۱۹ تا ۲۵ نوکلئوتید طول دارند و از تنظیم‌کنندگان بیان ژن در اکثر یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

می‌باشند. تخمین زده می‌شود که در ژنوم انسان حدود ۱۰۰۰ ژن برای کد نمودن miRNAها وجود دارد که در تداخل RNA شرکت می‌کنند. MiRNAها در چندین فعالیت زیستی از جمله تکثیر سلولی، حیات و آپوپتوز سلولی دخیل هستند. به‌علاوه، miRNAها با بسیاری از بیماری‌های انسانی مانند ناهنجاری‌های متابولیکی و انواع سرطان‌ها در ارتباط‌اند (۱۱۲). اخیراً نقش miRNAها در ایجاد بیماری PCOS نیز گزارش شده است (۱۱۳،۱۱۴) ولی با این وجود مطالعاتی که در این زمینه وجود دارد کافی نیست.

MiRNAهای موجود در سرم بیماران مبتلا به PCOS

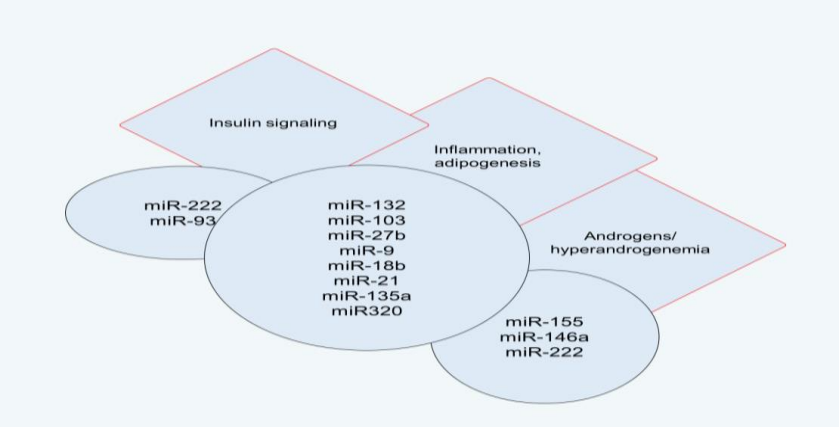
با توجه به یافته‌های جدید در مورد تغییرات بیان miRNAها در بیماری PCOS، می‌توان از این مولکول‌های زیستی به‌عنوان بیومارکرهای زیستی برای تشخیص PCOS استفاده کرد. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۲ بیمار مبتلا به PCOS انجام شد، مشخص گردید که میزان بیان چهار miRNA در زنان مبتلا به PCOS بیشتر از زنان سالم است. این چهار miRNA عبارتند از: miR-21, miR-27b, miR-103, miR-155. هم‌چنین مطالعاتی که بر روی هورمون‌های این زنان انجام شد ارتباط مثبتی بین تستوسترون آزاد و miR-21, miR-27b و miR-155 نشان دادند. آنالیزهای بیوانفورماتیکی که بر روی این چهار miRNA انجام شد مشخص کرد که این چهار miRNA ممکن است در متابولیسم هورمونی دخیل باشند (۱۱۵). مطالعه دیگری نشان داد که miR-93 و miR-223 به‌طور معنی‌داری در سرم بیماران مبتلا به PCOS افزایش بیان از خود نشان می‌دهند. آنالیز ژن هدف نیز از احتمال تنظیم مسیر فعالیت گیرنده تکثیر سلولی پروکسی‌زوم (PPAR) توسط miR-223 گزارش داده است (۱۱۶). پیشتر، نقش مهم PPAR در هایپرآندروژنیسم و مقاومت به انسولین گزارش شده بود. اگرچه مطالعه اخیر ارتباطی بین miR-223 و سطوح تستوسترون و مقاومت به انسولین نشان نداده است (۱۱۷). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که miR-320 در مبتلایان به PCOS نسبت به زنان سالم کاهش چشمگیری دارد (۱۱۸). در مطالعاتی که توسط گروهی از محققان انجام گرفت، ارتباط قابل توجهی بین افزایش بیان miR-222 با افزایش سطح سرمی انسولین و هم‌چنین دیابت نوع ۲ مشخص شد (۱۱۳،۱۱۸). هم‌چنین بین miR-146a و تستوسترون سرمی بیماران مبتلا به PCOS و مقاومت به انسولین در افراد دیابتی ارتباط معنی‌دار معکوسی وجود دارد (۱۱۳،۱۱۹). مطالعه دیگری که در این زمینه انجام شده‌است، افزایش بیان miR-366, miR-4463, let-7i-3p, 5706 و miR-368 و کاهش بیان miR-128, miR-124-3p, miR-29a-3p, و let-7c در زنان مبتلا به PCOS را به اثبات رسانده است (۱۲۰). با توجه به مطالعات ذکر شده و اثبات تغییرات بیان miRNAها در سرم بیماران مبتلا به PCOS، می‌توان از miRNAها به‌عنوان بیومارکرهایی برای شناسایی و تشخیص این بیماری استفاده کرد.

MiRNAهای موجود در مایع فولیکولی

مایع فولیکولی محیطی برای تکوین اووسیت‌ها می‌باشد که از ترکیبات پلاسمای خون و ترشحات سلول‌های تکا و گرانولوزای تخمدان منشاء می‌گیرد و بر روی تکوین اووسیت‌ها اثر می‌گذارد (۱۲۱). مایع فولیکولی منبعی سهل و غیرتهاجمی برای دسترسی به miRNAها می‌باشد. مطالعات اخیر گزارش‌هایی از وجود miRNAها در مایع فولیکولی انسان (۱۱۸،۱۲۲) و اسب ماده (۱۲۳) به ثبت رسانده‌اند. در مایع فولیکولی بیمارانی که به PCOS مبتلا بودند، بیان ۲۳۵ miRNA تائید شده که از میان این miRNAها، برخی دارای بیان متفاوت (افزایش یا کاهش) در مقایسه با نمونه‌های سالم می‌باشند (۱۲۲). از بین miRNAهایی که افزایش بیان بسیار محسوسی در مایع فولیکولی زنان مبتلا به PCOS نسبت به زنان کنترل سالم داشته‌اند می‌توان به موارد مقابل اشاره کرد: miR-193b, miR-191, miR-674-3p, miR-483-5p, miR-146a, miR-222, miR-24, miR-520c-3p, miR-1290. هم‌چنین miR-320 و miR-132 در نمونه‌های مبتلا به PCOS کاهش بیان محسوسی نسبت به نمونه‌های سالم داشته‌اند (۱۱۸).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]



شکل۴: نقش miRNAها در PCOS. برخی miRNAها (هشت miRNAیی که در وسط شکل مشخص شده‌اند) می‌توانند چندین ژن را مورد هدف قرار داده و از طریق مکانیسم‌های مختلفی باعث ایجاد PCOS شوند. هم‌چنین برخی miRNAها نیز به‌طور اختصاصی یک مسیر پیام‌رسانی را هدف قرار می‌دهند.



