



بررسی سندرم متابولیک در مادران زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

مرضیه اکبرزاده^{۱*} (M.Sc.)، فرشته مرادی^۲ (M.Sc.)، محمدحسین دباغ منش^۳ (M.D.)، پیمان جعفری^۴ (Ph.D.)، محمد ابراهیم پارسانژاد^۵ (M.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- دانشکده پرستاری و مامایی- گروه مامایی- مربی. ۲- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- دانشکده پرستاری و مامایی- دانشجوی فوق لیسانس مامایی. ۳- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- دانشکده پزشکی شیراز- مرکز تحقیقات غدد- دانشیار. ۴- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- گروه آمار زیستی- استادیار. ۵- دانشگاه علوم پزشکی شیراز- دانشکده پزشکی- استاد.

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۳/۱۲، تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۱/۲۴

چکیده

مقدمه: تقریباً ۴۰٪ از خواهران سالم زنان مبتلا به سندرم مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، دارای فنوتیپ هایپراندورژنمیا بوده و دارای اختلالات متابولیکی نیز می باشند. هدف این مطالعه، بررسی سندرم متابولیک و تستوسترون آزاد در مادران زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به درمانگاه های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد.

مواد و روش ها: مطالعه بر روی ۳۴ نفر از مادران زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک و ۳۴ نفر از وابستگان زنانی که مبتلا به سندرم پلی کیستیک نبودند، صورت گرفته است. متغیرهای فشارخون، قد و وزن، سطح سرمی انسولین، قند خون، تستوسترون و لیپوپروتئین ها در دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند. سندرم متابولیک طبق شاخص های (Adult Treatment Panel III) و (International Diabetes Federation) IDF، مقاومت به انسولین طبق نمایه های (Homeostasis Model Assessment Index) HOMA، و انسولین ناشتا، (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) و $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: فراوانی نسبی سندرم متابولیک طبق شاخص ATP III و IDF در مادران زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک با فراوانی نسبی این سندرم در وابستگان زنان سالم تفاوت آماری معناداری نداشت ($P > 0.05$). میانگین قند خون ناشتا، فشارخون، تستوسترون خون، کلسترول تام، LDL خون، تری گلیسرید در مادران زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک به طور معناداری بالاتر از وابستگان زنان سالم بود ($P < 0.05$). چاقی مرکزی در دو گروه تفاوت آماری معناداری با یکدیگر نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: وابستگان درجه یک زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به خصوص مادران آنها در معرض خطر ابتلا به افزایش قند خون و اختلالات چربی های خون می باشند.

واژه های کلیدی: سندرم متابولیک، تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین، اختلال تحمل به گلوکز.

Original Article

Knowledge & Health 2011;6(1): 36-43

Metabolic Syndrome in the Mothers of Women with Polycystic Ovarian Syndrome

Marzieh Akbarzadeh^{1*}, Fereshte Moradi², Mohammad Hosein Dabagh Manesh³, Peyman Jafari⁴, Mohamad Ebrahim Parsanejad⁵

1- Instructor, Faculty of Nursing and Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. 2- M.Sc. Student in Midwifery, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. 3- Associate Professor, Endocrine and Metabolism Research Center, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. 4- Assistant Professor, Biostatistics Dept., Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. 5- Professor, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Abstract:

Introduction: About 40% of PCOS affected women's sisters have hyperandrogenemia and are exposed to metabolic syndrome risk. This study aimed at investigating metabolic disorders and level of testosterone in immediate relatives (mothers) of patients with polycystic ovarian syndrome.

