

The background of the image is a close-up photograph of autumn leaves. The leaves are in various stages of decay, showing colors from bright red to pale yellow. Numerous clear water droplets are scattered across the surfaces of the leaves, reflecting light. The overall texture is organic and detailed.

**هیرسوتیسم و سندرم
تخم‌دان پلی
کیستیک**

هیپرآندروژنی

- هیپرآندروژنی عموماً به شکل هیرسوتیسم ظاهر میشود و در اثر افزایش آندروژنها از تفمدان و آدرنال یا افزایش بروز آثار آندروژنی در سطح پیلوسباسه به شکل سرشتی ایجاد میشود
- در این وضعیت ویریلیزاسیون نادر است و به علت افزایش قابل توجه در سطوح آندروژن ایجاد میشوند
- معمولاً منشأ این افزایش آندروژن نئوپلاسم تفمدان یا آدرنال است که می تواند فوش فییم و یا برفییم باشد



هیرسو تیسم

هیرسو تیسم

شایع ترین تظاهر افزایش آندروژن در زنان، هیرسو تیسم است. که به صورت رویش موهای ترمینال (خشن، سفت، طویل، پیگمانته) با الگوی توزیع مردانه مشخص می شود. این قسمت ها شامل سبیل، ریش، خط ریش، قفسه سینه، بین دو پستان، قسمت داخلی ران و خط وسط تحتانی در پشت است. پاسخ موها به آندروژن متفاوت است. موهای لانگو، مژه و ابرو حساسیتی به آندروژن ندارند. موهای اندام ها و بخش هایی از تنه، حساسیت کمی به آندروژن ها دارند اما موهای زیر بغل و پوبیس شدیداً به آندروژن ها حساسند. موی سر به درجات متفاوتی توسط آندروژن های گنادی مهار می شود. این تفاوت به سن و تأثیر ژنتیک بستگی دارد.



هیرسو تیسم

هیرسو تیسم، نتیجه تولید آندروژن و حساسیت پوست به آندروژن می باشد. فعالیت موضعی آنزیم ۵ آلفا-ردوکتاز که تستوسترون را به فرم فعال آن یعنی دی هیدروتستوسترون تبدیل می کند سبب افزایش حساسیت پوست به آندروژن می شود. هیرسو تیسم یک واژه نسبی بوده و بسته به واکنش بالینی، اجتماعی و فرهنگی متفاوت است. موی وابسته به آندروژن به استثنای نواحی زیر بغل و پوییس در پنج درصد از زنان سفیدپوست غیریائسه دیده می شود.



مو از سه فعالیت دوره‌ای شامل آنارژن (رشد)، کاتارژن (پسرفت) و تلوزن (استراحت) برخوردار است. مدت زمان مراحل رشد و استراحت به چهار عامل ناحیهٔ رویش مو، عوامل ژنتیکی، سن و آثار هورمونی بستگی دارد. این سه فعالیت به طور همزمان در همه موها اتفاق نمی‌افتد و اگر بنا به دلایلی (مثل زایمان یا بیماری شدید) ورود همزمان موها به مرحله تلوزن اتفاق بیفتد، ریزش شدید مو در مراحل بعدی روی می‌دهد که به این حالت telogen effluvium گفته می‌شود.



- تلوژن اخلوویوم معمولا با خاز تلوژن (استراحت) همراه است و به طور معمول ۵ تا ۱۰ درصد از موی یک فرد در این مرحله ریزش پیدا می کند.
- در تلوژن اخلوویوم خاز آناژن کاهش پیدا می کند و این بدان معناست که موها کمتر به دو مرحله ی بعدی وارد می شوند.
- با این شرایط حدود ۳۰ درصد از فولیکول های مو به مرحله ی تلوژن حرکت می کنند و این بدان معناست که مو ریزش پیدا می کند
- علامت اصلی تلوژن اخلوویوم مقدار مویی است که یک فرد از دست می دهد، وقتی آنها را شانه می زنند یا می شوید و یا وقتی که از خواب بیدار می شود و موهای زیادی را روی بالش خود مشاهد می کند



عوامل اختلال در چرخه مو

- ۱- استرس شدید و طولانی مدت. استرس می تواند عامل بروز تلوژن افلوویوم باشد و عموماً ریزش مو سه ماه بعد از رویداد استرس زا اتفاق می افتد.
- ۲- رژیم غذایی نامناسب. مو برای رشد احتیاج به مواد مغذی همچون پروتئین، آهن، ویتامین B و روی دارد. کمبود این مواد می تواند بر رشد مو تاثیر منفی گذاشته و موجب ریزش مو گردد.
- ۳- کاهش وزن ناگهانی. از دست دادن وزن و محدودیت کالری مزمن مانند آنورکسیا عصبی می تواند موجب ریزش مو گردد.
- ۴- بارداری و زایمان. در طول بارداری مو ها در مرحله رشد طولانی تری قرار دارند. تغییرات هورمونی که طی ۳ تا ۶ ماه بعد از تولد نوزاد رخ می دهد می تواند موجب تلوژن افلوویوم و ریزش مو شود. این اختلال تلوژن افلوویوم پس از زایمان نامیده می شود.



عوامل اختلال در چرخه سو

- ۵- **یائسگی**. تغییرات هورمونی که در طول یائسگی اتفاق می‌افتد می‌تواند موجب بروز تلوزن اخلوویوم گردد.
- ۶- **مصرف داروهای خاص**. مصرف برخی داروهای پزشکی خاص یا داروهای تفریحی و مخدر از عوامل بروز تلوزن اخلوویوم به حساب می‌آید.
- ۷- **شرایط بهداشتی**. بیماری‌های خود ایمنی، عواملی که بر عملکرد غده تیروئید اثر می‌گذارند و آلپسی آره آتا می‌توانند از عوامل ایجاد تلوزن اخلوویوم باشد.
- ۸- **انجام اعمال جراحی**. انجام اعمال جراحی بسته به نوع روش، طول مدت اقامت در بیمارستان، داروهای مصرفی و وضعیت کلی تغذیه، تماس با مواد شیمیایی سمی فلزی نیز می‌تواند موجب ریزش مو گردد.



هیپر تریکوز و ویریلیزاسیون

هیپر تریکوز^۱ و ویریلیزاسیون^۲

رشد موهای ترمینال در نواحی غیرجنسی (نظیر تنه و اندام ها) را که مستقل از آندروژن ها صورت می گیرد، هیپر تریکوز می گویند. دلایل هیپر تریکوز متفاوت بوده و شامل اختلال مادرزادی اتوزوم غالب، اختلالات متابولیک (هیپر تیروئیدی، پورفیری جلدی تأخیری، بی اشتهایی عصبی) و یا داروها (استازولامید، کورتیکواستروئیدها، دیازوکساید، اینترفرون، مینوکسیدیل، استرپتومایسین، سیکلوسپورین، فنی توئین، متیل دوپا، فنوتیازین ها، پنی سیلامین، رزپین، والپروئیک اسید و DHEA) می باشند.



هیپر تریکوز و ویریلیزاسیون

ویریلیزاسیون، تغییر شکل مردانه (خشونت صدا، افزایش توده عضلانی و بزرگی کلیتوریس) و از بین رفتن شکل طبیعی زنانه بدن (کاهش اندازه پستان‌ها و کاهش چربی زنانه)، کلیتورومگالی (اندازه طبیعی کلیتوریس با انحراف معیار معادل $1\text{mm} + 3/4$ در عرض و $5/1 + 1/4\text{mm}$ در طول می‌باشد) است. ظهور ویریلیزاسیون نشان دهنده اختلالات شدیدتری نسبت به هیرسوتیسم است. ظهور ویریلیزاسیون با سرعت زیاد نشان دهنده هیپرآندروژنی شدید است و احتمال نئوپلاسم تخمدانی، آدرنال و یا سندرم کوشینگ مطرح می‌شود.



هیرسو تیسم

هیرسو تیسم ایدیوپاتیک، هیرسو تیسمی است که همراه با سیکل‌های منظم قاعدگی و مقدار آندروژن اغلب طبیعی است. احتمالاً علت آن افزایش حساسیت ژنتیکی پیلوسباسه به آندروژن می‌باشد. ویریلیزاسیون تقریباً همیشه با عدم تخمک گذاری همراه است. درجه‌بندی هیرسو تیسم به دو روش ذهنی و عینی صورت می‌گیرد. اصولاً هیرسو تیسم، به شکل ذهنی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.