شکل۵: انواع راه‌های شناسایی PCOS

راه‌های تشخیص PCOS

شاخص‌های بالینی عمومی برای تشخیص PCOS عبارتند از: عدم تخمک‌گذاری در چرخه قاعدگی، وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک و هایپرآندروژنیسم که در ادامه به تشریح هریک از این شاخصه‌ها خواهیم پرداخت.

هایپرآندروژنیسم بالینی

این مشخصه از PCOS معمولاً به آرامی و در طی بلوغ ایجاد می‌شود. مطمئن‌ترین راه بالینی تشخیص هایپرآندروژنیسم، پرموئی (Hirsutism) می‌باشد (۱۲۴). پرموئی با وجود موهای زبر با الگوی مردانه در زنان تعریف می‌شود. این عارضه در زنان پیش از یائسگی ۵٪ تا ۱۰٪ تخمین زده می‌شود (۱۲۵،۱۲۶) که در زنان مبتلا به PCOS شیوع پرموئی به ۷۰٪ تا ۸۰٪ افزایش می‌یابد (۱۲۷). آندروژن‌ها نقش مهمی در تعیین نوع و توزیع مو بر روی بدن دارند. در فولیکول مو، تستوسترون تحت تاثیر آنزیم α۵- ردوکتاز قرار گرفته و به شکل فعال خود یعنی دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌شود. دی‌هیدروتستوسترون باعث ایجاد موهای ضخیم می‌شود. بنابراین زنان مبتلا به PCOS دارای فعالیت بالای آنزیم α۵- ردوکتاز در فولیکول‌های مویی خود می‌باشند (۱۲۸). آکنه (VulgarisAcne) یکی دیگر از علائم هایپرآندروژنیسم می‌باشد. آکنه معمولاً در دوران نوجوانی و به دلیل فعالیت بالای آندروژن‌ها در دوران بلوغ رخ می‌دهد و نشانه فعالیت بیش از اندازه آندروژن‌ها می‌باشد (۱۲۹). درصد شیوع آکنه در مبتلایان به PCOS نامشخص است، اما طی مطالعه‌ای مشخص شده است که ۸۲٪ زنان مبتلا به آکنه به PCOS نیز مبتلا هستند و در مقابل ۱۸٪ از زنان مبتلا به PCOS فاقد آکنه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

می‌باشند. هم‌چنین ۸۰٪ زنان با آکنه شدید، ۵۰٪ با آکنه متوسط و یک سوم با آکنه‌کم دارای افزایش ترشح برخی از آندروژن‌ها در پلاسمای خود می‌باشند (۱۳۰). آلوپسی یا ریزش مو یکی دیگر از علائم هایپرآندروژنیسم می‌باشد. در آلوپسی افزایش منطقه‌ای α۵- ردوکتاز و گیرنده‌های آندروژن با کاهش سیتوکروم P450 همراه است. وظیفه سیتوکروم P450 تبدیل تستوسترون به استروژن می‌باشد که با کاهش این سیتوکروم، میزان تبدیل تستوسترون به استروژن نیز کاهش یافته و در نتیجه میزان تستوسترون سرم افزایش می‌یابد (۱۲۸،۱۳۱). آلوپسی در مبتلایان به PCOS ممکن است با الگوی ریزش موی زنانه یا مردانه ظاهر شود (۱۳۲،۱۳۳).

هایپرآندروژنیسم بیوشیمیایی

بالا بودن آندروژن‌ها در سرم یکی از مهم‌ترین راه‌های تشخیص PCOS می‌باشد. امروزه جامعه علمی بر این اجماع رسیده‌اند که بالا بودن سطوح تستوسترون آزاد موجود در سرم، حساس‌ترین شاخص برای اندازه‌گیری هایپرآندروژنیسم می‌باشد (۶۶،۱۳۴). روش معتبر برای به‌دست آوردن میزان تستوسترون آزاد، محاسبه نسبت SHBG در گردش به میزان کل تستوسترون می‌باشد (۱۳۵).

عدم تخمک‌گذاری مزمن

بیماری PCOS علت اصلی ناباروری به‌علت عدم تخمک‌گذاری مزمن (Chronic anovulation) می‌باشد. عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌تواند به عواقبی چون عدم بارداری و خطرات انکولوژیک منجر شود. در این ناهنجاری، زنان از خود الیگومنوره (کمتر از ۹ قاعدگی در سال) و یا آمنوره (عدم قاعدگی در طول ۳ ماه یا بیشتر) نشان می‌دهند. بیماران چاق مبتلا به PCOS معمولاً با کاهش وزن خود به سیکل قاعدگی مناسب نیز دست پیدا می‌کنند (۱۳۶). از آنجایی‌که در سیکل‌های منظم قاعدگی عدم تخمک‌گذاری مشاهده نمی‌شود، اندازه‌گیری غلظت پروژسترون در مرحله لوتئال چرخه قاعدگی (روز ۲۰ تا ۲۴) ضروری می‌باشد. اگر غلظت پروژسترون در این مرحله کمتر از 5ng/mL باشد احتمال عدم تخمک‌گذاری وجود دارد. بی‌نظمی قاعدگی معمولاً پس از اولین قاعدگی آغاز می‌شود و زمانی‌که بیمار به یائسگی می‌رسد کاهش می‌یابد و با کاهش سطوح آندروژن‌ها با افزایش سن در زنان مبتلا به PCOS ارتباط دارد (۱۳۷).

تخمدان‌های پلی‌کیستیک

با توجه به شاخص ۲۰۰۳ روتردام، شواهد اولتراسونوگرافی از وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک، به‌عنوان روشی برای تشخیص PCOS می‌باشد. البته این شاخص انحصاری نبوده و ممکن است زنان جوان سالم نیز علائمی از تخمدان‌های دارای کیست از خود نشان دهند. حضور ۱۲ فولیکول یا بیشتر (هر فولیکول 2-9mm) در هر تخمدان و یا افزایش حجم تخمدان به بیش از 10mL به‌عنوان شاخصی در تائید تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته می‌شود. البته در ارزیابی PCOS در دخترانی که تازه به بلوغ رسیده‌اند، تنها حجم تخمدان باید به‌عنوان شاخص برای این سندرم مورد استفاده قرار گیرد (۱۳۸). مشخصه دیگری که می‌توان از آن به‌عنوان شاخصی برای تخمدان پلی‌کیستیک نام برد افزایش بافت استروما (بافت محافظ) می‌باشد. این تغییرات مورفولوژیکی در تخمدان در بیش از ۸۰٪ زنان مبتلا به PCOS قابل مشاهده می‌باشد (۱۳۹).