Methods: The study was conducted over 34 mothers of patients with polycystic ovarian syndrome, and 34 relatives of women without the syndrome. Blood pressure, height and weight, a blood sample were obtained from all participants in order to investigate their serum insulin, blood sugar, testosterone and lipoproteins. Metabolic syndrome was evaluated based on ATP III (Adult Treatment Panel III) and IDF (International Diabetes Federation), and resistance to insulin was evaluated based on HOMA indices (Homeostasis Model Assessment Index) and QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) and fasting blood sugar and $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Results: The prevalence of metabolic syndrome in mothers of the PCOS was according to ATP III index and IDF index was not significantly different from the relatives of healthy group ($P > 0.05$). The means of fasting blood sugar, blood pressure, serum testosterone, total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride in mothers of the healthy women were very different from those of the mothers of the patients ($P < 0.05$). Central obesity was not significantly different in the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Immediate relatives especially mothers of women suffering from polycystic ovarian syndrome are exposed to metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic disorders, Polycystic ovarian syndrome, Insulin resistance, Impaired glucose tolerance.

Conflict of Interest: No

Received: 2 June 2010

Accepted: 13 February 2011

*Corresponding author; Email: akbarzadehmarzieh@yahoo.com

مقدمه

یکی از اختلالات شایع غدد آندوکراین در زنان، سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovarian syndrome) می باشد. فرم کلاسیک این سندرم به صورت آمنوره یا قاعدگی کاملاً نامنظم، نازایی، هیپرسوتیسم، چاقی و بزرگی دوطرفه تخمدان پر از کیست است (۱). این سندرم یک بیماری ژنتیکی است که در حدود ۶ تا ۱۰ درصد از زنان سنین باروری (۱۵ تا ۴۵ ساله) را گرفتار می کند (۲ و ۳). سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع ترین علت افزایش آندروژن ها و هیپرسوتیسم می باشد. در بیش از ۵۰٪ بیماران مبتلا به این سندرم چاقی وجود دارد، چربی بدن معمولاً به شکل مرکزی (چاقی آندروئیدی) تجمع می یابد و افزایش نسبت دور کمر به دور باسن سبب افزایش خطر دیابت شیرین و بیماری های قلبی - عروقی می گردد (۱).

میزان شیوع اختلال تحمل گلوکز و دیابت شیرین در این افراد به ترتیب ۱۶ تا ۳۵ درصد و ۲/۵ تا ۱۷/۷ درصد می باشد (۴). موارد ذکر شده حتی در زنان غیرچاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز به شکل خفیف افزایش می یابند (به ترتیب ۱۰٪ برای عدم تحمل به گلوکز، ۱/۵٪ برای دیابت)؛ در مقابل در جمعیت عمومی ایالت متحده این مقادیر به ترتیب برای اختلال تحمل گلوکز ۷/۸٪ و برای دیابت ۱٪ افزایش دارند. شیوع دیابت نوع ۲ در زنان مبتلا، در سنین پیش از منوپوز چهار برابر زنان سالمی است که در همان محدوده سنی قرار دارند (۸٪ در مقابل ۳۲٪) (۲). در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک وضعیت غیرطبیعی لیپوپروتئین ها نیز شایع است. این اختلالات شامل افزایش میزان کلسترول تام، تری گلیسریدها و لیپوپروتئین با چگالی کم و کاهش میزان لیپوپروتئین با چگالی بالا و آپوپروتئین می باشند. مشاهدات دیگر در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک عبارت است از افزایش شیوع پرفشاری خون با گذشت زمان و رسیدن شیوع آن به میزان ۴۰٪ در حول و حوش سن یائسگی، بالا رفتن شیوع آرترواسکلروز و بیماری های قلبی - عروقی و افزایش ۷ برابری خطر سکته قلبی و از سایر عوارض سندرم تخمدان پلی کیستیک می توان آینه شبانه و نازایی را نام برد (۳).

در سال ۱۹۸۸ «جرالد ریون» مجموعه ای از عوامل خطر بیماری های قلبی عروقی را تحت عنوان سندرم نامگذاری کرد. این عوامل شامل پرفشاری خون، عدم تحمل به گلوکز، تری گلیسرید بالا و پایین بودن (۵). سندرم هم چنین به نام های دیگری از جمله سندرم متابولیک و سندرم مقاومت به انسولین نیز شناخته می شود (۶، ۷، ۸، ۹ و ۱۰). شیوع سندرم متابولیک در حقیقت در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک برابر میزان آن در جمعیت عمومی امریکا است (به ترتیب ۴۶٪ در مقابل ۲۳٪) (۱۱ و ۱۲).