هیرسو تیسم

در روش ذهنی، هیرسو تیسم به سه درجه خفیف، متوسط و یا شدید طبقه بندی می شود. در روش عینی، از نوعی مقیاس درجه بندی (سیستم Ferriman-Gally) موهای حساس به آندروژن در نه ناحیه بدن استفاده می شود. به هر ناحیه، از صفر تا چهار نمره داده می شود و نمره بالاتر از هشت، هیرسو تیسم در نظر گرفته می شود. (محدودیت های این روش این است که خط ریش، باسن و پرینه را شامل نمی شود).

پرسش از سابقه خانوادگی به کشف هیرسو تیسم ایدیوپاتیک، PCOS، CAH، هیپرپلازی آدرنال با تظاهر بزرگسالی (AOAH)، دیابت شیرین و بیماری قلبی کمک می کند. سابقه مصرف دارو باید بررسی شود. استروئیدهای آنابولیک و مشتقات تستوسترون گاهی سبب ویریلیزاسیون می شوند. چاقی، هیپرتانسیون، گالاکتوره، طاسی با الگوی مردانه، آکنه و هیپرپیگمانتاسیون باید در معاینه فیزیکی بررسی شوند. در حضور ویریلیزاسون احتمال نئوپلاسم تخمدان و سندرم کوشینگ باید مد نظر باشد.



علامت اولیه و اصلی سندرم کوشینگ، هیرسوتیسم است.

نشانه‌های بالینی سندرم کوشینگ شامل صورت شبیه ماه،
پلتوره صورت، استریاهای ارغوانی، بالشتک‌های چربی پشت
گردن و فوق ترقوه و ضعف عضلات پروگزیمال است.



نقش اندروژنها

نقش اندروژن‌ها

اندروژن‌ها و پیش سازهای آن‌ها توسط غدد آدرنال و تخمدان، به ترتیب در پاسخ به ACTH و LH تولید می‌شوند. مراحل بیوسنتز با تبدیل کلسترول به پرگنولون شروع می‌شود. سپس پروگنولون تحت واکنش دو مرحله‌ای در مسیر Δ -5 استروئید به 17-کتو استروئید DHEA تبدیل می‌شود. به موازات این واکنش، در مسیر Δ -4 استروئید، پروژسترون به آندروستن دیون تبدیل می‌شود. 3-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، آنزیمی است که متابولیسم Δ -5 را به Δ -4 انجام می‌دهد.



۱۷-کتواستروئید آدرنال

۱۷-کتواستروئید آدرنال

ترشح ۱۷-کتواستروئیدهای آدرنال سبب شروع آدرنارک می‌شود (افزایش آن قبل از بلوغ صورت می‌گیرد و با به کار افتادن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان ارتباط ندارد). در همین زمان قشر آدرنال در پاسخ به ACTH، استروئیدهایی مانند ۱۷-هیدروکسی پرگنولون و دی هیدرواپی آندروسترون (DHEA) و نوع سولفات آن را (DHEAS) تولید می‌کند. اساس این عمل، افزایش Zona reticularis، بالا رفتن فعالیت آنزیم‌های ۱۷-هیدروکسیلاز و ۱۷، ۲۰ لیاز است. افزایش آندروژن‌های آدرنال همزمان با آدرناک سبب افزایش موهای پوبیس و زیر بغل و تولید عرق می‌گردد و به افزایش ترشح آندروژن‌های تخمدان در بلوغ ارتباطی ندارد.



مقادیر طبیعی آندروژن‌های سرم به شرح زیر است:

تستوسترون (توتال) 20-80 ng/dl

تستوسترون آزاد 0/6-6/8 pg/ml

(محاسبه نشده)

درصد تستوسترون آزاد 0/4-2/4

تستوسترون bioavailable 1/6-19/1ng/dl

SHBG 18-114nmol/L

آلبومین 3300-4800mg/dl

اندرستون دیون 20-250ng/dl

DHEAS 100-350ng/dl

۱۷- هیدروکسی پروژسترون 30-200 ng/dl

(فاز فولیکولار)



تستوسترون

تستوسترون

در زنان، نیمی از تستوسترون از تبدیل محیطی آندروستن دیون و نیم دیگر از ترشح مستقیم از تخمدان و آدرنال تولید می شود. تخمدان و آدرنال به نسبت مساوی تستوسترون ترشح می کنند.

آدرنال، آندروستن دیون ترشح می کند و از همین طریق نقش خود را اعمال می کند. حدود ۶۶-۷۸ درصد از تستوسترون در اتصال با گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی بوده و غیرفعال است. باقی تستوسترون به آلبومین اتصال ضعیف دارد (۲۰-۳۲ درصد). فقط ۱-۲ درصد از تستوسترون آزاد است. غلظت تستوسترون آزاد با میزان SHBG ارتباط معکوس دارد.



تستوسترون

غلظت SHBG در شرایطی که سطح استروژن بالا است، افزایش می‌یابد. این حالت عبارتند از: حاملگی، فاز لوتئال، مصرف استروژن‌ها و ضد بارداری‌ها و هر وضعیتی که سبب بالا رفتن هورمون تیروئید شود.

سیروز کبدی باعث کاهش غلظت تستوسترون آزاد می‌شود و با افزایش غلظت SHBG همراه است.



با افزایش آندروژن‌ها، میزان SHBG کاهش یافته و تستوسترون آزاد افزایش می‌یابد. افزایش آندروژن‌ها در اختلالات اندوکراین مثل PCOS، هیپرپلازی آدرنال و سندرم کوشینگ دیده می‌شود.

برخی داروها نظیر دانازول، پروژستین‌های با فعالیت آندروژنی و گلوکوکورتیکوئیدها نیز سبب افزایش آندروژن می‌شوند. در موارد هیپرانسولینمی، افزایش هورمون رشد، چاقی و هیپرپرولاکتینمی نیز میزان تستوسترون آزاد افزایش و SHBG کاهش می‌یابد.



ارزیابی آزمایشگاهی هیپراندرورژنی

ارزیابی آزمایشگاهی هیپراندرورژنی

در وضعیت‌های هیپراندرورژنی، افزایش تستوسترون متناسب با افزایش تستوسترون توتال نیست. به دلیل افزایش آثار اندروژنی بر روی کبد، سطح SHBG نیز کاهش پیدا می‌کند. بنابراین در موارد هیپراندرورژنی متوسط که مشخصه هیپراندرورژنی عملکردی است، سطح تستوسترون توتال ممکن است در محدوده طبیعی باقی بماند و تنها سطح تستوسترون آزاد نشانگر هیپراندرورژنی باشد.

در وضعیت‌های شدید هیپراندرورژنی که با ویریلیزاسیون و تولید تستوسترون بالا همراه است، اندازه‌گیری تستوسترون توتال به تشخیص کمک می‌کند. روش استاندارد مورد استفاده برای اندازه‌گیری تستوسترون آزاد، دیالیز موازنه‌ای (Equilibrium dialysis) است.



ارزیابی آزمایشگاهی
هیپراندرورژنمی

در شرایط بالینی می‌توان مقدار تستوسترون آزاد را از طریق سنجش میزان تستوسترون متصل به آلبومین و SHBG تعیین کرد. چنانچه مقادیر آلبومین طبیعی باشد، میزان تستوسترون آزاد، با اندازه‌گیری تستوسترون توتال و SHBG قابل اندازه‌گیری است. از ترکیب اندازه‌گیری تستوسترون توتال، SHBG و آلبومین جهت برآورد میزان تستوسترون bioavailable استفاده می‌شود.

در حاملگی استرادیول افزایش یافته و با بخش بزرگی از SHBG پیوند می‌یابد. در نتیجه، تخمین تستوسترون آزاد در حاملگی دقیق نیست و در صورت شک به ترشح تستوسترون از تومور یا لوتئوم بارداری، سنجش تستوسترون توتال دقیق تر است.



