

شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت نوع ۲ در خانم های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و لزوم غربالگری کلیه خانم های با PCOS برای اختلال تحمل گلوکز

امیر بهرامی*

چکیده

مقدمه: نشانگان تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که با اختلالات قاعدگی به علت عدم تخمک گذاری مزمن و افزایش غلظت آندروژنهای خون مشخص می شود، یکی از شایعترین اختلالات غدد درون ریز خانم ها در سنین باروری به شمار می رود. قریب ۳۰ - ۴۰٪ خانم های با PCOS قبل از ۴۰ سالگی دچار اختلال تحمل گلوکز (IGT) یا دیابت قندی (DM) می شوند. هدف از این مطالعه که در فاصله سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰ در درمانگاه غدد درون ریز انجام گرفته، عبارت است از تعیین میزان شیوع IGT و DM در خانم های مبتلا به PCOS در مقایسه با خانم های سالم.

روشها: تعداد ۳۰۲ نفر خانم مبتلا به PCOS و ۱۱۶ نفر خانم به عنوان گروه شاهد وارد این مطالعه شدند. تشخیص PCOS بر پایه معیارهای بالینی شامل اختلالات قاعدگی همراه با علائم و نشانه های بالینی و پرابالینی (paraclinical) فزونی آندروژنها و رد علل دیگر داده شد. هیچ یک از بیماران از قبل مورد شناخته شده دیابت نبودند و حداقل از چند ماه پیش دارویی دریافت نمی کردند. در کلیه بیماران و گروه شاهد شرح حال مناسب تهیه و معاینه بالینی انجام شد. فشار خون، قد، وزن، دور کمر، دور لگن، شدت هیرسوتیسم و دیگر نشانه های فزونی آندروژن تعیین و ثبت گردید. غلظت تام سرمی تستوسترون و DHEA-S هم در گروه بیماران و هم در گروه شاهد اندازه گیری شد. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) با تجویز خوراکی ۷۵ گرم گلوکز بعد از ناشتایی شبانه ۱۰ - ۱۲ ساعته در بین ساعات ۸ و ۹ صبح در کلیه بیماران و گروه شاهد انجام و قند خون قبل و ۲ ساعت بعد به روش گلوکز اکسیداز اندازه گیری شد. معیارهای ارائه شده توسط سازمان جهانی سلامت (WHO) برای تفسیر نتایج آزمون تحمل گلوکز مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: سن بیماران از ۳۸ - ۱۵ سال (24 ± 6) = انحراف معیار $\pm$ میانگین) و سن گروه شاهد ۱۶ تا ۴۱ سال (27 ± 8) = انحراف معیار $\pm$ میانگین) و شاخص توده بدن (BMI) در بیماران از $18/8 - 46/5$ ($24/5 \pm 7/2$) و در گروه شاهد از $16/3 - 32/7$ ($24/7 \pm 8/4$) کیلوگرم بر متر مربع متغیر بود و از این جهات تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. از نظر شاخص های آزمایشگاهی، غلظت سرمی تستوسترون و DHEA-S در گروه بیماران به طور چشمگیری بیشتر از گروه شاهد بود. ۱۹۸ نفر از بیماران ($65/5\%$) و ۷۹ نفر از افراد گروه شاهد (68%) BMI مساوی یا بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند و به عبارت دیگر دچار اضافه وزن یا چاقی بودند. ۵۴٪ بیماران و ۵۱/۶٪ افراد گروه شاهد نیز چاق بودند ($BMI \leq 27kg/m^2$). ۹۶ بیمار ($31/7\%$) مبتلا به PCOS اختلال تحمل گلوکز (IGT) و ۲۷ بیمار ($8/9\%$) دیابت داشتند در حالی که میزان شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در گروه شاهد به ترتیب ۱۴/۶٪ و ۵/۱٪ بود. بدین ترتیب شیوع IGT و دیابت در خانم های مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر است ($P < 0/005$). در خانم های غیر چاق مبتلا به PCOS پروالانس IGT و دیابت به ترتیب ۱۷/۲٪ و ۳/۶٪ بود در حالی که در خانم های غیر چاق گروه شاهد این اعداد

۱- استاد بیماریهای غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

به ترتیب ۸/۹٪ و ۱/۷٪ می باشد. در خانم‌های چاق مبتلا به PCOS ($BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$) شیوع IGT و دیابت به ترتیب ۴۴/۱٪ و ۱۳/۵٪ و در خانم‌های چاق گروه شاهد ۲۰٪ و ۱۰٪ بود.