در مطالعات قبلی نقش مرکزی انسولین در پاتوژنز این اختلال شناخته شده است. شیوع خانوادگی بالای این بیماری، ژنتیکی بودن آن را مطرح می کند اما اطلاعات محدودی راجع به ژن یا ژن های درگیر وجود دارد.

نیز و همکارانش در سال ۲۰۰۱ مطالعه ای در بخش آندوکرینولوژی و متابولیسم دانشگاه چیل انجام دادند. این مطالعه به منظور ارزیابی اختلالات متابولیک در خانواده بیماران و تعیین خطر نسبی پیشرفت یکی از این اختلالات در مقایسه با گروه شاهد صورت گرفت. افراد شرکت کننده در این مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا و ۶۰ زن سالم در گروه شاهد بودند. اطلاعات از تاریخچه بالینی و مصاحبه شخصی با بیماران، گروه شاهد و خویشاوندانشان (برادران، والدین و پدر بزرگ ها و مادر بزرگ ها) جمع آوری شد. اختلالات متابولیک مانند دیس لیپیدی، چاقی، هیپرتانسیون و دیابت مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد شیوع اختلالات متابولیکی در خویشاوندان بیماران ۶۲٪ و در خویشاوندان گروه شاهد ۲۷/۸٪ بود (۰/۰۵) احتمال پیشرفت اختلال متابولیک در خانواده بیماران در مقایسه با گروه شاهد ۲/۷ برابر بالاتر بود (۱۳).

در مطالعه ای که توسط بیلدیز و همکارانش در سال (۲۰۰۳) در ترکیه بر روی خانواده ۵۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد، نشان داد که شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در مادران بیماران به ترتیب ۱۳٪ و ۳۰٪ بود و شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در پدران بیماران به ترتیب ۲۷٪ و ۳۱٪ گزارش شده است (۱۴). این محققین غربالگری خانواده بیماران را ضروری دانستند، زیرا این بیماران در معرض خطر ابتلا به دیابت و بیماری های قلبی - عروقی هستند و حتی در افرادی که عدم تحمل به گلوکز وجود ندارد مقاومت به انسولین دیده می شود (۱۴).

با توجه به رشد بیماری های قلبی - عروقی به خصوص در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران در سال های اخیر (۱۵ و ۱۶) این موضوع جزء مهم ترین علل مرگومیر قرار دارد و با توجه به اهمیت این موضوع مجموعه ای از عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی تحت عنوان سندرم متابولیک شناخته شده اند.

عوامل مختلفی که در پیشرفت شیوع سندرم متابولیک مؤثر هستند شامل: مقاومت نسبت به انسولین، چاقی مرکزی، پرفشاری خون، اختلالات چربی خون، اختلالات آندوتلیوم عروق و اختلالات انعقادی، میکروآلبومینوری، استعداد ژنتیکی و عوامل مرتبط با نحوه زندگی (چاقی، فعالیت بدنی، استرس) می باشند.

جهت بررسی این فرضیه که مقاومت به انسولین، اختلال چربی های خون و تحمل به گلوکز در خویشاوندان درجه اول بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک فراوان دیده می شود. ما در این مطالعه

برای اندازه‌گیری شاخص دور کمر به هیپ مراحل زیر انجام شد. دور کمر و دور باسن با استفاده از متر در حالت ایستاده اندازه‌گیری شد. اگر نسبت این دو اندازه‌گیری (کمر به هیپ) در زنان بالاتر از ۰/۸۵ بود به‌عنوان چاقی مرکزی (اندروئیدی) تعریف شد.

شرایط قبل از انجام تست‌ها به‌صورت زیر بود ۱- مصرف رژیم‌های حاوی کربوهیدرات به میزان حداقل ۳۰۰ میلی‌گرم در شب آزمایش (مصرف برنج، سیب‌زمینی، ماکارونی، نان،...)