ارزیابی آزمایشگاهی هیپرآندروژنمی

- تستوسترون برای اثر در بافتهای هدف باید توسط آنزیم ۵ الفا ردوکتاز به دی هیدروتستوسترون تبدیل شود
- آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز دو ایزوآنزیم دارد نوع ۱ در پوست و نوع ۲ در کبد ، پروستات ، وزیکولهای سمینال و پوست ناحیه تناسلی موجود است
- میل ترکیبی ایزوآنزیم ۲ برای ترکیب با تستوسترون ۲۰ برابر است
- کمبود هر دو نوع ایزوآنزیم سبب بروز ابهام جنسیتی جنس مذکر میشود



ارزیابی آزمایشگاهی
هیپراندرورژنمی

- دی هیدرو تستوسترون به دودلیل از تستوسترون قوی تر است؛ ۱- تمایل زیاد به اتصال به **SHBG** ۲- جدا شدن آهسته از گیرنده آندروژن به دلیل تمایل شدید به گیرنده آندروژن



قدرت آندروژنها

قدرت آندروژن‌ها به ترتیب زیر است:

DHEAS	> آندروستن دیون	> تستوسترون	> دی هیدروتستوسترون
۵	۱۰	۱۰۰	۳۰۰

غلظت آندروژن‌ها تا زمان آدرناک پایین است. با شروع آدرناک (۸ سالگی) غلظت DHEA و DHEAS افزایش می‌یابد. نیمه عمر DHEAS از DHEA (تقریباً ۳۰ دقیقه) بیشتر است. میزان DHEAS با استرس در ارتباط است. در سراسر بزرگسالی میزان آن کاهش می‌یابد. بعد از یائسگی با وجود توقف ترشح استروژن از تخمدان و ادامه روند کاهش DHEAS، میزان تستوسترون ثابت مانده و یا گاهی افزایش می‌یابد. این که میزان تستوسترون طی یائسگی در ساعات مختلف شبانه روز، متفاوت است نشان دهنده اهمیت نقش آدرنال در تولید تستوسترون است. تبدیل محیطی آندروژن به استروژن با افزایش سن افزایش می‌یابد اما این موضوع از اهمیت چندانی برخوردار نیست.



بررسی آزمایشگاهی

بررسی های آزمایشگاهی

طبق دستورالعمل انجمن آندوکراین بالینی ۲۰۰۸ بررسی های آزمایشگاهی افزایش آندروژن باید در زنان با شرایط زیر انجام شود:

- هیرسوت متوسط تا شدید (نمره بالاتر از ۹ در سیستم Ferriman-Gally)
- شروع ناگهانی هیرسوت یا هیرسوتیسم شدید
- هیرسوت پیشرونده
- هیرسوت همراه با آکنه شدید، چاقی، کلیتورومگالی
- در هیرسوت خفیف ایزوله، بررسی آزمایشگاهی انجام نمی شود.



بررسی آزمایشگاهی

در بررسی هیرسوتیسم موارد زیر اندازه گیری می‌شوند:

میزان تستوسترون bioavailable (شامل میزان تستوسترون توتال، SHBG، آلبومین) و میزان تستوسترون آزاد (در صورت طبیعی بودن سطح آلبومین) دقیق‌ترین ارزیابی از اثرات آندروژنی تستوسترون، ارائه می‌دهند. اندازه گیری ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در ارزیابی هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دیررس لازم است. اگر هیرسوتیسم با قاعدگی‌های غیرطبیعی همراه باشد، بررسی میزان پرولاکتین و TSH به تشخیص اختلال تخمک گذاری کمک می‌کند.



بررسی آزمایشگاهی

- هیپوتیروئیدی و هیپرپرولاکتینمی با کاهش سطح **SHBG** و افزایش تستوسترون منجر به هیرسو تیسم میشود



تست سرکوب شبانه دگزامتازون

غریبالگری برای کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته (حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست) یا تست سرکوب شبانه دگزامتازون:

این تست در موارد مشکوک به سندرم کوشینگ استفاده می‌شود. بیمار ساعت ۱۱ شب یک میلی‌گرم دگزامتازون مصرف می‌کند و در ساعت هشت صبح روز بعد غلظت کورتیزول اندازه‌گیری می‌شود. اگر غلظت کورتیزول بیشتر یا مساوی دو میکروگرم در میلی لیتر باشد بررسی از نظر سندرم کوشینگ الزامی است. در بیماران مبتلا به AOAH، میزان OHP-۱۷ افزایش پیدا می‌کند. میزان OHP-۱۷ طی سیکل قاعدگی تغییر کرده و قبل از تخمک‌گذاری و در فاز لوتئال افزایش می‌یابد. ممکن است در PCOS نیز افزایش یابد. OHP-۱۷ در صبح زود در فاز فولیکولی اندازه‌گیری می‌شود. سطح پایه طبیعی صبحگاهی OHP-۱۷ در فاز فولیکولی کمتر از ۳۰۰ نانوگرم در دسی لیتر است.



تست سرکوب
شبهانه دگزامتازون

اگر میزان آن بیش از ۳۰۰ و کمتر از ۱۰۰۰۰ نانوگرم در دسی لیتر باشد، جهت افتراق PCOS از AOAH، باید میزان ACTH بررسی شود. میزان بیش از ۱۰۰۰۰ نانوگرم در دسی لیتر تقریباً برای هیپر پلازی آدرنال، تشخیصی است. در ۲۰-۵ درصد از بیماران مبتلا به AOAH پوبارک زودرس رخ می‌دهد. OHP-۱۷ در این بیماران باید اندازه گیری شود و چنانچه میزان آن بیش از ۲۰۰ باشد، تست تحریکی ACTH انجام شود.



تست سرکوب
شبهانه دگزامتازون

- میزان تستوسترون توتال شاخص خوبی در تشخیص
نئوپلاسم‌های تولیدکننده تستوسترون است.

- اگر تستوسترون توتال بیش از ۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر
باشد پیگیری از نظر وجود تومورهای تخمدان و آدرنال الزامی
است.

- منبع اصلی DHEAS لایه قشر آدرنال است. با افزایش سن،
سطح DHEAS کاهش می‌یابد. DHEAS تست غربالگری
جهت تومورهای آدرنوکورتیکال مولد آندروژن است. محدوده
فوقانی DHEAS ۳۵۰ میکروگرم در دسی لیتر است. افزایش
متوسط DHEAS در PCOS، چاقی و استرس دیده می‌شود و
از میزان اختصاصی آن برای تشخیص ACT-AS می‌کاهد.



تست سرکوب
شبانہ دگزامتازون

- در صورتی که علائم افزایش آندروژن به حد ویریلیزم برسد (سطح تستوسترون آزاد بیش از ۶/۸۵ پیگیری با اندازه گیری ۱۱- دزوکسی کورتیزول، **DHEAS** و کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته که حساس ترین و اختصاصی ترین تست ها جهت شناسایی تومور مولد آندروژن با منشأ آدرنوکورتیکال است صورت میگیرد
- اندازه گیری آندروژنها به طور روتین انجام نمیشود مگر در مواردی که هیرسوتیسم ناگهانی ظاهر شده یا سریع پیشرفت کرده باشد و یا با پاقی، آکنه و کلیتورومگالی همراه باشد

سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی کیستیک

PCOS (سندرم Stein-Leventhal) یک اختلال شایع آندوکرین در ۵-۱۰ درصد زنان سنین تولیدمثل است. این اختلال خانوادگی، ارثی بوده و ژنتیک پیچیده‌ای (پلی ژنیک یا چندعاملی) داشته و با هیپراندروژنی، عدم تخمک گذاری مزمن و تخمدان‌های پر از کیست مشخص می شود. PCOS با مقاومت به انسولین و چاقی همراه است. PCOS شایع‌ترین علت هیپراندروژنی، هیرسوتیسم و ناباروری به علت عدم تخمک گذاری در کشورهای پیشرفته است.



معیارهای تشخیصی

معیارهای تشخیصی بازنگری شده PCOS

- | | |
|---|---|
| (۱) معیارهای ۱۹۹۰ | (۲) معیارهای بازنگری شده (۲ معیار از ۳ مورد کافی است) |
| - عدم تخمک گذاری مزمن | - عدم تخمک گذاری یا |
| - نشانه‌های بالینی یا بیوشیمیایی | اولیگواوولاسیون |
| هیپراندروژنی پس از رد کردن اتیولوژی های دیگر | - نشانه‌های بالینی یا بیوشیمیایی |
| هیپراندروژنی پس از رد کردن اتیولوژی های دیگر | هیپراندروژنی |
| - تخمدان‌های پر از کیست و رد کردن سایر علل (هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای مولد آندروژن، سندرم کوشینگ) | - تخمدان‌های پر از کیست و رد کردن سایر علل (هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای مولد آندروژن، سندرم کوشینگ) |

یافته های فرعی

در شاخص های Rotterdam وجود دو مورد از سه مورد زیر در تشخیص PCOS الزامی است:

- هیپراندروژنی بالینی یا بیوشیمیایی
 - اختلالات سیکل قاعدگی (الیگومنوره یا آمنوره)
 - تخمدان های پر از کیست در سونوگرافی بعد از رد سایر علل.
- بیماری های زیر نیز سبب ایجاد فنوتیپ PCOS می شوند: AOAH،
نئوپلاسم آدرنال یا تخمدان، سندرم کوشینگ، اختلالات
هیپرگنادوتروپیک یا هیپوگنادوتروپیک، هیپرپرولاکتینمی و بیماری های
تیروئید.