نتیجه گیری: از نتایج فوق چنین استدلال می شود که خطر پیدایش IGT و دیابت در خانم‌های مبتلا به PCOS (چاق و غیر چاق) به مراتب بیشتر از خطر آن در خانم‌های غیر مبتلا به PCOS میباشد. با توجه به شیوع بالای IGT و دیابت تیپ ۲ در بیماران با PCOS، غربالگری کلیه مبتلایان به این سندرم در هر رده سنی و گروه وزنی برای IGT و دیابت توصیه می شود.

کلیدواژه‌ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت در برابر انسولین، دیابت، اختلال تحمل گلوکز، غربالگری

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که با اختلالات قاعدگی به علت عدم تخمک گذاری مزمن و افزایش غلظت آندروژنهای خون مشخص می‌شود، یکی از شایعترین اختلالات غدد درون ریز خانمها در سنین باروری به شمار می‌رود [۶-۱]. اگر چه علت PCOS هنوز در پرده ابهام است، به نظر می‌رسد که عوامل متعددی در پیدایش آن دخیل باشند. مقاومت در برابر عمل انسولین و اختلال در ترشح آن از ویژگیهای خانمهای مبتلا به PCOS به شمار می‌آید [۷-۹]. حداقل نیمی از خانمهای مبتلا به PCOS چاقند و چاقی نقش عمده‌ای در پیدایش مقاومت در برابر انسولین دارد ولی چنین مقاومتی تنها مختص خانمهای مبتلا به PCOS چاق نیست. خانمهای با PCOS که وزن مطلوب دارند نیز در مقایسه با خانمهای سالم بیشتر به اثر انسولین مقاومند (۱۰-۱۳). نقص در ترشح انسولین در گروهی از خانمهای مبتلا به PCOS طی برخی مطالعات نشان داده شده است [۱۴-۱۸]. نقش مقاومت در برابر انسولین در سبب شناسی PCOS در سالهای اخیر توجه بیشتری را به خود جلب کرده است زیرا داروهایی که مقاومت در برابر انسولین را کاهش می دهند، غلظت آندروژنهای خون را کاهش و تغییرات متابولیک ایجاد شده را تا حدودی اصلاح می کنند [۱۹-۲۹]. بیماران با PCOS در معرض خطر ابتلا به گروهی از اختلالات متابولیک هستند که عمده ترین آنها عبارتند از: سندرم مقاومت در برابر انسولین، اختلال تحمل گلوکز و دیابت، هیپرتانسیون، اختلالات چربیهای خون، و بیماریهای قلبی عروقی [۳۰-۴۳]. قریب ۴۰ - ۳۰ درصد خانمهای با PCOS قبل از ۴۰ سالگی دچار اختلال تحمل گلوکز یا دیابت می شوند

[۴۴-۴۷]. انجمن دیابت آمریکا (ADA)^۱ در آخرین توصیه خود بیماران مبتلا به PCOS را در زمره افرادی قرار داده که احتمال پیدایش اختلال تحمل گلوکز و دیابت در آنها بالاست و لذا غربالگری را در آنان پیشنهاد کرده است [۴۸]. پژوهشهای قبلی نشان داده که اختلال تحمل گلوکز (IGT) و دیابت در جمعیت بزرگسال کشور ما شیوع بالایی دارد [۲۹-۵۱] ولی در مورد میزان شیوع آنها در خانمهای مبتلا به PCOS مطالعه شاهد داری انجام نشده است. هدف از این مطالعه که در فاصله سالهای ۱۳۷۶ تا ۱۳۸۰ در درمانگاه غدد درون ریز انجام گرفته، تعیین میزان شیوع IGT و دیابت در خانمهای مبتلا به PCOS در مقایسه با خانمهای سالم است.