۲- عدم مصرف داروهای مؤثر بر قند خون، فشارخون، تستوسترون خون از جمله استامینوفن، بنزودیازپین‌ها، بتابلوکرها (ایندرال، اتنولول، تیمولول، کارودیول،...)، اپی نفرین، اتاکرنیک اسید، گلوکوکورتیکوئیدها (بنامتازون، دکزامتازون،...)، قرص‌های ضد بارداری خوراکی، فنی توئین و دیورتیک‌های تیازیدی.

ناشتایی شبانه به مدت ۱۲-۱۰ ساعت در شب قبل از آزمایشات برای افراد لازم بود. کلیه آموزش‌ها توسط پژوهشگر در روزهای قبل از انجام تست‌ها طی تماس تلفنی انجام شد.

جهت آزمایشات بیوشیمیایی خون نمونه‌گیری پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی در طول شب، بین ساعات ۹-۷ صبح از همه شرکت‌کنندگان در طرح انجام شد. در مرحله اول خون‌گیری ۵ سی‌سی خون سیاهرگی گرفته شد. نمونه‌ها ظرف مدت ۴۵-۳۰ دقیقه بعد طبق پروتکل استاندارد سانتیفریژ شدند. برای انجام آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۸۲/۵ گرم گلوکز مونوهیدرات محلول در آب (معادل ۷۵ گرم گلوکز بدون آب cerestar EP، اسپانیا) به‌صورت خوراکی برای افراد تجویز شد. از افراد خواسته شد که به مدت ۲ ساعت از خوردن و آشامیدن به استثنای آب خودداری کنند. پس از آن نمونه خون دوم گرفته شد.

برای اندازه‌گیری انسولین از سرم استفاده شد، ولی از آنجایی که انسولین در دمای ۸- درجه سانتی‌گراد تنها ۲ تا ۲۴ ساعت پایدار است، برای نگهداری طولانی مدت سرم از فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی-گراد استفاده شد. پس از گردآوری همه نمونه‌ها انسولین با روش رادیوایمونواسی با استفاده از کیت Mercodia (سوئد) اندازه‌گیری شد و با توجه به کیت مورد استفاده میزان طبیعی انسولین ۲۵-۲ MIU/L بود. قند خون ناشتا، تری‌گلیسرید، کلسترول و تستوسترون به روش کالریتری آنزیماتیک با استفاده از کیت‌های پارس آزمون (تهران-ایران) اندازه‌گیری شد. مقادیر HDL و LDL با روش‌های ایمونوتوریدومتريک (پارس آزمون- ایران) با یک دستگاه مشترک بررسی شدند. با توجه به کیت‌های مورد استفاده، تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان تری‌گلیسرید افزایش یافته و HDL کم‌تر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و کم‌تر از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در زنان به‌عنوان غیر طبیعی و LDL بالاتر یا مساوی ۱۵۰ و کلسترول تام بالاتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر با

قصد داریم به بررسی فراوانی نسبی سندرم متابولیک و تسترون آزاد در مادران بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های زنان در شیراز بپردازیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک بررسی خانوادگی است که در طی آن به بررسی میزان شیوع سندرم متابولیک در مادران زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک و مقایسه آن با فراوانی نسبی این سندرم در بین مادران زنانی که سالم بودند، پرداخته است. به‌طور متوالی مادران ۳۴ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مادران ۳۴ زن که مبتلا نبودند، انتخاب شدند.

تشخیص زنان مبتلا به PCOS بر اساس شرح حال، معاینات بالینی، آزمایشات لازم، سونوگرافی و رد سایر بیماری‌ها نظیر نئوپلاسم، هیپرپرولاکتینمی و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بود و توسط پزشک متخصص قبلاً صورت گرفته بود و گروه شاهد را مادران زنانی که سابقه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در خود و خانوادهاشان را نداشتند، تشکیل داده که با معیارهای زیر وارد مطالعه شدند.