درمان PCOS

۱- درمان با آنتی‌آندروژن‌ها

داروهای آنتی‌آندروژن گروهی از داروها را شامل می‌شوند که با مهار فعالیت آندروژن‌ها در کنترل PCOS کاربرد دارند و به طور گسترده در سرتاسر جهان در دسترس می‌باشند (۱۴۱،۱۴۰)، این گروه از داروها شامل بلوکه کننده گیرنده‌های آندروژنی (برای مثال، spironolactone, flutamide و cyproterone acetate) و مهار کننده‌های α ۵- ردوکتاز (برای مثال، finasteride) می‌باشند (۱۴۰،۱۴۲). درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCP) منجر به تنظیم سیکل قاعدگی و افزایش میزان SHBG می‌شود که نتیجه این امر کاهش میزان تستوسترون آزاد و درمان پرموئی است. داروهای OCP در بیش از ۵۰٪ زنان مبتلا به PCOS در دانمارک مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴۳).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

۲- حساس کننده‌های انسولین

رایج‌ترین شیوه درمان PCOS با هدف‌گیری مقاومت به انسولین، استفاده از حساس‌کننده‌ها به انسولین می‌باشد. معمول‌ترین داروی حساس‌کننده به انسولین متفورمین (Metformin) می‌باشد. متفورمین باعث کاهش وزن و هم‌چنین کاهش غلظت آندروژن‌ها، افزایش تخمک‌گذاری و افزایش حساسیت به انسولین می‌شود (۱۴۴). به‌علاوه، ترکیب متفورمین با OCPها می‌تواند موجب جلوگیری از وخیم شدن ناهنجاری‌های متابولیک در زنان مبتلا به PCOS که فاقد هایپرآندروژنیسم هستند شود (۱۴۵)، البته OCPها برای بهبود علائم PCOS به متفورمین ارجحیت دارند (۱۴۶) زیرا متفورمین تاثیر ناچیزی بر علائم پوستی PCOS دارد (۱۲۴) به‌علاوه، متفورمین بیشتر برای بیمارانی با علائم شدید عدم تحمل گلوکز توصیه می‌شود. برخلاف سایر داروهای تنظیم کننده انسولین که منجر به افت یا افزایش قند خون به عنوان عوارض جانبی دارو می‌شوند، متفورمین سطح گلوکز را تنظیم می‌کند. اثرات متفورمین هم‌چنین شامل بهبود جزئی در پروفایل چربی در بیماران PCOS است (۱۴۷). داروهای خانواده تیازولیدیندیونزها (Thiazolidinediones,TZDs) معمولاً به نام گلیتازون متشکل از روزیگلیتازون، پیوگلیتازون شناخته می‌شوند و باعث کاهش فعالیت آنزیم مسئول تبدیل کورتیزول 11-ß-HSD می‌شود. TZD باعث تحریک گیرنده گامای فعال شده با پروکسیزوم (PPARγ) می‌شود که حساسیت به انسولین را در بافت چربی افزایش می‌دهد. داروهای این خانواده، اثرات مثبتی بر تخمک گذاری و میزان حاملگی دارند. مطالعات مقایسه اثر استفاده هم‌زمان متفورمین و TZDها، هیچ برتری را نسبت به یکدیگر نشان ندادند و هر دو باعث افزایش میزان تخمک‌گذاری، مقاومت انسولین و تنظیم چرخه قاعدگی شدند (۱۴۸). کلومیفن سیترات (Clomiphene Citrate, CC) داروی انتخابی اصلی برای درمان زنان بدون تخمک گذاری است. این دارو سطح FSH را با مهار گیرنده استروژن طی مکانیسم فیدبک منفی افزایش می‌دهد (۱۴۸). تاموکسیفن (Tamoxifen) مشابه کلومیفن عمل می‌کند و برای درمان عدم تخمک گذاری در بیمارانی استفاده می‌شود که به کلومیفن سیترات پاسخ نمی‌دهند. بر خلاف کلومیفن، تاموکسیفن تأثیر مثبتی بر روی آندومتر و مخاط دهانه رحم دارد. با توجه به تأثیر امیدوارکننده تاموکسیفن بر پوشش رحم، مطالعات ترکیبی کلومیفن و تاموکسیفن، افزایش قابل توجهی در میزان بارداری را نشان داد. هیچ تفاوتی در میزان تخمک‌گذاری یا بارداری در استفاده ازکلومیفن یا تاموکسیفن وجود نداشت (۱۴۸). لتروزول (Letrozole) یک مهارکننده آروماتاز خارج از برچسب است که مسیر تبدیل آندروژن به استروژن را مسدود کرده و از طریق تحریک FSH، به فولیکول زایی کمک می‌کند. از آن‌جا که طی استفاده از لتروزول، گیرنده‌های استروژن تحلیل نمی‌روند و اثر ضد استروژنی آن بر آندومتر نیز مشاهده نمی‌شود، لتروزول نسبت به کلومیفن برتری دارد (۱۴۸).

۳-درمان دیس‌لیپیدمیا در بیماران مبتلا به PCOS

دیس‌لیپیدمیا در بیش از ۷۰٪ زنان مبتلا به PCOS شناسایی شده است. دیس‌لیپیدمیا در زنان مبتلا به PCOS سه برابر بیش از زنان سالم بوده (۱۴۳) و تجویز داروهای آنتی لیپیدی نیز در بیماران PCOS نزدیک به ۲ برابر افراد نرمال می‌باشد (۱۴۹). استاتین‌ها (3- hydroxy- 3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) که با نام HMG-CoA شناخته می‌شوند، باعث کاهش کلسترول، تری‌گلیسرید و تستوسترون خون در مبتلایان به PCOS می‌شوند (۱۵۰). استاتین‌ها به‌صورت ترکیبی با متفورمین می‌توانند باعث افزایش بهبود دیس‌لیپیدمیا شوند، اما ترکیب دو دارو باعث کاهش اثر آن‌ها بر روی حساسیت به انسولین در مقایسه با متفورمین می‌شود (۱۵۱). گنادوتروپین‌ها مانند FSH نوترکیب، گنادوتروپین یائسگی انسان (HMG)، خط دوم انتخابی درمانی برای زنان PCOS نابارور از نظر تخمک گذاری است. دوز کم FSH درمانی برای القای تخمک‌گذاری و بهبود میزان بارداری در بیماران PCOS مناسب است. یک مطالعه مداخله‌ای نشان داد که پروتکل HMG با دوز کم نتایج مفیدی در روند درمان این بیماری دارد (۱۴۸).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