روشها

تعداد ۳۰۲ خانم مبتلا به PCOS و ۱۱۶ نفر خانم به عنوان گروه شاهد وارد این مطالعه شدند تشخیص PCOS بر پایه معیارهای بالینی شامل اختلالات قاعدگی همراه با علامات و نشانههای بالینی و پرابالینی فزونی آندروژنها و رد علل دیگر داده شد. افراد گروه شاهد از بین خانمهایی که با گره تیروئید، گواتر ساده یا گواتر چند گرهی (مولتی ندولر) در درمانگاه پیگیری می‌شدند انتخاب گردیدند. در کلیه این خانمها سیکل های قاعدگی منظم بود و هیچیک پرمویی نداشتند. هیچیک از بیماران و افراد گروه شاهد مورد شناخته شده دیابت از قبل نبودند. در کلیه بیماران و گروه شاهد شرح حال مناسب تهیه و معاینه بالینی انجام شد. فشار خون، قند، وزن، BMI، دور کمر، دور لگن، شدت هیرسوتیسم و دیگر نشانه‌های زیادی آندروژن تعیین و

¹ American Diabetes Association

(SD) و شاخص توده بدن (BMI) در بیماران ۴۶/۵ - ۱۸/۸ (۳۴/۵ ± ۷/۲) و در گروه شاهد از ۴۷/۶ - ۱۶/۳ (۳۲/۷ ± ۸/۴) کیلوگرم بر متر مربع متغیر بود و از این جهات تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. مشخصات بالینی و یافته های آزمایشگاهی بیماران و افراد گروه شاهد در جدول ۱ نشان داده شده است.

از نظر شاخص های آزمایشگاهی غلظت سرمی تستوسترون و DHEA - S در گروه بیماران به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. ۱۹۸ نفر از بیماران (۶۵/۵٪) و ۷۹ نفر از افراد گروه شاهد (۶۸٪) BMI مساوی یا بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع داشتند و به عبارت دیگر چاق یا دارای اضافه وزن بودند. ۵۴٪ بیماران و ۵۱/۶٪ افراد گروه شاهد نیز چاق ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) بودند. قند پلاسمای ناشتا و ۲ ساعت بعد از ۷۵ گرم گلوکز خوراکی (Mean ± SD) در بیماران و گروه شاهد در

ثبت گردید. غلظت سرمی تستوسترون تام و DHEA-S به روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از کیت های Spectria (Orion Diagnostica, Finland) تهیه شده توسط شرکت کاوشیار، هم در گروه بیماران و هم در افراد گروه شاهد اندازه گیری شد. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) با تجویز خوراکی ۷۵ گرم گلوکز بعد از ناشتایی شبانه ۱۰ - ۱۲ ساعته در بین ساعتهای ۸ و ۹ صبح در کلیه بیماران و گروه شاهد انجام و قند خون قبل و ۲ ساعت بعد به روش گلوکز اکسیداز اندازه گیری شد. معیارهای ارائه شده توسط WHO برای تفسیر نتایج آزمون تحمل گلوکز مورد استفاده قرار گرفت و $BMI \leq 27 \text{ kg/m}^2$ به عنوان معیار چاقی انتخاب گردید.