سایر یافته هایی که به عنوان معیارهای فرعی PCOS شناخته
می شوند عبارتند از:

- مقاومت به انسولین
- شروع هیرسوتیسم قبل از سن منارک و چاقی
- افزایش نسبت LH به FSH

یافته های فرعی

- هیپرآندروژنمی بالینی شامل هیرسوتیسم ، طاسی مردانه و آکنه است
- وجود تفاوت های ژنتیکی در فعالیت ۵- آلفا -رئوکتاز پوست سبب شده است که در ۷۰ درصد آمریکایی ها در مقابل ۱۰-۲۰ درصد ژاپنی ها هیرسوتیسم دیده شود
- اندازه گیری **OHP-17** پایه در فاز فولیکولی برای هیپرپلازی آدرنال غیر کلاسیک بدون توجه به وجود **PCOD** یا اختلالات متابولیک لازم است



اختلالات قاعدگی

اختلالات سیکل قاعدگی ناشی از عدم تخمک گذاری یا اولیگووولاسیون شامل الیگومنوره یا آمنوره است و قاعدگی های منظم همزمان با عدم تخمک گذاری در PCOS ناشایع است. در فرم کلاسیک PCOS اختلال در تمام طول عمر باقی می ماند. شیوع آن از دوره نوجوانی بوده و با قاعدگی های نامنظم، آکنه و هیرسوت مشخص می شود. هرچند در بزرگسالی همزمان با بروز چاقی تظاهر پیدا می کند (علت احتمالی هیپرانسولینمی).



شاخص سونوگرافیک

شاخص سونوگرافیک PCOS وجود حداقل ۲۰ فولیکول در تخمدان‌ها با قطر ۲-۹ میلی‌متر و یا افزایش حجم تخمدان به بیش از ۱۰ میلی‌متر است (وجود حتی یک تخمدان با مشخصات فوق، تشخیصی است). چاقی در بیش از ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به PCOS دیده می‌شود و به شکل آندروئید است. افزایش دور کمر به باسن در مقاومت به انسولین دیده می‌شود و احتمال دیابت شیرین و بیماری قلبی عروقی در این افراد بالاتر است.

مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی یک یافته شایع در PCOS بوده و در نهایت منجر به هیپرگلیسمی و دیابت نوع دو می‌شود. تست تحمل گلوکز در یک سوم زنان چاق مبتلا به PCOS مختل است.



سایر یافته ها

وضعیت لیپوپروتئین ها در PCOS به طور شایع غیرطبیعی است و به صورت افزایش میزان کلسترول توتال، تری گلیسریدها، LDL، کاهش HDL و کاهش آپوپروتئین A-1 دیده می شود. کاهش میزان HDL2 α مشخص ترین تغییر لیپیدی در PCOS است. سایر یافته های همراه با PCOS عبارتند از:

۱. مختل شدن فیبرینولیز
۲. افزایش هیپرتانسیون (۴۰ درصد در حوالی یائسگی)
۳. افزایش شیوع آترواسکلروز
۴. افزایش بیماری قلبی عروقی
۵. افزایش هفت برابری خطر انفارکتوس میوکارد



سایر یافته ها

- غربالگری و اقدامات لازم از نظر عوامل فطر بیماری های قلبی- عروقی در زنان مبتلا به **PCOD** باید در موارد زیر صورت گیرد: سابقه خانوادگی بیماری قلبی- عروقی زودهنگام- استعمال سیگار- هیپرتانسیون- دیس لیپیدمی- دیابت نوع دو- عدم تحمل گلوکز- آپنه انسدادی در خواب و چاقی به خصوص چربی دور شکم



پاتولوژی PCOS

پاتولوژی PCOS

در PCOS اندازه تخمدان‌ها به ۵-۲ برابر طبیعی می‌رسد. در برش تخمدان ناحیه قشری سفید و ضخیم حاوی کیست‌های متعددی است که قطر هر کدام کمتر از یک سانتیمتر است. در نمای میکروسکوپی، کورتکس سطحی فیبروتیک و هیپوسلولار است، ممکن است حاوی عروق خونی برجسته باشد و حاوی تعدادی فولیکول لوتئینی شده است.



پاتوفیزیولوژی و یافته های آزمایشگاهی

علت افزایش آندروژن ها در PCOS اختلال در چهار بخش تخمدان (با ثبات ترین تاثیرگذاری)، آدرنال، بافت های محیطی (چربی) و بخش هیپوتالاموس-هیپوفیز است. در این بیماران تخمدان منبع ثابت تولید آندروژن است. یکی از مکانیسم های اصلی در پاتوژنز افزایش آندروژن در PCOS اختلال در تنظیم CYP17 است. این آنزیم تولیدکننده آندروژن در تخمدان و آدرنال می باشد.



پاتوفیزیولوژی و
یافته های
آزمایشگاهی

هورمون LH عامل تحریک استرومای تخمدان و سلول های
تکا و گرانولوزا در ایجاد آندروژن است و به طرق مختلفی با
فعالیت آندروژنی تخمدان در ارتباط است:

۱. غلظت تستوسترون توتال و آزاد با غلظت LH ارتباط
مستقیم دارد.

۲. تخمدان ها در PCOS به دلیل اختلال در تنظیم CYP17
به تحریک گنادوتروپین ها حساس ترند.

۳. درمان با آگونیست های GnRH، غلظت تستوسترون و
آندروستن دیون سرم را کاهش می دهد.

۴. در این بیماران جهت سرکوب آندروژن ها به میزان بیشتری
آگونیست GnRH نیاز است.

افزایش سطح تستوسترون در PCOS منشاء تخمدانی داشته
و سطح تستوسترون تام سرم معمولاً بیش از دو برابر حداکثر
سطح طبیعی ($20-80 \text{ ng/dl}$) نیست. اما ممکن است در
هیپرتریکوز به بالاتر از 200 ng/dl برسد.

آدرنال نیز در پیدایش PCOS نقش دارد. اگرچه افزایش
فعالیت آنزیم CYP17 هم در تخمدان و هم در آدرنال روی
می دهد، میزان DEHAS فقط در ۵۶ درصد افراد مبتلا به
PCOS افزایش می یابد.



نقش آدرنال در
PCOS

- ارایه این فرضیه که **PCOS** فرم تشدید شده آدرنال است بنا به دلایل زیر می باشد:
- ۱- پاسخ **DHEAS** به تحریک **ACTH** افزایش می یابد
- ۲- یکی از دو نوع آنزیم **CYP17** (۱۷، ۲۰ لیاز) در شروع آدرنال دخیل است
- ۳- علایم **PCOS** در هوالی بلوغ شروع میشود



نقش بافت محیطی
در پیدایش
PCOS

نقش بافت محیطی در پیدایش PCOS

بخش محیطی شامل پوست و بافت چربی است که دخالت خود را در ایجاد PCOS بدین ترتیب اعمال می‌کند:

۱. بروز هیرسوتیسم بستگی به فعالیت ۵ آلفا-ردوکتاز در پوست دارد.
۲. فعالیت آنزیم آروماتاز و ۱۷ بتا-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در بافت چربی بیشتر شده و تبدیل محیطی با افزایش وزن، بالا می‌رود.
۳. با افزایش وزن بدن، متابولیسم استروژن‌ها (در اثر کاهش ۲-هیدروکسیلاسیون و ۱۷-آلفا اکسیداسیون) کاهش می‌یابد و تولید استرایول (یک استروژن فعال) افزایش می‌یابد.
۴. غلظت اتینیل استرادیول (E2) در حد فاز فولیکولی است اما غلظت E1 (استرون) در اثر تبدیل محیطی آندروستن دیون افزایش می‌یابد.
۵. یک وضعیت هیپر استروژنی مزمن همراه با معکوس شدن نسبت E1 به E2 به وجود می‌آید و پروژسترون با این وضعیت ضدیت نمی‌کند.



نقش هیپوتالاموس-

هیپوفیز در پیدایش

PCOS

نقش هیپوتالاموس - هیپوفیز در پیدایش PCOS

کمپارتمان هیپوتالاموس-هیپوفیز از جنبه‌های بسیار مهمی در شکل گیری PCOS نقش دارد:

۱. علت افزایش فرکانس ضربان LH نسبت به فاز فولیکولی، افزایش فرکانس ضربان GnRH است.