نتیجه‌گیری

بیماری PCOS یک ناهنجاری شایع در بین زنان بوده و دلیل اصلی ناباروری می‌باشد. البته عوارض PCOS محدود به سیستم تولید مثل و بارداری نمی‌شود، بلکه ابعاد مختلف زندگی یک زن، اعم از اضافه وزن، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و تنش‌های روحی و عصبی را شامل می‌شود. هرچند عامل اصلی ایجاد این بیماری هنوز به‌صورت کامل و دقیق شناسایی نشده است، اما با توجه به وجوه مشترکی که بین مبتلایان به PCOS دیده می‌شود می‌توان این سندرم را مجموعه‌ای از ناهنجاری‌های بافتی، هورمونی و ژنتیکی دانست که تغییرات بیان ژن‌ها، miRNAها، عوامل وراثتی و محیطی نقش مهمی در شکل‌گیری این سندرم دارند. شناسایی و تشخیص PCOS با توجه به استانداردهای موجود دشوار نیست، اما شناسایی آن در مراحل ابتدایی ایجاد این بیماری می‌تواند تاثیر بسزایی در درمان زود هنگام و افزایش کیفیت فرد بگذارد. اندازه‌گیری سطح آندروژن‌ها و نظارت بر اختلالات متابولیکی در نوجوانی و مراحل ابتدایی بلوغ می‌تواند در شناسایی PCOS بسیار مهم باشد. انجام آزمایشات سونوگرافی هم تائید قابل اطمینانی برای شناسایی PCOS می‌باشد. با اثبات تغییرات بیان ژن‌ها و miRNAهای مخصوصی در مبتلایان به PCOS نسبت به زنان سالم، تشخیص‌های مولکولی نیز بر شناسایی و تشخیص این سندرم افزوده شده اند. امروزه درمان PCOS با استفاده از رژیم‌های غذایی مناسب، بهبود سبک زندگی، کاهش وزن و استفاده از داروهای مناسب انجام می‌گیرد که در موارد بالایی با انجام نکات فوق، عوارض این سندرم از بین می‌رود.

حامی مالی: دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Ben-Shlomo I, Grinbaum E, Levinger U. ***Obesity-Associated Infertility–The Earliest Known Description***. Reproductive Biomedicine Online 2008; 17: 5-6.

2-Barthelmess EK, Naz RK. ***Polycystic Ovary Syndrome: Current Status and Future Perspective***. Frontiers in Bioscience - Elite 2014; 6 E (1): 104-19.

3-Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, et al. ***The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence***. Hormone Research in Paediatrics 2015; 83(6):376-89.

4-Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, et al. ***Clinical, Ultrasound and Biochemical Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Implications for Diagnosis***. Human Reproduction 2011; 26(6): 1469-77.

5-Franks S, Mccarthy MI, Hardy K. ***Development of Polycystic Ovary Syndrome: Involvement of Genetic and Environmental Factors***. International J Andrology 2006; 29(1): 278-85.

6-Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. ***The Androgen Excess and PCOS Society Criteria for the Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report***. Fertility and Sterility 2009; 91(2): 456-88.

7-Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, et al. ***Polycystic Ovary Syndrome***. Nature Reviews Disease Primers 2016; 2: 16057.

8-Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. ***Environmental Determinants of Polycystic Ovary Syndrome.*** Fertil Steril 2016; 106(1): 16-24.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

9-Sirmans SM, Pate KA. ***Epidemiology, Diagnosis, and Management of Polycystic Ovary Syndrome***. Clin Epidemiol 2014; 6: 1-13.

10-Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. ***Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes in Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** J Clin Endocrinol Metab 2013; 99(3): E447-52.

11-Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. ***The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population.*** J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6): 2745-9.

12-March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. ***The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome in a Community Sample Assessed under Contrasting Diagnostic Criteria***. Human Reproduction 2010; 25(2): 544-51.

13-Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. ***Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis***. Human Reproduction Update 2010; 16(4): 347-63.

14-Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N, et al. ***Relative Contributions of Oligomenorrhea and Hyperandrogenemia to the Risk of Metabolic Syndrome in Midlife Women***. J Clinical Endocrinology & Metabolism 2012; 97(6): E868-77.

15-Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. ***Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Long-Term Diabetes and Dyslipidemia***. Obstetrics and Gynecology 2011; 117(1): 6.

16-Bishop SC, Basch S, Futterweit W. ***Polycystic Ovary Syndrome, Depression, and Affective Disorders***. Endocrine Practice 2009; 15(5): 475-82.

17-Ghazeeri G, Fakih A, Abbas HA, Harajly S, Awwad J. ***Anxiety, Cognitive, And Depressive Assessment in Adolescents with Polycystic Ovarian Syndrome: A Pilot Study***. J Pediatric and Adolescent Gynecology 2013; 26(5): 269-73.

18-Milsom SR, Nair SM, Ogilvie CM, Stewart JM, Merry SN. ***Polycystic Ovary Syndrome and Depression in New Zealand Adolescents***. J Pediatric and Adolescent Gynecology 2013; 26(3): 142-7.

19-Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. ***Coronary Heart Disease Risk Factors in Women w0ith Polycystic Ovary Syndrome***. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1995; 15(7): 821-6.

20-Wild RA, Painter PC, Coulson Pb, Carruth Kb, Ranney GB. ***Lipoprotein Lipid Concentrations and Cardiovascular Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. J Clinical Endocrinology & Metabolism 1985; 61(5): 946-51.

21-Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, et al. ***Altered Composition of High Density Lipoproteins in Women with the Polycystic Ovary Syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(10): 3389-94.

22-Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. ***Cardiovascular Disease in a Nationwide Population of Danish Women with***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

Polycystic Ovary Syndrome. Cardiovas Diabetol 2018; 17(1): 37.

23-Chan DC, Watts GF. ***Dyslipidaemia in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Pathogenesis, Priorities, Pharmacotherapies***. Expert Opin on Pharmacother 2011; 12(1): 13-30.

24-Broughton DE, Moley KH. ***Obesity and Female Infertility: Potential Mediators of Obesity's Impact***. Fertil Steril 2017; 107(4): 840-7.

25-Norman RJ. ***Obesity, Polycystic Ovary Syndrome and Anovulation-How are they Interrelated?*** Curr Opin in Obstet Gynecol 2001; 13(3): 323-7.

26-Rizzo M, Berneis K, Hersberger M, Pepe I, Di Fede G, Rini GB, et al. ***Milder Forms of Atherogenic Dyslipidemia in Ovulatory Versus Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome Phenotype***. Human Reprod 2009; 24(9): 2286-92.

27-Diamanti-Kandarakis E. ***Polycystic Ovarian Syndrome: Pathophysiology, Molecular Aspects and Clinical Implications***. Expert Rev Mol Med 2008; 10: e3.

28-Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. ***Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms***. Physiol Rev 2012; 92(3): 1235-316.

29-Gaytan F, Gaytan M, Castellano JM, Romero M, Roa J, Aparicio B, et al. ***Kiss-1 in the Mammalian Ovary: Distribution of Kisspeptin in Human and Marmoset and Alterations in Kiss-1 Mrna Levels in a Rat Model of Ovulatory Dysfunction***. Am J Physiol-Endocrinol Metab 2009; 296(3): E520-31.