یافته ها

سن بیماران از ۱۵ - ۳۸ سال ($\text{mean} \pm \text{SD} = 24 \pm 6$) و سن گروه شاهد از ۱۶ - ۴۱ سال ($\text{mean} \pm = 27 \pm 8$)

جدول ۱- مشخصات بالینی و یافته های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به PCOS و افراد گروه شاهد

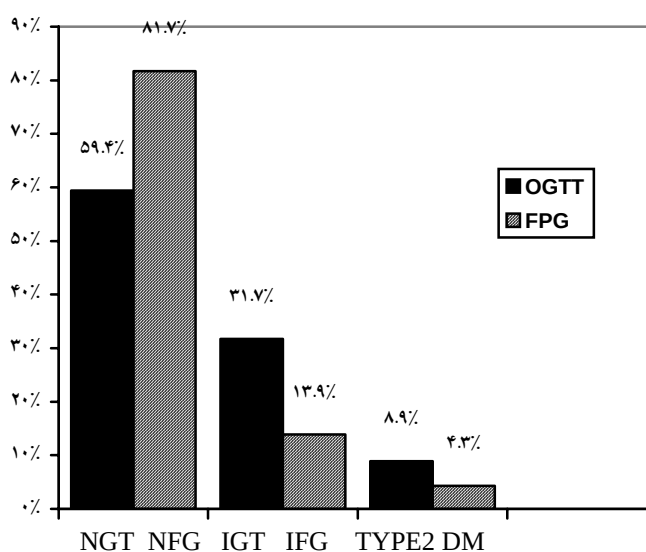
پارامتر	بیماران با PCOS (۳۰۲ = تعداد)	افراد گروه شاهد (۱۱۶ = تعداد)
سن (سال) ($\text{mean} \pm \text{SD}$)	24 ± 6 (۱۵ - ۳۸)	27 ± 8 (۱۶ - ۴۱)
شاخص توده بدن (kg/m^2)	34.5 ± 7.2 (۱۸/۸ - ۴۶/۵)	32.7 ± 8.4 (۱۶/۳ - ۴۷/۶)
نسبت دور کمر به لگن (waist/hip)	0.89 ± 0.12 (۰/۷۱ - ۱/۲۰)	0.86 ± 0.1 (۰/۷۴ - ۱/۱۴)
تستوسترون تام سرم (ng/dL)	87 ± 42.6 (۴۱ - ۲۰۴)	29.4 ± 14.5 (۱۲ - ۷۶)
غلظت DHEA S سرم (ng/dL)	240.8 ± 114.1 (۴۹۲ - ۶۱۴۸)	142.9 ± 63.4 (۲۳۵ - ۲۹۷۱)
قند پلاسمای ناشتا (mg/dL)	94 ± 22.6 (۸۱ - ۲۱۴)	83 ± 6 (۵۷ - ۱۲۸)
قند پلاسمای دو ساعت بعد از گلوکز (mg/dL)	143 ± 51 (۷۵ - ۳۱۲)	117 ± 25 (۸۲ - ۲۴۶)

جدول ۲- شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در خانم های با PCOS و افراد گروه شاهد

بیماران و گروه شاهد	اختلال تحمل گلوکز	دیابت
تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
خانمهای با PCOS (تعداد=۳۰۲)	۹۶ (۳۱/۷٪)	۲۷ (۸/۹٪)
خانمهای گروه شاهد (تعداد=۱۱۶)	۱۷ (۱۴/۶٪)	۶ (۵/۱٪)

جدول ۳- شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در بیماران با PCOS و افراد گروه شاهد بر پایه شاخص توده بدن

افراد گروه شاهد		بیماران با PCOS		
BMI < ۲۷	BMI ≥ ۲۷	BMI < ۲۷	BMI ≥ ۲۷	
٪۸/۹	٪۲۰	٪۱۷/۲	٪۴۴/۱	اختلال تحمل گلوکز (٪)
٪۱/۷	٪۱۰	٪۳/۶	٪۱۳/۵	دیابت (٪)