۲. علت بالا رفتن نسبت LH به FSH افزایش ضربان LH است.

۳. افزایش FSH به موازات افزایش LH صورت نمی‌گیرد و علت این امر افزایش فرکانس ضربان گنادوتروپین و اثر فیدبک منفی افزایش مزمن استروژن و میزان طبیعی اینهیبین در فاز فولیکولی است.

۴. در ۲۵ درصد افراد مبتلا به PCOS افزایش خفیف پرولاکتین دیده می‌شود که علت آن ممکن است فیدبک غیرطبیعی استروژن بر غده هیپوفیز باشد در برخی موارد تجویز بروموکریپتین، غلظت LH را کاهش داده و باعث برقراری تخمک گذاری می‌شود.

در مطالعات اخیر، یک نقش ژنتیکی برای PCOS عنوان شده است که با ژن‌هایی مثل فولیستاتین و CYP17 مرتبط است. چهار گروه ژن دخیل در پاتوژنز PCO عبارتند از:

- ژن‌های مربوط به مقاومت انسولین
- ژن‌های که در بیوسنتز و عملکرد آندروژن مداخله می‌کنند
- ژن‌هایی که سیتوکین‌های التهابی را کد می‌کنند
- سایر ژن‌های مطرح شده

مقاومت به انسولین

در افراد PCOS مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی به طور شایع وجود دارد و این هیپرانسولینمی (مستقل از گنادوتروپین ها)، تولید استروژن در تخمدان را مختل می کند. انسولین نقش مستقیم و غیرمستقیم در پاتوژنز هیپرانسولینمی در بیماران مبتلا به PCOS دارد از جمله این نقش ها:

- افزایش تولید آندروژن در سلول های تکای تخمدان با همکاری LH

- مهار سنتز SHBG در کبد (پروتئین اصلی متصل شونده به تستوسترون).

چاقی، شایع ترین علت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی است که احتمالاً این نقش را به تنهایی اعمال نمی کند



مقاومت به انسولین در PCOS به علت هیپران드로ژنی نیست زیرا:

(۱) هیپرانسولینمی مشخصه هیپران드로ژنی نیست بلکه فقط در ارتباط با PCOS رخ می‌دهد.

(۲) در زنان مبتلا به هیپران드로ژنی دارای تخمک گذاری، غلظت انسولین و تست تحمل گلوکز طبیعی است اما ۳۰ تا ۴۵ درصد زنان چاق که PCOS دارند دچار عدم تحمل گلوکز یا دیابت هستند.

(۳) در PCOS سرکوب ساخت استروژن با آنالوگ GnRH، تغییری در غلظت انسولین و مقاومت به انسولین ایجاد نمی‌کند.

(۴) اووفورکتومی در بیماران مبتلا به هیپرتریکوز، همراه با هیپرانسولینمی گرچه با کاهش آندروژن همراه است اما مقاومت به انسولین را تغییر نمی‌دهد.



یک شاخص قابل اعتماد از مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به هیرسوتیسم است. آکانتوز نیگریکانس یک ضایعه پوستی ضخیم و پیگماته مخملی شکل است که بیشتر در ولو دیده می شود. ممکن است زیر بغل، پشت گردن، زیر پستان و سطح داخلی ران نیز قابل رویت باشد.

سندرم HAIR-AN شامل تریاد هیپراندرورژنی، مقاومت به انسولین و آکانتوز نیگریکانس می باشد.

راه های غربالگری دیابت و مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک

انجمن های تخصصی پیشنهاد می کنند که زنان PCOS چاق و غیرچاق دارای عوامل خطر مقاومت به انسولین (مثلاً سابقه خانوادگی دیابت) باید از نظر سندرم متابولیک شامل عدم تحمل گلوکز بیماریابی شوند.



بیماریابی

بیماریابی شامل موارد زیر است:

- اندازه گیری Hgb A1c (تشخیص هیپرگلیسمی مزمن کنترل نشده)

- انجام تست تحمل گلوکز با گلوکز خوراکی (OGTT)

- تعیین نسبت گلوکز ناشتا به انسولین (مقادیر کمتر از ۴/۵ نشان دهنده مقاومت به انسولین است)

- انجام GTT و اندازه گیری غلظت انسولین

GTT دو ساعته در ۱۰ درصد زنان PCOS غیرچاق و ۴۰-۵۰ درصد

زنان PCOS چاق مختل است (غلظت گلوکز ۲ ساعته بین ۱۴۰-۱۹۹

میلی گرم در دسی لیتر است) و یا دیابت آشکار نوع دو وجود دارد (غلظت

گلوکز بیشتر از ۲۰۰ است).



سندرم ۴

HAIR-AN

در سندرم HAIR-AN یافته های زیر وجود دارند:

(۱) غلظت تستوسترون بالا است (بیشتر از ۱۵۰ نانوگرم در دسی لیتر).

(۲) غلظت انسولین ناشتا بیشتر از ۲۵ میکرویونیت در میلی لیتر است (که در حالت طبیعی کمتر از ۲۴-۲۰ است).

(۳) حداکثر پاسخ انسولین سرم به مصرف ۷۵ گرم گلوکز بیش از ۳۰۰ میکرویونیت در میلی لیتر است (در حالت طبیعی این پاسخ دو ساعت بعد از مصرف گلوکز کمتر از ۱۶۰ است).



سند ۴

HAIR-AN

در برخی مطالعات، از موارد زیر به عنوان معیارهای تشخیصی هیپرانسولینمی استفاده می‌شود: حداکثر سطح انسولین بیشتر از ۱۵۰ میکرویونیت در میلی لیتر و یا میانگین بیشتر از ۸۴ میکرویونیت در میلی لیتر در جریان GTT دو ساعته به عنوان معیارهای تشخیصی هیپرانسولینمی است.

کشف عدم تحمل گلوکز در زنان مبتلا به PCOS به علت ارتباط آن با بیماری قلبی عروقی ارزشمند است. نسبت گلوکز به انسولین همیشه مقاومت به انسولین را به درستی نشان نمی‌دهد (اهمیتی در تشخیص PCOS ندارد). فواصل تکرار غربالگری ها به سن، BMI و دور کمر بیمار بستگی دارد.



مداخلات

- بر اساس دستورالعمل **WHO** دامنه طبیعی گلوکز در **GTT** دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی به شرح ذیل است:
 - گلوکز ناشتا ۱۲۸-۶۴ میلی گرم در دسی لیتر
 - گلوکز دو ساعته ۱۷۰-۱۲۰ میلی گرم در دسی لیتر
- مقادیر گلوکز دو ساعته برای تست تحمل گلوکز مفتل و دیابت نوع دو با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی به شرح ذیل است:
- گلوکز دو ساعته کمتر از ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر طبیعی است
 - گلوکز دو ساعته مساوی ۱۹۰-۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر مفتل است
 - گلوکز دو ساعته مساوی ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر دیابت نوع دو را نشان میدهد

مداخلات

- کاهش وزن متابولیسم غیر طبیعی گلوکز و هیپراندرورژنی را کاهش داده و تفمگگذاری را برقرار می کند
- هم چنین شدت مقاومت به انسولین در زنان چاق مقاوم به انسولین با محدود کردن کالری در ازای هر کیلوگرم کاهش وزن ۴۰ درصد کاهش می یابد
- کاهش انسولین سبب کاهش تولید آندروژن میشود
- به ازای هر ۱۰ کیلوگرم کاهش وزن غلظت تستوسترون ۳۵ درصد کاهش می یابد
- ورزش بدو توجه به کاهش وزن سبب کاهش مقاومت به انسولین میشود اما بر تظاهرات اصلی PCOD بی اثر است

مداخلات

- مقاومت به انسولین و هیپر انسولینمی علاوه بر افزایش خطر دیابت علامتی از سندرم متابولیک است

سندرم متابولیک (دیس متابولیک X)

وجود سه معیار از معیارهای زیر این سندرم را تأیید می کند:

- (۱) دور کمر در زن بیشتر از ۳۵ اینچ یا ۸۸ سانتی متر
- (۲) تری گلیسرید بیش تر از ۱۵۰ میلی گرم در دسی لیتر
- (۳) میزان HDL کلسترول کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر
- (۴) فشار خون بیشتر از ۱۳۰ به ۸۵ میلی متر جیوه
- (۵) گلوکز ناشتا ۱۲۶-۱۱۰ میلی گرم در دسی لیتر
- (۶) تست تحمل گلوکز دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز، ۱۹۹-۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر.