30-Burghen Ga, Givens Jr, Kitabchi Ae. ***Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Polycystic Ovarian Disease***. J Clin Endocrinol Metabol 1980; 50(1): 113-6.

31-De Leo V, La Marca A, Petraglia F. ***Insulin-Lowering Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome***. Endocrine Rev 2003; 24(5): 633-67.

32-Schuring AN, Schulte N, Sonntag B, Kiesel L. ***Androgens and Insulin--Two Key Players in Polycystic Ovary Syndrome. Recent Concepts in the Pathophysiology and Genetics of Polycystic Ovary Syndrome***. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2008; 48(1): 9-15.

33-Bremer AA, Miller WL. ***The Serine Phosphorylation Hypothesis of Polycystic Ovary Syndrome: A Unifying Mechanism for Hyperandrogenemia and Insulin Resistance***. Fertil Steril 2008; 89(5): 1039-48.

34-Selby C. ***Sex Hormone Binding Globulin: Origin, Function and Clinical Significance***. Ann Clin Biochem1990; 27(6): 532-41.

35-Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. ***Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Euglycaemic–Hyperinsulinaemic Clamp Studies***. Hum Reprod 2016; 31(11): 2619-31.

36-Wallace IR, Mckinley MC, Bell PM, Hunter SJ. ***Sex Hormone Binding Globulin and Insulin Resistance***. Clinical Endocrinology 2013; 78(3): 321-9.

37-Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. ***Defects in Insulin Signaling Pathways in Ovarian Steroidogenesis and Other Tissues in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)***. J Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2008; 109(3-5): 242-6.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

38-Mukherjee S, Maitra A. ***Molecular & Genetic Factors Contributing to Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome***. Indian J Medical Res 2010; 131(6): 743-60.

39-Qiao J, Feng HL. ***Extra-And Intra-Ovarian Factors in Polycystic Ovary Syndrome: Impact on Oocyte Maturation and Embryo Developmental Competence***. Hum Reprod Update 2011; 17(1): 17-33.

40-De Leo V, La Marca A, Orvieto R, Morgante G. ***Effect of Metformin on Insulin-Like Growth Factor (IGF) I and IGF-Binding Protein I in Polycystic Ovary Syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(4): 1598-600.

41-Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. ***Studies of the Nature of 17-Hydroxyprogesterone Hyperresonsiveness to Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Challenge in Functional Ovarian Hyperandrogenism***. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6): 1686-92.

42-Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. ***American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome-Part 1***. Endocr Pract 2015; 21(11): 1291-300.

43-Tian S, Lin X-H, Xiong Y-M, Liu M-E, Yu T-T, Lv M, et al. ***Prevalence of Prediabetes Risk in Offspring Born to Mothers with Hyperandrogenism.*** Ebiomedicine 2017; 16: 275-83.

44-Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. ***Neuromodulation in Polycystic Ovary Syndrome***. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2001; 28(1): 35-62.

45-Franks S, Stark J, Hardy K. ***Follicle Dynamics and Anovulation in Polycystic Ovary Syndrome***. Hum Reprod Update 2008; 14(4): 367-78.

46-Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA. ***Kisspeptin Signaling in the Brain***. Endocrine Rev 2009; 30(6): 713-43.

47-Navarro VM, Tena-Sempere M. ***Neuroendocrine Control by Kisspeptins: Role in Metabolic Regulation of Fertility***. Nat Rev Endocrinol 2012; 8(1): 40-53.

48-Castellano JM, Gaytan M, Roa J, Vigo E, Navarro VM, Bellido C, et al. ***Expression of Kiss-1 in Rat Ovary: Putative Local Regulator of Ovulation***? Endocrinology 2006; 147(10): 4852-62.

49-Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J-P, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. ***Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement***. Endocr Rev 2009; 30(4): 293-342.

50-Boekelheide K, Blumberg B, Chapin RE, Cote I, Graziano JH, Janesick A, et al. ***Predicting Later-Life Outcomes of Early-Life Exposures***. Environ Health Perspect 2012; 120(10): 1353-61.

51-Koch CA, Diamanti-Kandarakis E. ***Introduction to Endocrine Disrupting Chemicals–Is it Time to Act***? Rev Endocr Metab Disord 2015; 16(4): 269-70.

52-Hong H, Branham WS, Ng HW, Moland CL, Dial SL, Fang H, et al. ***Human Sex Hormone-Binding Globulin Binding Affinities of 125 Structurally Diverse Chemicals and Comparison with their Binding to Androgen Receptor, Estrogen Receptor, And A-Fetoprotein***. Toxicol Sci 2015; 143(2): 333-48.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

53-Saxena AK, Devillers J, Pery ARR, Beaudouin R, Balaramnavar VM, Ahmed S. ***Modelling the Binding Affinity of Steroids to Zebrafish Sex Hormone-Binding Globulin***. SAR QSAR in Environ Res 2014; 25(5): 407-21.

54-Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. ***Positive Relationship Between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, In Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction.*** Endocr J 2004; 51(2): 165-9.

55-Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. ***Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol a in Women with PCOS***. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(3): E480-4.

56-Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjödin A, Calafat AM, Dumesic D, Gonzalez L, et al. ***Exploring the Potential Association between Brominated Diphenyl Ethers, Polychlorinated Biphenyls, Organochlorine Pesticides, Perfluorinated Compounds, Phthalates, And Bisphenol a in Polycystic Ovary Syndrome: A Case–Control Study***. BMC Endocrine Disorders 2014; 14:86.

57-Yang Q, Zhao Y, Qiu X, Zhang C, Li R, Qiao J. ***Association of Serum Levels of Typical Organic Pollutants with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Case–Control Study***. Hum Reprod 2015; 30(8): 1964-73.

58-Monnier VM. ***Nonenzymatic Glycosylation, the Maillard Reaction and the Aging Process***. J Gerontology 1990; 45(4): B105-11.

59-Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. ***Advanced Glycation End-Products: A Review***. Diabetologia. 2001; 44(2): 129-46.

60- Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Kalofoutis A, Creatsas G. ***Increased Levels of Serum Advanced Glycation End-Products in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Clin Endocrinol 2005; 62(1): 37-43.

61-Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Piperi C, Kandaraki E, Piouka A, Papavassiliou AG, et al. ***Increased Serum Advanced Glycation End-Products is a Distinct Finding in Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)***. Clin Endocrinol 2008; 69(4): 634-41.

62-Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Patsouris E, Korkolopoulou P, Panidis D, Pawelczyk L, et al. ***Immunohistochemical Localization of Advanced Glycation End-Products (Ages) and their Receptor (RAGE) in Polycystic and Normal Ovaries***. Histochem Cell Biol 2007; 127(6): 581-9.