شکل ۱- شیوع IFG, IGT و دیابت نوع ۲ بر اساس معیارهای ADA و WHO

NGT = Normal Glucose Tolerance, NFG = Normal Fasting Glucose

جدول ۱ ثبت شده است. ۹۶ بیمار (٪۳۱/۷) مبتلا به PCOS اختلال تحمل گلوکز (IGT) و ۲۷ بیمار (٪۸/۹) دیابت داشتند. در حالی که شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در گروه شاهد به ترتیب ٪۱۴/۶ و ٪۵/۱ بود (جدول ۲). بدین ترتیب شیوع IGT و دیابت در خانمهای مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر است ($P < ۰/۰۰۵$). در خانمهای غیر چاق مبتلا به PCOS شیوع IGT و دیابت به ترتیب ٪۱۷/۲ و ٪۳/۶ بود در حالی که در خانم غیر چاق گروه شاهد این اعداد به ترتیب ٪۸/۹ و ٪۱/۷ است. در خانمهای چاق مبتلا به PCOS ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) شیوع IGT و دیابت به ترتیب ٪۴۴/۱ و ٪۱۳/۵ و در خانمهای چاق گروه شاهد ٪۲۰ و ٪۱۰ بود (جدول ۳). شکل ۱ شیوع IFG (Impaired fasting glucose)،

بحث

پژوهش های دهه اخیر نشان داده اند که شیوع دیابت در ایران در حد متوسط جهانی و بین ۲ تا ۴٪ است. دیابت نوع ۲ در افراد بالای ۳۰ سال بین ۶ تا ۱۱٪ و شیوع IGT بین ۷ تا ۱۳٪ در نواحی مختلف کشور گزارش گردیده است [۴۹-۵۵]. از آنجا که دیابت با بیمارگینی (morbidity) و مرگ و میر بالایی همراه است و از این راه هزینه های سرسام آوری را به جامعه تحمیل می نماید، به کارگیری راه حل هایی به منظور جلوگیری، یا حداقل به

جدول ۱ ثبت شده است. ۹۶ بیمار (٪۳۱/۷) مبتلا به PCOS اختلال تحمل گلوکز (IGT) و ۲۷ بیمار (٪۸/۹) دیابت داشتند. در حالی که شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در گروه شاهد به ترتیب ٪۱۴/۶ و ٪۵/۱ بود (جدول ۲). بدین ترتیب شیوع IGT و دیابت در خانمهای مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی داری بالاتر است ($P < ۰/۰۰۵$). در خانمهای غیر چاق مبتلا به PCOS شیوع IGT و دیابت به ترتیب ٪۱۷/۲ و ٪۳/۶ بود در حالی که در خانم غیر چاق گروه شاهد این اعداد به ترتیب ٪۸/۹ و ٪۱/۷ است. در خانمهای چاق مبتلا به PCOS ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) شیوع IGT و دیابت به ترتیب ٪۴۴/۱ و ٪۱۳/۵ و در خانمهای چاق گروه شاهد ٪۲۰ و ٪۱۰ بود (جدول ۳). شکل ۱ شیوع IFG (Impaired fasting glucose)،

تاخیر انداختن پیدایش آن توجه مسئولان و پژوهشگران بهداشت و درمان را به خود جلب کرده است. یکی از این راه حل‌ها عبارت است از شناسایی جمعیت در معرض خطر و استفاده از شیوه‌هایی برای پیشگیری یا به تعویق انداختن پیدایش دیابت در آنان. بدین منظور انجمن دیابت آمریکا گروه‌های جمعیتی خاصی را مشخص و غربالگری برای IGT و دیابت را در آنان برای پزشکان توصیه کرده است [۴۸]. یکی از این گروه‌های جمعیتی، خانم‌های مبتلا به PCOS می‌باشد [۴۸]. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که حدود ۳۰-۴۰٪ خانم‌های بالغ دچار PCOS، تحمل گلوکز غیر طبیعی (IGT یا DM) دارند [۴۷-۴۹، ۵۳]. این نخستین مطالعه شاهددار در مورد اختلال متابولیسم گلوکز در بیماران با PCOS در کشور است. در این مطالعه تعداد زیادی خانم مبتلا به PCOS به صورت آینده‌نگر از نظر اختلال متابولیسم گلوکز با خانم‌های غیر مبتلا به PCOS با آزمون تحمل گلوکز خوراکی مورد بررسی قرار گرفتند. هدف از این مطالعه عبارت بود از تعیین شیوع IGT و دیابت نوع ۲ در خانم‌های مبتلا به PCOS. مطالعه حاضر نشان می‌دهد که ۳۱/۷٪ خانم‌های دچار PCOS از اختلال تحمل گلوکز (IGT) و ۸/۹٪ آنان از دیابت رنج می‌برند، در حالی که شیوع IGT و دیابت در خانم‌های گروه شاهد به ترتیب ۱۴/۶٪ و ۵/۱٪ می‌باشد. بدین ترتیب می‌توان چنین استنباط کرد که خانم‌های با PCOS مقایسه با افراد شاهد دارای سن و وزن تقریباً یکسان، بیشتر در معرض ابتلا به اختلال تحمل گلوکز هستند. این اختلال هم در خانم‌های غیرچاق و هم در افراد چاق دچار PCOS وجود دارد. اگر چه شیوع IGT و دیابت با بالا رفتن سن و ازدیاد BMI در خانم‌های با PCOS افزایش می‌یابد، خطر پیدایش اختلالات فوق در همه گروه‌های سنی و با هر BMI بیشتر از خانم‌های گروه شاهد است. همچنین شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت در بانوان