۱- سن بالای ۳۰ سال ۲- عدم سابقه مصرف سیگار ۳- عدم مصرف داروهای مؤثر بر قند خون، فشارخون، کلسترول و تستوسترون خون از جمله استامینوفن، بنزودیازپین‌ها، بتابلوکرها، اپی‌نفرین، اتاکرنیک اسید، گلوکوکورتیکوئیدها، قرص‌های ضد بارداری خوراکی، فنی توئین و دیورتیک‌های تیازیدی در سه ماه قبل از انجام تست‌ها. ۴- عدم ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.

ابزار گردآوری داده‌ها در این پژوهش شامل پرسش‌نامه، ترازو، دستگاه فشارسنج جیوه‌ای، متر جهت اندازه‌گیری قد، دور کمر، دور باسن بود. پس از مراجعه مادران قسمت اول پرسش‌نامه که شامل اطلاعات دموگرافیک بود، تکمیل شد. در صورت داشتن شرایط مورد نظر و امضای رضایت‌نامه افراد وارد مطالعه می‌شدند.

جهت اندازه‌گیری فشارخون، افراد پس از ۱۵ دقیقه نشستن با استفاده از فشارسنج متناسب با قطر دور بازو، در حالی که کیسه فشارسنج به فاصله ۲/۵ سانتی‌متر بالاتر از آرنج بسته شده بود، بررسی شدند. فشارخون دو مرتبه با فاصله ۱۰ دقیقه از بازوی راست اندازه‌گیری و میانگین آن به‌عنوان فشارخون ثبت شد. فشارخون بالاتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه به‌عنوان افزایش فشارخون ثبت شد.

نمایه توده بدنی بین ۲۵-۲۹/۹ kg/m² به‌عنوان اضافه وزن و برابر یا بیش‌تر از ۳۰ kg/m² به‌عنوان چاقی تعریف شد: چاقی به‌صورت زیر طبقه‌بندی شد:

I ۳۰-۳۴/۹ چاقی کلاس I

II ۳۵-۳۹/۹ چاقی کلاس II

III ۴۰≤ چاقی کلاس III

سندرم متابولیک طبق شاخص فدراسیون بین‌المللی دیابت شامل چاقی مرکزی (دور کمر بیش از ۹۰ سانتی‌متر در مردان و بیش از ۸۰ سانتی-متر در زنان) همراه با دو مورد از چهار مورد زیر می‌باشد (۲۴):

الف- $TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ تحت درمان توسط دارو

ب- $BP \geq 130/85 \text{ mmHg}$ یا تحت درمان توسط دارو

ج- $FBS \geq 100 \text{ mg/dl}$ یا تشخیص قبلی دیابت

د- مردان $HDL < 40 \text{ mg/dl}$ یا تحت درمان توسط دارو

ه- زنان $HDL < 50 \text{ mg/dl}$ یا تحت درمان توسط دارو

پس از پیگیری جواب آزمایشات، افرادی که دارای مقاومت به انسولین و عدم تحمل غیرطبیعی گلوکز، افزایش تستوسترون، LDL و تری-گلیسرید بالا و HDL پایین بودند و یا فشارخون بالا داشتند، شناسایی شده و توسط پژوهشگر به این افراد آموزش‌های فردی داده و در نهایت به متخصص غدد و متابولیسم جهت بررسی‌های بیشتر ارجاع داده شدند.

آزمون‌های آماری مورد استفاده در این مطالعه شامل t مستقل، کای اسکور و آزمون کاپا بود. مقدار P کمتر از ۰/۰۵، معنادار در نظر گرفته شد.

محدودیت پژوهش شامل تأثیر تنش‌های روحی و فیزیکی و عادات غذایی افراد بر میزان بروز سندرم متابولیک است که با وجود انجام نمونه‌گیری به روش تصادفی، کنترل این امر از عهده پژوهشگر خارج بوده است.

نتایج

نتایج ارایه شده در جدول ۱ نشان می‌دهد که میانگین سن در دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر ندارند ($P > 0.05$).