63-Franks S, Mccarthy M. ***Genetics of Ovarian Disorders: Polycystic Ovary Syndrome***. Reviews in Endocr Metab Disord 2004; 5(1): 69-76.

64-Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B. ***Influence of a Positive Family History of Both Type 2 Diabetes and PCOS on Metabolic and Endocrine Parameters in a Large Cohort of PCOS Women***. Eur J Endocrinol 2014; 170(5): 727-39.

65-Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. ***Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study***. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(6): 2100-4.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

66-Group REPCW. ***Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)***. Human Reprod 2004; 19(1): 41-7.

67-Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, Mccarthy M. ***Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome: Evidence for a Genetically Determined Disorder of Ovarian Androgen Production***. Human Fertil 2000; 3(2): 77-9.

68-Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. ***Association of the Steroid Synthesis Gene CYP11a with Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenism***. Human Mol Genet 1997; 6(3): 397-402.

69-Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR. ***Microsatellite Polymorphism (Tttta) N At− 528 Base Pairs of Gene CYP11α Influences Hyperandrogenemia in Patients with Polycystic Ovary Syndrome***. Fertil Steril 2000; 73(4): 735-41.

70-Escobar-Morreale H, Pazos F, Potau N, García-Robles R, Sancho JM, Varela C. ***Ovarian Suppression with Triptorelin and Adrenal Stimulation with Adrenocorticotropin in Functional Hyperadrogenism: Role of Adrenal and Ovarian Cytochrome P450c17α***. Fertility and Sterility 1994; 62(3): 521-30.

71-Azziz R, Bradley Jr EL, Potter HD, Boots LR. ***Adrenal Androgen Excess in Women: Lack of a Role for 17-Hydroxylase and 17, 20-Lyase Dysregulation***. J Clinical Endocrinology & Metabolism 1995; 80(2): 400-5.

72-Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. ***Hyperandrogenism and Manifesting Heterozygotes for 21-Hydroxylase Deficiency***. Biochem Mol Med 1997; 62(2): 151-8.

73-Witchel SF, Aston CE. ***The Role of Heterozygosity for CYP21 in the Polycystic Ovary Syndrome.*** J Pediatr Endocrinol & Metab 2000; 13: 1315-7.

74-Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. ***Cloning of Human Androgen Receptor Complementary DNA and Localization to the X Chromosome***. Science 1988; 240(4850): 327-30.

75-Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. ***The Length and Location of CAG Trinucleotide Repeats in the Androgen Receptor N-Terminal Domain Affect Transactivation Function***. Nucleic Acids Res 1994; 22(15): 3181-6.

76-Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Brufsky A, Talcott J, et al. ***The CAG Repeat within the Androgen Receptor Gene and its Relationship to Prostate Cancer***. Proc Nat Acad Sci USA 1997; 94(7): 3320-3.

77-Dowsing AT, Yong EL, Clark M, Mclachlan RI, De Kretser DM, Trounson AO. ***Linkage between Male Infertility and Trinucleotide Repeat Expansion in the Androgen-Receptor Gene***. Lancet 1999; 354(9179): 640-3.

78-Ibáñez L, Ong KK, Mongan N, JäÄSkeläInen J, Marcos MV, Hughes IA, et al. ***Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism in the Development of Ovarian Hyperandrogenism***. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(7): 3333-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

79-Hickey T, Chandy A, Norman RJ. ***The Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Australian Caucasian Women with Infertility Related to Polycystic Ovary Syndrome***. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(1): 161-5.

80-Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. ***Androgen Receptor Gene CAG Trinucleotide Repeats in Anovulatory Infertility and Polycystic Ovaries***. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(9): 3484-8.

81-Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. ***Thirty-Seven Candidate Genes for Polycystic Ovary Syndrome: Strongest Evidence for Linkage is with Follistatin***. Proc Natl Acad Sci 1999; 96(15): 8573-8.

82-Unluturk U, Harmanci A, Kocaefe C, Yildiz BO. ***The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR-Γ***. PPAR Research 2007; 2007: 49109.

83-Haavisto AM, Pettersson K, Bergendahl M, Virkamäki A, Huhtaniemi I. ***Occurrence and Biological Properties of a Common Genetic Variant of Luteinizing Hormone***. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80(4): 1257-63.

84-Okuda K, Yamada T, Imoto H, Komatsubara H, Sugimoto O. ***Antigenic Alteration of an Anomalous Human Luteinizing Hormone Caused by Two Chorionic Gonadotropin-Type Amino-Acid Substitutions***. Biochem Biophys Res Commun 1994; 200(1): 584-90.

85-Rajkhowa M, Taibot JA, Jones PW, Pettersson K, Haavisto AM, Huhtaniemi I, et al. ***Prevalence of an Immunological LH B-Subunit Variant in a UK Population of Healthy Women and Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Clin Endocrinol 1995; 43(3): 297-303.

86-Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH, Ng SC. ***Association of Molecular Variants of Luteinizing Hormone With Menstrual Disorders***. Clin Endocrinol 1999; 51(2): 243-6.

87-Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA, Matzuk MM, Huhtaniemi IT. ***Worldwide Frequency of a Common Genetic Variant of Luteinizing Hormone: An International Collaborative Research***. Fertil Steril 1997; 67(6): 998-1004.

88-Elter K, Erel CT, Cine N, Ozbek U, Hacihanefioglu B, Ertungealp E. ***Role of the Mutations Trp8⇒ Arg and Ile15⇒ Thr of the Human Luteinizing Hormone B-Subunit in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Fertil Steril 1999; 71(3): 425-30.

89-Norman RJ, Milner CR, Groome NP, Robertson DM. ***Circulating Follistatin Concentrations are Higher and Activin Concentrations are Lower in Polycystic Ovarian Syndrome***. Human Reprod 2001; 16(4): 668-72.

90-Eldar-Geva T, Spitz IM, Groome NP, Margalioth EJ, Homburg R. ***Follistatin and Activin a Serum Concentrations in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome***. Human Reprod 2001; 16(12): 2552-6.

91-Knight PG, Glister C. ***Potential Local Regulatory Functions of Inhibins, Activins and Follistatin in the Ovary***. Reproduction 2001; 121(4): 503-12.

92-Guo Q, Kumar TR, Woodruff T, Hadsell LA, Demayo FJ, Matzuk MM. ***Overexpression of Mouse Follistatin***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

Causes Reproductive Defects in Transgenic Mice. Mol Endocrinol 1998; 12(1): 96-106.

93- Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF, Dunaif A. ***Phenotype and Genotype in Polycystic Ovary Syndrome***. Recent Progress in Horm Res 1998; 53: 217-56.

94- Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, et al. ***Allelic Variants of the Follistatin Gene in Polycystic Ovary Syndrome***. J Clin Endocrinol & Metab 2000; 85(12): 4455-61.

95- Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. ***Role of the Follistatin Gene in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Fertil Steril 2001; 75(5): 1020-3.