عوامل خطر سندرم متابولیک عبارتند از: نژاد غیرسفید، شیوه زندگی نشسته، شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۵، سن بالای ۴۰ سال، بیماری قلبی عروقی، هیپرتانسیون، PCOS، هیپراندرورژنمی، مقاومت به انسولین، سندرم HAIR-AN، استئاتوهپاتوز غیرالکلی، سابقه خانوادگی دیابت نوع دو یا سابقه دیابت حاملگی یا اختلال در تست تحمل گلوکز.

مداخلات و خطرات دراز مدت در PCOS

درمان جامع PCOS شامل حیطه‌های باروری، متابولیک و ویژگی‌های روانی است.



درمان سندرم متابولیک

- تغییر شیوه زندگی به تنهایی یا همراه با درمان های ضد چاقی فوراکی یا جراحی
- کاهش وزن اولیه باید ۵-۱۰ درصد باشد

- کاهش وزن بین ۵-۱۵ درصد سبب کاهش میزان تستوسترون تام و آزاد آندروژنهای آدرنال و SHBG میشود

- سطح انسولین ناشتا- گلوکز - تست تحمل گلوکز - کلسترول تام و تری گلیسرید تعدیل میشود
- از نظر بالینی هیرسوت اختلال قاعدگی و تفمگگذاری نیز بهبود می یابد
- ورزش برنامه ریزی شده مقاومت به انسولین را بهبود می بخشد
- تغییر شیوه زندگی شامل ورزش منظم تغییرات رفتاری و تعدیل استرس است

رویکردهای
درمانی جایگزین
در چاقی

رویکردهای درمانی جایگزین در چاقی

رویکرد دارویی شامل مصرف داروهایی نظیر اورلیستات، سیووترامین و ریمون آبانت (rimonabant) می باشد. NIH رویکرد جراحی را در موارد زیر توصیه می کند: در BMI بیش از ۴۰ در افراد کم خطر و بیش از ۳۵ در افراد پرخطر، افراد دارای مشکلات مرتبط با چاقی و یا زمانی که سایر درمان ها برای چاقی با شکست مواجه شده اند.



رویکردهای
درمانی جایگزین
در پاتی

دیس لیپیدمی

این اختلال یکی از معمول ترین اختلالات متابولیک است که در آمریکا در ۷۰ درصد موارد PCOS دیده می شود. دیس لیپیدمی با مقاومت به انسولین، هیپراندرورژنمی، عوامل محیطی (رژیم غذایی، ورزش) و عوامل ژنتیکی مرتبط است. تغییرات زیر در دیس لیپیدمی دیده می شود: کاهش سطوح HDL، افزایش سطوح تری گلیسیریدها و کاهش و تغییر کیفیت در سطوح LDL تام.



اصول تغییرات شیوه زندگی

اصول تغییرات شیوه زندگی با هدف کنترل چاقی در
بیماران PCOS

مداخلات تغذیه‌ای و شیوه زندگی در بیماران PCOS
(۱) اولین خط درمانی، تعدیل شیوه زندگی، تغییرات
رفتاری (کاهش عوامل خطر استرس روانی)، تغییرات
تغذیه‌ای و ورزش است.

(۲) کاهش انرژی مصرفی (کاهش ۵۰۰-۱۰۰۰
کیلوکالری در روز). با این رویکرد در عرض ۶-۱۲ ماه
وزن بدن ۷-۱۰ درصد کم می‌شود.

(۳) کمتر از ۳۰ درصد کالری از چربی و کمتر از ۱۰ درصد
کالری از چربی اشباع شده باشد و مصرف فیبر، نان
سبوس دار، غلات، میوه و سبزیجات افزایش یابد.

(۴) روش‌های جایگزین تغذیه‌ای شامل افزایش پروتئین،
کاهش قند و کاهش کربوهیدرات است.

(۵) برنامه کنترل وزن ضروری‌تر از محتوای تغذیه است.
برنامه متناسب با خصوصیات بیمار، همراه با پیگیری
پزشک و حمایت پزشک و اطرافیان بیمار موفق خواهد
بود.

(۶) بیش از ۳۰ دقیقه ورزش سازمان یافته در روز ضروری
است.



رویکردهای درمانی در دیس لیپیدمی

- انجمن **AE- PCOS** جهت ارزیابی و پیشگیری از بیماری قلبی عروقی در بیماران **pcos** موارد زیر را توصیه میکند:
- اندازه گیری **bmi** و دور کمر در هر ویزیت
- پروفایل کامل چربی طبق دستورالعمل انجمن قلب امریکا
- در صورت طبیعی بودن پروفایل چربی ناشتا - چربی هر دو سال یکبار بررسی میشود
- در صورت افزایش وزن در این دو سال بررسی سطح چربی الزامی است
- انجام تست گلوکز دو ساعته در افراد **pcos** با **bmi** بیش از ۳۵ افراد **pcos** لاغر ۴۰ سال به بالا افراد **pcos** دارای سابقه دیابت بارداری و یا سابقه خانوادگی دیابت نوع دو الزامی است

رویکردهای درمانی در دیس لیپیدمی

- اندازه گیری فشارخون در هر ویزیت الزامی است
- فشارخون ایده ال ۱۲۰/۸۰ و کمتر است
- درمان هیپرتانسیون بیشترین تاثیر را در کاهش کاهش بیماری قلبی عروقی دارد
- ارزیابی منظم از نظر افسردگی - اضطراب و کیفیت زندگی
- اندازه گیری سطح ویتامین **d** و مصرف آن در صورت نیاز

یافته های مربوط به
مکمل ویتامین **d**

یافته های مربوط به مکمل ویتامین D

سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D

- کمبود: سطوح 8 ng/ml و کمتر
- ناکافی: سطوح $8-20 \text{ ng/ml}$
- بهینه: سطوح $20-60 \text{ ng/ml}$ (مقادیر هدف در درمان سطوح $40-50 \text{ ng/ml}$)
- بالا: سطوح $60-90 \text{ ng/ml}$
- توکسیک: سطوح بیش از 90 ng/ml



۱. بدن روزانه ۱U ۵۰۰۰-۳۰۰۰ ویتامین D3 مصرف می کند.
۲. در نبود آفتاب، ۱U ۶۰۰ ویتامین D3 برای حفظ ویتامین لازم است.
۳. ویتامین D2 نسبت به D3 سریع تر متابولیزه شده و تاثیر آن کمتر است.
۴. برای اصلاح کمبود ویتامین D مصرف هفتگی ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D2 به مدت هشت هفته و سپس هر دو هفته یک بار کافی است.
۵. از آن جا که ویتامین D3 قدرت بیشتری دارد، در مورد دوز مورد نیاز آن به تحقیقات بیشتری نیاز است اما دوز مناسب برای کمبود ویتامین D، ۶۰۰ واحد روزانه ویتامین D3 در نظر گرفته شده است.



سرطان ها

- افزایش خطر کارسینوم اندومتر در اثر عدم تفمگگذاری و افزایش خلط استروژن بدون مقابله پروژسترون
- کارسینوم اندومتر در **pcos** دارای تمایز فوبی بوده و در مرحله I قرار دارد و احتمال درمان آنها ۱۰۰ درصد است
- بیوپسی اندومتر در این زنان روری است
- در این بیماران ابتلا به کارسینوم در دهه دوم زندگی اتفاق می افتد
- سه عامل موثر بر تصمیم گیری در مورد انجام بیوپسی اندومتر در این افراد شامل سن فرد، افزایش وزن و فونریزی غیر طبیعی می باشد
- پیشگیری از سرطان اندومتر یکی از اهداف درمانی **PCOS** است

سرطان ها

- استفاده از پروژستین ها دوره ای نیز در این زنان کارساز است
- افزایش خطر سرطان پستان
- افزایش خطر سرطان تخمدان که این خطر ۲-۳ برابر جمعیت عادی است

افسردگی و اختلالات خلقی

افسردگی و اختلالات خلقی

- علائم بالینی PCOS (ناباروری، هیرسوت، چاقی، آکنه) با عوارض روانشناختی همراه است.
- چالش‌های این زنان در مورد هویت زنانگی سبب کاهش عزت نفس، اضطراب، افسردگی و تصویر ضعیف از خود می‌شود.
- ارزیابی و درمان اختلالات روانی در PCOS به دلیل شیوع افسردگی و سایر اختلالات سلامت روان بخشی از درمان است.
- تعدیل و مدیریت شیوه زندگی، افسردگی را بهبود می‌بخشد.
- برای بررسی افسردگی و اختلالات خلقی استفاده از پرسشنامه دو سوالی (PHQ-2) شامل ۱- اشتیاق و لذت مختصر در انجام کارها (با امتیاز ۰-۳)، و ۲- احساس خلق پایین، افسرده یا ناامید (با امتیاز ۰-۳) کمک کننده است.