مبتلا به PCOS در مقایسه با شیوع اختلالات مزبور در خانم‌های بالای ۳۰ سال کشور [۴۹-۵۱، ۵۴، ۵۵] به مراتب بیشتر است. انجمن دیابت آمریکا برای تشخیص دیابت اندازه‌گیری قند پلاسمای ناشتا (FPG) را برای غربالگری افراد بی‌علامت توصیه کرده است [۵۲] لیکن مطالعات اخیر [۴۷-۴۹، ۵۲] نشان می‌دهند که اندازه‌گیری قند پلاسمای ناشتا روش غربالگری حساسی در بیماران با PCOS نیست. به عبارت دیگر FPG نمی‌تواند به طور قابل اطمینانی IGT و دیابت را در بانوان مبتلا به PCOS مشخص نماید. با استفاده از معیارهای تشخیص دیابت بر پایه قند پلاسمای ناشتا ارائه شده توسط انجمن دیابت آمریکا در این مطالعه تنها ۱۳/۹٪ بیماران IFG و ۴/۳٪ دیابت داشتند (در مقایسه با ۳۱/۷٪ IGT و ۸/۹٪ دیابت بر اساس OGTT) و لذا بر اساس معیارهای ADA بیش از نیمی (۱۴ بیمار از ۲۷ بیمار) از افراد دیابتی مبتلا به PCOS تشخیص داده نمی‌شوند. به طور کلی در خانم‌های مبتلا به PCOS اختلال تحمل گلوکز و دیابت در مقایسه با خانم‌های غیرمبتلا به این بیماری شیوع بالایی دارد. اگر چه شیوع IGT و دیابت با افزایش سن و شاخص توده بدن (BMI) بیشتر می‌شود، اختلالات مزبور در خانم‌های جوان و غیرچاق نیز شیوع بالاتری دارد. نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر مطابقت دارد.

پیشنهاد می‌شود خطر پیدایش اختلالات متابولیسم گلوکز (IGT و DM) به کلیه خانم‌های مبتلا به PCOS گوشزد و لزوم اصلاح شیوه زندگی توصیه شود. همچنین پیشنهاد می‌گردد که کلیه خانم‌های مبتلا به PCOS بدون در نظر گرفتن سن و BMI برای IGT و دیابت غربالگری شوند و برای غربالگری آنها آزمون تحمل گلوکز استاندارد به کار رود.

مآخذ

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 853-61.
2. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1980; 12: 177-207.
3. Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Taymor ML. Clinical aspects of the polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1977; 49: 552-6.