96- Diamanti-Kandarakis E, Xyrafis X, Boutzios G, Christakou C. ***Pancreatic Beta-Cells Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome***. Panminerva Med 2008; 50(4): 315-25.

97- Junien C, Van Heyningen V. ***Report of the Committee on the Genetic Constitution of Chromosome 11***. Cytogenet Cell Genet. 1990; 55(1-4): 153-69.

98- Ferk P, Perme MP, Geršak K. ***Insulin Gene Polymorphism in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. J International Medical Res 2008; 36(6): 1180-7.

99- Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, Mccarthy MI, Hague S, Batty S, et al. ***Linkage and Association of Insulin Gene VNTR Regulatory Polymorphism with Polycystic Ovary Syndrome***. The Lancet 1997; 349(9057): 986-90.

100- Vanková M, Vrbíková J, Hill M, Cinek O, Bendlová B. ***Association of Insulin Gene VNTR Polymorphism with Polycystic Ovary Syndrome***. Annals of the New York Academy of Sci 2002; 967(1): 558-65.

101- Powell BL, Haddad L, Bennett A, Gharani N, Sovio U, Groves CJ, et al. ***Analysis of Multiple Data Sets Reveals No Association Between the Insulin Gene Variable Number Tandem Repeat Element and Polycystic Ovary Syndrome or Related Traits***. J Clinical Endocrinol Metab 2005; 90(5): 2988-93.

102- Skrgatic L, Pavicic Baldani D, Gersak K, Ziva Cerne J, Ferk P, Coric M. ***Genetic Polymorphisms of INS, INSR and IRS-1 Genes are Not Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Croatian Women***. Coll Antropol 2013; 37(1): 141-6.

103- Xu Y, Wei Z, Zhang Z, Xing Q, Hu P, Zhang X, et al. ***No Association of the Insulin Gene VNTR Polymorphism with Polycystic Ovary Syndrome in a Han Chinese Population***. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7(1): 1-5.

104- Goldfine ID. ***The Insulin Receptor: Molecular Biology and Transmembrane Signaling***. Endocr Reviews 1987; 8(3): 235-55.

105- Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, et al. ***AC/T Single Nucleotide Polymorphism at the Tyrosine Kinase Domain of the Insulin Receptor Gene is Associated with Polycystic Ovary Syndrome***. Fertil Steril 2002; 78(6): 1240-3.

106- Goodarzi MO, Louwers YV, Taylor KD, Jones MR, Cui J, Kwon S, et al. ***Replication of Association of a Novel Insulin Receptor Gene Polymorphism with Polycystic Ovary Syndrome.*** Fertil Steril 2011; 95(5): 1736-41.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

107- Du J, Wang J, Sun X, Xu X, Zhang F, Wang B, et al. ***Family-Based Analysis of INSR Polymorphisms in Chinese PCOS***. Reprod Biomed Online 2014; 29(2): 239-44.

108- Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA. ***Selective Alterations in Insulin Receptor Substrates-1,-2 and -4 in Theca but Not Granulosa Cells from Polycystic Ovaries***. Mol Human Reprod 2004; 10(7): 473-9.

109- Christopoulos P, Mastorakos G, Gazouli M, Deligeoroglou E, Katsikis I, Diamanti-Kandarakis E, et al. ***Study of Association of IRS-1 and IRS-2 Genes Polymorphisms with Clinical and Metabolic Features in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Is There an Impact***? Gynecol Endocrinol 2010; 26(9): 698-703.

110- Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, et al. ***Polycystic Ovary Syndrome is Associated with Genetic Polymorphism in the Insulin Signaling Gene IRS-1 But Not ENPP1 in a Japanese Population***. Life Sci 2007; 81(10): 850-4.

111- Dilek S, Ertunc D, Tok EC, Erdal EM, Aktas A. ***Association of Gly972Arg Variant of Insulin Receptor Substrate-1 with Metabolic Features in Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Fertil Steril 2005; 84(2): 407-12.

112- Ullah S, John P, Bhatti A. ***Micrornas with a Role in Gene Regulation and in Human Diseases***. Mol Biol Rep 2014; 41(1): 225-32.

113- Long W, Zhao C, Ji C, Ding H, Cui Y, Guo X, et al. ***Characterization of Serum Micrornas Profile of PCOS and Identification of Novel Non-Invasive Biomarkers***. Cell Physiol Biochem 2014; 33(5): 1304-15.

114- Xu B, Zhang YW, Tong XH, Liu YS. ***Characterization of Microrna Profile in Human Cumulus Granulosa Cells: Identification of Micrornas that Regulate Notch Signaling and are Associated with PCOS***. Mol Cell Endocrinol 2015; 404: 26-36.

115- Murri M, Insenser M, Fernández-Durán E, San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. ***Effects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Sex Hormones, And Obesity on Circulating Mirna-21, Mirna-27b, Mirna-103, And Mirna-155 Expression***. J Clin Endocrinol Metabol 2013; 98(11): E1835-44.

116- Froment P, Gizard F, Defever D, Staels B, Dupont J, Monget P. ***Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in Reproductive Tissues: From Gametogenesis to Parturition***. J Endocrinol 2006; 189(2): 199-209.

117- Sathyapalan T, David R, Gooderham NJ, Atkin SL. ***Increased Expression of Circulating Mirna-93 in Women with Polycystic Ovary Syndrome May Represent a Novel, Non-Invasive Biomarker for Diagnosis***. Sci Rep 2015; 5: 16890.

118- Sang Q, Yao Z, Wang H, Feng R, Wang H, Zhao X, et al. ***Identification of Micrornas in Human Follicular Fluid: Characterization of Micrornas that Govern Steroidogenesis in Vitro and are Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Vivo***. J Clin Endocrinol Metabol 2013; 98(7): 3068-79.

119- Balasubramanyam M, Aravind S, Gokulakrishnan K, Prabu P, Sathishkumar C, Ranjani H, et al. ***Impaired Mir-146a Expression Links Subclinical***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

Inflammation and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. Mol Cell Biochem 2011; 351(1): 197-205.

120- Ding CF, Chen WQ, Zhu YT, Bo YL, Hu HM, Zheng RH. ***Circulating Micrornas in Patients with Polycystic Ovary Syndrome***. Hum Fertil 2015; 18(1): 22-9.

121- Fortune JE. ***Ovarian Follicular Growth and Development in Mammals***. Biol Reprod 1994; 50(2): 225-32.

122- Roth LW, Mccallie B, Alvero R, Schoolcraft WB, Minjarez D, Katz-Jaffe MG. ***Altered Microrna and Gene Expression in the Follicular Fluid of Women with Polycystic Ovary Syndrome***. J Assisted Reprod Genet 2014; 31(3): 355-62.