درمان
هیپراندرورژنی در
افراد **PCOS**

- درمان بسته به هدف بیمار است
- در همه افراد دچار عدم تفمگگذاری تبوینز پروژسترون جهت از بین بردن آثار استروژن الزامی است
- روند درمان در بیمار مبتلا به **PCOS** به شرح زیر است: ۱- کاهش وزن ۲- ضد بارداری خوراکی ۳- مِدروکسی پروژسترون استات ۴- آگونیست های **GNRH** ۵- گلوکورتیکوئیدها ۶- کتوکونازول ۷- اسپرونولاکتون ۸- سیپروترون استات ۹- فلوتامید ۱۰- فیناسترید ۱۱- رزکسیون گوه ای تفمدان ۱۲ الکتروکوثر با لاپاروسکوپي ۱۳- روش های فیزیکی برای از بین بردن موها ۱۵- داروهای اساس کننده به انسولین

کاهش وزن

- اولین خط درمانی در زنان **PCOS** و چاق
- کاهش وزن: حفظ شادابی - سلامت فرد
- کاهش انسولین
- کاهش اندروژن
- شروع مجدد تفمگذاری (۷۵٪ موارد)
- کاهش تستوسترون
- کاهش وزن ۵-۷ درصد در یک دوره ۶ ماهه

OCP

- کاهش استروئید در آدرنال و تفرمان
- کاهش رشد مو
- جز پروژستینی مهار ترشح LH و کاهش ترشح آندروژن تفرمانی
- جز استروژنی تولید کبدی SHBG را افزایش داده و در نهایت غلظت تستوسترون را کاهش میدهد
- مستقل از آثار LH و SHBG سطوح DHEAS و آندروژنهای گردش خون کاهش می یابد
- استروژن موجود در قرص ها با مهار ۵ آلفا، دوکتاز سبب کاهش تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون در پوست میشود

OCP

- در صورت مصرف ضد بارداری های خوراکی باید تعادل بین کاهش سطوح تستوسترون آزاد و فعالیت آندروژنی ذاتی پروژسترون حفظ شود
- تفاوت قدرت آندروژنی خوراچه های ضد بارداری تفاوتی در پیامدهای بالینی ایجاد نمی کند
- در زنان **PCOS** با داروهای ضد بارداری به تنهایی نمی توان هیرسوتیسم را درمان کرد
- ممکن است قرصها مقاومت به اسنولین را در زنان افزایش دهند
- در درمان هیرسوتیسم باید همزمان با تجویز ضد بارداری های خوراکی داروهای ممانعت کننده از عمل آندروژنی نیز تجویز شود

مدروکسی پروژسترون استات

۳) مدروکسی پروژسترون استات: این ترکیب به شکل خوراکی یا تزریقی در درمان هیرسوتیسم موفق بوده است. مکانیسم اثر این دارو کاهش GnRH و آزادسازی گنادوتروپین‌ها و کاهش نهایی ترشح استروژن و تستوسترون از تخمدان است. دوز خوراکی ۲۰-۴۰ میلی گرم روزانه در دوزهای منقسم یا تزریق ۱۵۰ میلی گرم هر شش هفته تا سه ماه است. رشد مو در ۹۵ درصد موارد کاهش می‌یابد. عوارض جانبی مدروکسی پروژسترون استات شامل آمنوره، کاهش تراکم معدنی استخوان، افسردگی، احتباس مایع، سردرد، اختلال عملکرد کبد و افزایش وزن است.



آگونیست های GnRH

۴) آگونیست های GnRH: جهت تشخیص منبع آندروژن (تخمدان یا آدرنال) می توان از آگونیست های GnRH استفاده کرد. این داروها تولید تخمدانی استروئید را تا حد اختگی در بیماران PCOS کاهش می دهند. درمان با لوپرولید استات هر ۲۸ روز (به روش عضلانی) قطر موها را در هیرسوتیسم ناشی از PCOS و هیرسوتیسم ایدیوپاتیک کم می کند. با این درمان غلظت آندروژن های تخمدان کاهش می یابد. بهتر است یک استروژن یا ضد بارداری خوراکی جهت ممانعت از تحلیل رفتن استخوان تجویز شود. سرکوب هیرسوتیسم با افزودن درمان جایگزین استروژن به آگونیست های GnRH، تقویت نمی شود.



گلوکورتیکوئیدها

- از دگزامتازون می توان در درمان هیپراندروژنی با منشا آدرنال و یا نشا دوگانه استفاده کرد
- دگزامتازون به مقدار ۰/۲۵ میلی گرم هر شب یا یک شب در میان جهت سرکوب **DHEAS** به حد کمتر از ۴۰۰ میکروگرم در دسی لیتر شروع میشود
- مصرف دوز بیش از ۰/۵ میلی گرم به دلیل خطر ایجاد سندرم شبه کوشینگ توصیه نمیشود (اثر ۴۰ برابری گلوکورتیکوئیدی دگزامتازون نسبت به کورتیزول) پلایش صبحگاهی غلظت کورتیزول (در حد بیش از ۲ میکروگرم در دسی لیتر) از سرکوب بیش از حد محور هیپوفیز- آدرنال می کاهد

کتوکونازول

۶) کتوکونازول: این داروی ضد قارچ، سیتوکروم‌های کلیوی را در روند سنتز استروئیدها، مهار می‌کند. دوز این دارو ۲۰۰ میلی‌گرم در روز بوده و با این دوز، غلظت آندروستن دیون، تستوسترون و تستوسترون آزاد بیولوژیک در دسترس کاهش می‌یابد. این دارو به ندرت برای کاهش طولانی مدت تولید آندروژن استفاده می‌شود زیرا احتمال بروز بحران آدرنال با سرکوب آدرنو کورتیکال وجود دارد.



اسپرونولاکتون

(۷) اسپرونولاکتون: این آنتاگونیست آلدوسترون با مکانیسم‌های زیر در درمان هیرسوتیسم به کار می‌رود:
- مهار رقابتی دی هیدروتستوسترون در سطح گیرنده داخل سلولی

- سرکوب بیوسنتز تستوسترون با کاهش آنزیم‌های CYP
- افزایش کاتابولیسم آندروژن با افزایش تبدیل محیطی تستوسترون به استرون
- مهار فعالیت ۵ آلفا-ردوکتاز در پوست

درمان با اسپرینولاکتون غلظت تستوسترون تام و آزاد را در هیرسوتیسم ایدیوپاتیک نسبت به PCOS بیشتر کاهش می‌دهد. اما بر غلظت SHBG بی‌اثر است. استفاده روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم برای مدت شش ماه، بهبود ۸۰-۷۰ درصدی به دنبال خواهد داشت. اسپرینولاکتون، سرعت رشد خطی روزانه موهای جنسی، قطر تنه موها و تولید روزانه موها را کاهش می‌دهد. در زنانی که با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم در روز درمان شده‌اند، نسبت به دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز، کاهش بیشتری در قطر تنه موها روی می‌دهد. ۹-۱۲ ماه بعد از شروع درمان، الکترولیز به درمان اضافه می‌شود.



سیپروترون استات

مکانیسم عمل این دارو عبارتست از:

۱. مهار رقابتی تستوسترون و دی هیدروتستوسترون در سطح گیرنده‌های آندروژن (مکانیسم اصلی).

۲. با القای آنزیم‌های کبدی، کلیرانس آندروژن‌های پلازما را افزایش می‌دهد.

۳. با فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی خفیف، غلظت DHEAS را کاهش می‌دهد.

ترکیب این دارو با اتینیل استرادیول باعث کاهش غلظت تستوسترون و آندروستن دیون و سرکوب گنادوتروپین‌ها شده و میزان SHBG را افزایش می‌دهد. تجویز با توالی ۱۰۰ میلی گرم در روز از روز ۵ تا ۱۵ قاعدگی همراه با اتینیل استرادیول و یا روزانه ۳۰ تا ۵۰ میلی گرم از روز ۵ تا ۲۶ درمان موثر علیه هیرسوتیسم شدید و آکنه است. عوارض جانبی سیپروترون شامل ضعف، افزایش وزن، کاهش میل جنسی، خونریزی نامنظم، تهوع و سردرد است. به علاوه این دارو در سگ‌ها، تومورهای کبدی ایجاد کرده است. FDA با مصرف سیپروترون استات موافقت نکرده است.