میانگین قند خون ناشتا (FBS)، فشارخون، تستوسترون خون، کلسترول تام، LDL خون، تری‌گلیسرید در مادران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از بستگان مادران سالم بود ($P < 0.05$) (جدول ۱). بر اساس نتایج جدول ۱ میانگین HDL در مادران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از مادران زنان سالم بود ($P < 0.05$) (جدول ۱).

میزان قند خون ناشتا (FBS) در گروه مادران زنان مبتلا به PCOS در ۶۶/۶٪ زیر ۱۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در ۱۵/۴٪ تحمل غیرطبیعی گلوکز در ۱۷/۹٪ مبتلا به دیابت برآورد شده است و مبتلایان به تحمل غیرطبیعی گلوکز و دیابت در گروه کنترل به‌ترتیب شامل ۱۰/۹٪ و ۲/۵٪ بوده است. این تفاوت در دو گروه از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۲).

توجه به کیت استفاده شده، به‌عنوان نتایج غیر طبیعی ثبت شدند. آزمایشات قندخون ناشتا و قندخون دو ساعت بعد بر اساس معیارهای WHO سنجیده شدند.

اختلال تحمل گلوکز (IGT): $\geq 140 \text{ mg/dl}$ گلوکز دو ساعت بعد > 200 دیابت تیپ ۲: $\geq 200 \text{ mg/dl}$ گلوکز دو ساعت بعد یا گلوکز ناشتا $\leq 126 \text{ mg/dl}$

اختلال گلوکز ناشتا-قند خون ناشتا $> 100 \text{ mg/dl}$ و $> 126 \text{ mg/dl}$

برای ارزیابی مقاومت انسولین از شاخص HOMA (Homeostasis Model Assessment) و شاخص QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check) استفاده شد. شاخص HOMA توسط ماتو و همکارانش در سال ۱۹۸۵ ارایه گردید و از دو فرمول زیر با استفاده از سطح گلوکز ناشتای سرم و سطح انسولین ناشتا محاسبه می‌گردد (۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱).

شاخص HOMA بر اساس حاصل ضرب غلظت قند خون ناشتا (میلی مول در لیتر) در غلظت انسولین ناشتا ($\mu\text{IU/ml}$) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ می‌باشد و در سال ۲۰۰۰ نمایه جدیدی تحت عنوان QUICKI برای ارزیابی حساسیت انسولین توسط کاتز و همکارانش ارایه گردید که نسبت به شاخص HOMA ارتباط بهتری با متدهای استاندارد مستقیم داشت. این نمایه نیز با استفاده از گلوکز و انسولین ناشتای سرم محاسبه می‌گردد. شاخص QUICKI بر اساس معکوس مجموع لگاریتم غلظت انسولین ناشتا و گلوکز ناشتا تقسیم بر ثابت ۴۰۵ محاسبه می‌شود.

در صورتی که افراد دارای نمایه $HOMA \geq 2.78$ و یا QUICKI ≥ 0.33 و یا $\geq 10.58 \text{ (}\mu\text{IU/ml)}$ انسولین ناشتا بودند به‌عنوان مقاومت به انسولین در نظر گرفته شدند (۱۷ و ۲۲).

معیار بررسی سندرم متابولیک در این مطالعه معیارهای ATP III (Adult Treatment Panel III) و (IDF) و فدراسیون بین‌المللی دیابت بود.

طبق ATP III در صورت دارا بودن ۳ مورد از اختلالات زیر تشخیص سندرم متابولیک داده شده است:

الف- چاقی مرکزی دور کمر بیش از ۱۰۲ سانتی‌متر در مردان و بیش از ۸۸ سانتی‌متر در زنان (۲۳).