123- Da Silveira JC, Veeramachaneni DNR, Winger QA, Carnevale EM, Bouma GJ. ***Cell-Secreted Vesicles in Equine Ovarian Follicular Fluid Contain Mirnas and Proteins: A Possible New form of Cell Communication within the Ovarian Follicle***. Biol Reprod 2012; 86(3): 71.

124- Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. ***Epidemiology, Diagnosis and Management of Hirsutism: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society***. Human Reprod Update 2012; 18(2): 146-70.

125- Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. ***Idiopathic Hirsutism***. Endocr Rev 2000; 21(4): 347-62.

126- Rittmaster RS. ***Hirsutism***. The Lancet 1997; 349(9046): 191-5.

127- Azziz R. ***The Evaluation and Management of Hirsutism***. Obst Gynecol 2003; 101(5): 995-1007.

128- Archer JS, Chang RJ. ***Hirsutism and Acne in Polycystic Ovary Syndrome***. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004; 18(5):737-54.

129- Homburg R, Lambalk CB. ***Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence—A Therapeutic Conundrum***. Hum Reprod 2004; 19(5): 1039-42.

130- Bunker Cb, Newton Ja, Kilborn J, Patel A, Conway Gs, Jacobs Hs, et al. ***Most Women with Acne Have Polycystic Ovaries***. Br J Dermatol 1989; 121(6): 675-80.

131- Yildiz BO. ***Diagnosis of Hyperandrogenism: Clinical Criteria***. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(2): 167-76.

132- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. ***Relative Prevalence of Different Androgen Excess Disorders in 950 Women Referred Because of Clinical Hyperandrogenism***. J Clin Endocrinol Metabol 2006; 91(1): 2-6.

133- Olsen EA. ***Female Pattern Hair Loss***. J Am Acad Dermatol 2001; 45(3): S70-80.

134- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. ***Utility, Limitations, And Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement***. J Clin Endocrinol Metabol 2007; 92(2): 405-13.

135- Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. ***A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum***. J Clin Endocrinol Metabol 1999; 84(10): 3666-72.

136- Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. ***Weight Loss Results in Significant Improvement in Pregnancy and Ovulation***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

Rates in Anovulatory Obese Women. Hum Reprod 1995; 10(10): 2705-12.

137- Elting MW, Korsen TJM, Rekers-Mombarg LTM, Schoemaker J. ***Women with Polycystic Ovary Syndrome Gain Regular Menstrual Cycles when Ageing***. Hum Reprod 2000; 15(1): 24-8.

138- Balen AH, Laven JSE, Tan S, Dewailly D. ***Ultrasound Assessment of the Polycystic Ovary: International Consensus Definitions***. Hum Reprod Update 2003; 9(6): 505-14.

139- Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D. ***Polycystic Ovarian Disease: Contribution of Vaginal Endosonography and Reassessment of Ultrasonic Diagnosis***. Fertil Sterility 1991; 55(6): 1062-8.

140- Hashim HA, Al-Inany H, De Vos M, Tournaye H. ***Three Decades after Gjönnaess's Laparoscopic Ovarian Drilling for Treatment of PCOS; What Do We Know? An Evidence-Based Approach***. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(2): 409-22.

141- Townsend KA, Marlowe KF. ***Relative Safety and Efficacy of Finasteride for Treatment of Hirsutism***. Ann Pharmacother 2004; 38(6): 1070-3.

142- Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. ***Comparison of Spironolactone, Flutamide, And Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial***. J Clin Endocrinol Metabol 2000; 85(1): 89-94.

143- Glintborg D, Hass Rubin K, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. ***Morbidity and Medicine Prescriptions in a Nationwide Danish Population of Patients Diagnosed with Polycystic Ovary Syndrome***. Eur J Endocrinol 2015; 172(5): 627-38.

144- Naderpoor N, Shorakae S, De Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. ***Metformin and Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis***. Hum Reprod Update 2015; 21(5): 560-74.

145- Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. ***Body Composition is Improved During 12 Months' Treatment with Metformin Alone or Combined with Oral Contraceptives Compared with Treatment with Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome***. J Clin Endocrinology Metabol 2014; 99(7): 2584-91.

146- Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. ***Combined Oral Contraceptives Plus Spironolactone Compared With Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Year Randomized Clinical Trial***. Eur J Endocrinol 2017; 177(5): 399-408.

147- Shroff R, Syrop CH, Davis W, Van Voorhis BJ, Dokras A. ***Risk of Metabolic Complications in the New PCOS Phenotypes Based on the Rotterdam Criteria***. Fertil Steril 2007; 88(5): 1389-95.

148- Bulsara JP, Patel P, Soni A, Acharya S. ***A Review on Brief Insight into Polycystic Ovarian Syndrome.*** Endocrine and Metabolic Sci 2021; 3: 100085.

149- Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. ***The Impact of Obesity on the Incidence of Type 2 Diabetes among Women with Polycystic Ovary Syndrome***. Diabetes Care 2019; 42(4): 560-7.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

150- 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***. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2012; 120(6): 367-75.

151- Sun J, Yuan Y, Cai R, Sun H, Zhou Y, Wang P, et al. ***An Investigation into the Therapeutic Effects of Statins with Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials***. BMJ Open 2015; 5(3): e007280.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 29| NO 6 | Sep 2021

Received: 3 Mar 2021
Accepted: 8 Jun 2021

Polycystic Ovarian Syndrome: Clinical Features, Genetics of Disease, and Diagnosis Criteria

Rashid Jafardoust Bostani[1], Maryam Parvini Kohneshahri[*1]

Review Article

Introduction: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine condition affecting 7-10% of women in reproductive age. PCOS is generally characterized by hirsutism, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. Insulin resistance is the hallmark of PCOS with a considerable prevalence. Despite numerous studies, the etiology of PCOS haas not been cleared yet; PCOS is considered a multifactorial syndrome with a wide range of genetic, endocrine, molecular, and environmental abnormalities. Altered expression of several genes and miRNAs in PCOS patients has become a useful and non-invasive method in the characterization of PCOS in the last decades. On the other hand, altered secretion of sexual hormones like testosterone, progesterone, and estrogen can be a valid confirmation of PCOS. Several methods and drugs are used to treat PCOS like anti-androgens, insulin sensitizers, and bariatric surgery.

Conclusion: Taken together, PCOS is a common abnormality among women and not only does affect fertility, but also influences different aspects of their life from anxiety to type two diabetes. Women, especially in third world countries should care about their lifestyle and diet, which has a vital role in the prevention of PCOS. New methods in the diagnosis of PCOS lead to declining the side effects of PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, clinical symptoms, factors involved in disease development, diagnosis, treatment.

Citation: Jafardoust Bostani R, Parvini kohneshahri M. **Polycystic Ovarian Syndrome: Clinical Features, Genetics of Disease, and Diagnosis Criteria.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(6): 3785-3810.

[1]Department of Biology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09141486356**, email:** m.parvini@iaurmia.ac.ir.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.18502/ssu.v29i6.6990]