4. Knochenauer ES, Key TJ, Kahsar-Mitter M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the Polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 3078–82.
5. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecological Endocrinology* 1987; 1: 235–5.
6. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome. Prevalence and associated disease risks. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28: 247–63.
7. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1983; 147: 588–92.
8. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997; 18: 774–800.
9. Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome—a clinical, endocrine, and echographic study of 240 patients. *Gynecological Endocrinology* 1996; 10: 319–26.
10. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57: 356–9.
11. EK I, Arner P, Bergqvist A, Carlstrom K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1147–53.
12. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity, and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 942–94.
13. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165–74.
14. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
15. Ehrmann D, Sturis J, Byrne M, Karrison T, Rosenfield R, Polonsky K. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigations* 1995; 96: 520–7.
16. Ehrmann D, Byrne M, Sturis J, Rosenfield R, Polonsky K: β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). In: *Polycystic ovary syndrome*. Proceedings of Polycystic ovary syndrome, Sero Symposium USA, Boston, MA, 18 – 21 May 1995. New York: Springer; 1996. p 126–41.
17. Jialal I, Naiker P, Reddi K, Moodley J, Joubert SM. Evidence for insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1987; 64: 1066–9.
18. Holte J. Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 10: 221–47.
19. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 3299–306.
20. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1992; 36: 105–11.
21. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647–54.
22. Ehrmann DA, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2108–16.
23. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 524–30.
24. Ehrmann DA. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1996; 28: 423–38.
25. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, and Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 148–56.
26. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, and Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 576–80.

27. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2108-16.
28. Hartass FE, Plymate SR, Fariss BL, Belts RP. Weight loss is associated with correction of gonadotropin and sex steroid abnormalities in the obese anovulatory females. *Fertility and Sterility* 1984; 42: 649-51.
29. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F. et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 68: 173-9.
30. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 1897-99.
31. Dahlgren E, Lapidus L, Janson P, Lindstedt G, Johansson S, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 1994; 61: 455-60.
32. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1992; 37: 119-25.
33. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance – mechanism, syndromes, and implications. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 938-48.
34. Chang RJ, Geffner ME. Associated non-ovarian problems of polycystic ovarian disease: insulin resistance. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1985; 12: 675-85.
35. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1994; 41: 463-71.
36. Guzick D, Talbott E, Sutton-Tyrrell K, Herzog H, Kuller L, Wolfson SJ. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1996; 174: 1224-32.
37. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1995; 15: 821-6.
38. Birdsall M, Farquhar C, White H. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Annals of Internal Medicine* 1997; 126: 32-5.
39. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 61: 946-51.
40. Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, et al. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: Independent associations with increased insulin and androgen. *Clinical Chemistry* 1990; 36: 283-9.
41. Dahlgren E, Janson P, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1992; 71: 599-604.
42. Mattsson LA, Cullberg G, Hamberger L, Samsioe G, Silfverstolpe G. Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertility and Sterility* 1984; 42: 279-84.
43. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 1992; 71: 599-604.
44. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
45. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 66-71.
46. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 38-44.
47. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, and Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 1017-23.
48. American Diabetes Association (ADA), Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1): S15.
49. Azizi F. Diabetes mellitus in the Islamic Republic of Iran. *IDF Bulletin* 1996; 4: 38-9.
50. Larijani B, Bastanhagh M, Pajouhi M, et al. Prevalence of NIDDM in Tehran. Proceedings of the Third International Congress on Endocrine Disorders, Tehran, 1995 September 4 – 8.

51. Amini M, Afshinnia F, Bashardoost N, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in Isfahan city population in 1993. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997; 38: 185–90.
 52. Report of the Expert Committee of American Diabetes Association on the Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97.
 53. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, and Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 DM and IGT in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 165-9.
۵۴. نوایی، لیدا؛ کیمیگر، مسعود؛ عزیزی، فریدون. بررسی شیوع دیابت و IGT در اسلام شهر و مقایسه روش غربالگری با نتایج OGTT برای تشخیص اختلالات تحمل گلوکز. پژوهش در پزشکی ۱۳۷۶؛ سال ۲۱، شماره ۱، ۵۸ – ۹۷.
۵۵. عزیزی، فریدون؛ نوایی، لیدا. بررسی شیوع دیابت و عدم تحمل گلوکز در روستاهای استان تهران. حکیم، ۱۳۸۰؛ دوره چهارم، شماره دوم، ۹۹ – ۹۲.