ب- $BP > 130/85 \text{ mmHg}$ یا مصرف داروهای کاهنده برای آن

ج- $TG \geq 150 \text{ mg/dl}$ یا مصرف داروهای کاهنده برای آن

د- $FBS \geq 110 \text{ mg/dl}$ یا مصرف داروهای کاهنده برای آن

ه- در مردان $HDL < 40 \text{ mg/dl}$ یا مصرف داروهای افزایش‌دهنده برای آن

و- در زنان $HDL < 50 \text{ mg/dl}$ یا مصرف داروهای افزایش‌دهنده برای آن

جدول ۱- مقایسه میانگین سن و آزمایشات انجام شده در مادران زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با مادران گروه شاهد

P.V	مادران زنان مبتلا به PCOS (n= ۳۴)		متغیرها
	مادران زنان سالم (n= ۳۴)	انحراف معیار ± میانگین	
۰/۸	۵۹/۷±۸/۰	۵۹/۸±۷/۹	سن (سال)
۰/۰۰۱	۱۰۴/۶±۳۲/۱	۷۹/۰±۱۳/۵	قند خون، ناشتا (mg/dL)
۰/۰۰۱	۱۲۲/۵±۱/۳	۱۱۱/۶±۱/۰	فشارخون (mm/Hg)
۰/۰۰۱	۰/۷±۱/۰	۰/۴±۲/۰	تستوسترون (ng/mL)
۰/۰۰۱	۱۸۲/۱±۳۰/۱	۱۵۳/۸±۱۸/۳	کلسترول تام (mg/dL)
۰/۰۰۱	۱۵۷/۲±۲۲/۲	۱۱۸/۲±۱۹/۸۲	LDL-c (mg/dL)
۰/۰۰۲	۴۲±۴/۰	۴۶/۱±۶/۸	HDL-c (mg/dL)
۰/۰۰۱	۱۴۲/۲±۱۶/۶	۱۱۷/۹±۱۵/۰	تری گلیسرید (mg/dL)

جدول ۲- جدول توزیع فراوانی تحمل گلوکز (قند دو ساعت بعد) در جامعه پژوهش

مادران زنان سالم	مادران زنان مبتلا به PCOS	مقدار قند خون
فراوانی (%)	فراوانی (%)	
۳۴ (۸۷/۱)	۲۶ (۶۶/۶)	<۱۴۰ mg/dl
۴ (۱۰/۹)	۶ (۱۵/۴)	۱۹۹-۱۴۰ mg/dl
۱ (۲/۵)	۷ (۱۷/۹)	≥۲۰۰ mg/dl

جدول ۳- توزیع فراوانی مقاومت به انسولین بر حسب نمایه HOMA، QUICKI و IF در جامعه پژوهش

نمایه	مادران زنان مبتلا به PCOS		مادران زنان سالم	
	دارد (%)	ندارد (%)	دارد (%)	ندارد (%)
بر حسب نمایه HOMA	۳ (۷/۶)	۳۱ (۹۲/۴)	۱ (۲/۵)	۳۳ (۹۷/۵)
بر حسب نمایه QUICKI	۴ (۱۰/۲)	۳۰ (۸۹/۸)	۲ (۵/۱)	۳۲ (۹۴/۹)
بر حسب انسولین ناشتا IF	۳ (۷/۶)	۳۱ (۹۲/۴)	۱ (۲/۵)	۳۳ (۹۷/۵)

جدول ۴- مقایسه سندرم متابولیک در مادران زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با مادران گروه شاهد

P.V	مادران زنان مبتلا به PCOS		مادران زنان سالم		شاخص
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۷	۴	۱۰/۲	۷	۱۷/۹	سندرم متابولیک طبق شاخص‌های ATPIII
۰/۴	۵	۱۲/۸	۷	۱۷/۹	سندرم متابولیک طبق شاخص‌های IDF