فلوتامید

۹) فلوتامید: این داروی ضد آندروژن غیراستروئیدی با مهار اتصال آندروژن به گیرنده‌ها در بافت‌های هدف و مهار بیوستنز تستوسترون (به شکل ضعیف) با مقادیر بیشتر در درمان هیرسوتیسم به کار می‌رود. اگر با ضدبارداری‌های خوراکی مصرف شود، پاسخ بهتری ایجاد می‌کند اما عوارضی مثل خشکی پوست، گرگرفتگی، افزایش اشتها، سردرد، ضعف، تهوع، گیجی، کاهش میل جنسی، سمیت کبدی و حساسیت پستان دیده شده است.



فلوتامید

در افراد غیرچاق که دچار هیپرانسولینمی و هیپراندروژنمی و PCOS هستند مصرف همزمان متفورمین، فلوتامید و یک ضدبارداری حاوی دروسپرینون سبب کاهش چربی تام و چربی شکمی و تقلیل Dysadipocytokinemیا در زنان جوان می‌شود. ۵۰-۷۵ درصد بیماران از خشکی پوست و تغییر رنگ ادرار (آبی مایل به سبز) شکایت می‌کنند. احتمال افزایش آنزیم‌های کبدی موجب شده که فلوتامید به عنوان یک داروی روتین برای درمان هیرسوتیسم در نظر گرفته نشود. مصرف فلوتامید در زنانی که تمایل به بارداری دارند، کنترااندیکه است. انجمن آندوکرین مصرف فلوتامید را به عنوان درمان خط اول توصیه نمی‌کند.



فیناسترید

- مهار کننده اختصاصی فعالیت آنزیم ۵ الفا ردوکتاز نوع دو همچون اسپیرینولاکتون سبب بهبود مشابهی در هیرسوتیسم میشود
- قسمت بیشتر بهبود هیرسوتیسم شش ماه پس از درمان با دوز روزانه ۷/۵ میلی گرم دارو روی میرهد
- بهبود هیرسوتیسم در حضور مقادیر فزآینده تستوسترون نشانگر این است که اتصال دی هیدروتستوسترون به گیرنده آندروژن عامل رشد مو است
- فیناستراید مانع تخمگذاری نبوده باعث بی نظمی قاعدگی نمیشود
- مصرف آن در ترکیب با ضد بارداری خوراکی باعث کاهش هر چه بیشتر میزان خلوتامید از نظر تئوریک در چنین مذکر صفات زنانه ایجاد میکند

فیناسترید

- در آمریکا با دوز ۵ میلی گرم برای هیپرپلازی پروستات و دوز یک میلی گرم برای طاسی سر در مردان موافقت شده است

رژکسیون گوه ای تخمندان

۱۲) رژکسیون گوه ای تخمدان: انجام رژکسیون گوه ای دو طرفه تخمدان، سبب کاهش کوتاه مدت غلظت آندروستن دیون و کاهش کم اما طولانی مدت میزان تستوسترون پلاسما می گردد. کاهش رشد مو در ۱۶ درصد بیماران با هیرسوتیسم و PCOS که تحت رژکسیون گوه ای تخمدان قرار گرفته بودند، دیده شده است.

در گزارش های اولیه میزان بارداری بعد از این عمل و تحریک تخمک گذاری، ۸۵ درصد گزارش شده بود اما در گزارشات بعدی میزان حاملگی کمتری دیده شده است. عارضه این عمل میزان بالایی از چسبندگی های اطراف تخمدان است. مواردی از نارسایی زودرس تخمدان و ناباروری را گزارش کرده اند.



الکتروکوثر با لاپاروسکوپي

۱۳) الکتروکوثر با لاپاروسکوپي: این روش جایگزینی برای رزکسیون گوه‌ای تخمدان است و در افراد PCOS شدید که به کلومیفن سیتراات مقاومند، استفاده می‌شود. در آخرین روش برای برش و تسهیل ورود سوزن به تخمدان از جریان ۱۰۰ واتي و برای درمان هر میکروکیست از جریان ۴۰ واتي انعقادی به مدت دو ثانیه استفاده شده و در هر تخمدان ۱۵-۱۰ منفذ ایجاد شده بود، نتیجه این که ۷۲ درصد بیماران در عرض دو سال حامله شدند. با این روش، کاهش غلظت آندروژن و کاهش غلظت LH و افزایش غلظت FSH دیده شده است. اثر مفید آندوکراینولوژیک سوراخ کردن تخمدان در افراد PCOS و بهبودی هیرسوتیسم آنها تا ۹ سال بعد از درمان باقی می‌ماند. دیاترمی یک طرفه سبب فعالیت دوطرفه تخمدان می‌شود.



روش های فیزیکی

- موقتی
- کرم های موضعی با هیدرولیز پیوندهای دی سولفید موها را حل میکنند
- کرم ای-فلورنیتین هیدروکلراید یا دی فلورومتیل اورنیتین به شکل دائمی آنزیم اورنیتین دکربوکسیلاز را در فولیکولهای مو مهار میکند (طول دوره درمان ۸-۶ هفته)
- تراشیدن موها قابل قبول بوده و تغییری در ضخامت و یا تعداد موها ایجاد نمیکند اما کردن مو پاسخ مو به الکترولیز را کاهش میدهد

روش های فیزیکی

WAXing روش کندن مو می باشد که دارای اثر طولانی (تا ۶ هفته) می باشد. روشن کردن مو با پراکسید هیدروژن که گاه با ammonia همراه است باعث از بین رفتن پیگمان های مو می شود. در این روش اگرچه مو نرم و روشن می شود، گاهی مواقع با تغییر رنگ مو و تحریک پوست همراه است و همیشه موثر نیست. الکترولیز و برداشتن موها با لیزر تنها روش های حذف دائمی قابل توصیه هستند.

در الکترولیز، تخریب فولیکول مو با جریان گالوانیک و الکتروکوتر صورت می گیرد. بعد از هر بار الکترولیز ۵۰-۱۵ درصد موها مجدداً رشد می کنند. مشکلات همراه الکترولیز عبارتند از : درد، اسکار پوستی، پیگمانته شدن و هزینه بر بودن.

در روش لیزر، فولیکول مو با انرژی نورانی تخریب می شود. بهتر است ابتدا با درمان دارویی رشد موها متوقف شده، بعد این روش ها استفاده شوند.



داروهای حساس کننده به انسولین

۱۵) داروهای حساس کننده به انسولین: متفورمین (گلوکوفاز)، نوعی داروی آنتی هیپرگلیسمیک از گروه بی گوانید می باشد. این دارو در حاملگی تراژورن نیست و بروز سقط را کاهش می دهد. گرچه خطر پره اکلامپسی و مرگ و میر پره ناتال افزایش می یابد. مکانیسم اثر متفورمین عبارتست از:

۱) با مهار تولید گلوکز توسط کبد و افزایش برداشت محیطی گلوکز، باعث کاهش گلوکز خون می شود.

۲) حساسیت به انسولین را در سطح بعد از گیرنده افزایش داده و مصرف گلوکز را با واسطه انسولین تحریک می کند. متفورمین به تنهایی یا همراه با کلومیفن سیترات احتمال تخمک گذاری را ۹۰ درصد بالا می برد. شایع ترین عوارض متفورمین تهوع، استفراغ، اسهال و نفخ است.



داروهای حساس کننده به انسولین

- از آنجا که متفورمین در مردان دیابتی دچار نارسایی کلیوی ممکن است باعث بروز اسیدوز لاکتیک گشوده شود عملکرد کلیوی پایه مورد بررسی قرار میگیرد
- این دارو در زنان دچار افزایش میزان کراتینین منع مصرف دارد
- با توجه به ارتباط بین سندرم متابولیک و **PCOS** متفورمین خط اول درمان القای تفملگذاری است
- اگر چه هیچ اطلاعات قانع کننده ای در حمایت از اثر متفورمین بر سق وجود ندارد عده ای معتقدند متفورمین میزان **Glycodelin** و پروتئین شماره یک متصل شونده به **IGF** را افزایش میدهد
- به همین علت خطر سقط خود به خودی توسط متفورمین کاهش میابد
- متفورمین خطر تحریک بیش از حد تخمدان را کاهش میدهد

فستق نباشيد