بحث

میزان فراوانی نسبی سندرم متابولیک بر طبق شاخص‌های ATPIII و IDF در مادران زنان مبتلا به PCOS بالاتر است اما از نظر آماری این تفاوت معنادار نمی‌باشد. در مطالعات مشابه انجام شده توسط «بنیتز» در سال ۲۰۰۱ (۲۵) و «سیر پیترمن» (۲۶) در سال ۲۰۰۲ بر روی وابستگان مؤنث زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، میزان سندرم متابولیک طبق شاخص‌های ATPIII در گروه آزمایش به‌طور معناداری بیش‌تر از گروه شاهد بوده است ($P < ۰/۰۵$). شاید این عدم تفاوت در مطالعه مذکور را به حجم کم نمونه و سبک زندگی متفاوت جوامع پژوهشی بتوان نسبت داد. عوامل زیادی همچون شیوه زندگی (تغییر شیوه زندگی از روستایی به شهری) میزان فعالیت فیزیکی (۲۷)،

مقاومت به انسولین طبق نمایه‌های HOMA، QUICKI و انسولین ناشتا، در گروه مادران زنان سالم با گروه مادران زنان مبتلا به PCOS تفاوت آماری معناداری با یکدیگر نداشت ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۳). فراوانی نسبی سندرم متابولیک طبق معیارهای ATPIII در مادران زنان مبتلا به سندرم متابولیک ۱۷/۹٪ و در مادران گروه شاهد ۱۰/۳٪ برآورد گردید (جدول ۲). و نسبت شیوع سندرم متابولیک در مادران زنان مبتلا به PCOS ۱/۷ برابر مادران زنان سالم بود. بر طبق شاخص IDF میزان شیوع این سندرم در مادران زنان مبتلا به PCOS، ۱۷/۹٪ و در مادران زنان سالم ۱۲/۸٪ بود. که این نسبت از لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشتند ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۴).

میزان چاقی تنه‌ای (آندروئیدی) در گروه آزمایش به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود ($P=0/4$). در مطالعه بنیتز و همکارانش میزان چاقی مرکزی به‌طور معناداری در گروه آزمایش بالاتر از گروه کنترل بود ($P<0/05$) (۲۵).

در مطالعه حاضر عدم وجود تفاوت معنادار با وجود بیش‌تر بودن این شاخص در گروه مادران زنان مبتلا به PCOS را شاید بتوان ناشی از حجم کم نمونه و شیوه زندگی متفاوت افراد مورد پژوهش دانست. تحقیقات نشان داده است که میزان افزایش بروز هیپرانسولینمی با عوامل پاتولوژیکی مانند چاقی اندروئید با اختلال تحمل گلوکز و چاقی اندروئید با دیابت تیپ ۲ همراه است. هم‌چنین به دلیل شیوع بالای چاقی دور کمر، این افراد با افزایش فشارخون با خطر ۳/۴ برابری مواجه می‌شوند (۳۳).

میزان ابتلا به دیابت تیپ دو در مادران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود ($P=0/06$). در مطالعات مشابه این میزان تفاوت از نظر آماری معنادار بوده است که این عدم تفاوت در مطالعه جاری را می‌توان به کم بودن حجم نمونه، روش زندگی متفاوت، احتمال رعایت نکردن شرایط قبل از انجام آزمایش توسط عده‌ای از افراد تحت مطالعه، از جمله مصرف داروهای مؤثر بر قند خون، دانست.

در مطالعه «بیلدیز» ۱۶٪ مادران زنان مبتلا به PCOS دچار دیابت تیپ دو بودند که از نظر آماری این میزان از گروه شاهد بالاتر بود ($P<0/05$) (۱۴).

در مطالعه «نورمن» و همکارانش در سال ۱۹۹۷ میزان ابتلا به دیابت طبق شاخص‌های WHO در مادران گروه آزمایش ۱۶/۷٪ و در گروه کنترل ۶/۳٪ بود که از نظر آماری این میزان در گروه آزمایش بالاتر از گروه شاهد بود ($P<0/05$) (۳۴).

در مطالعه «سیرپیترمن» شیوع دیابت تیپ دو در والدین افراد PCOS در مقایسه با گروه شاهد ۱/۸۹ برابر بالاتر بود ($P<0/05$) (۲۶). میزان اختلال گلوکز ناشتا در گروه آزمایش به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود که این میزان از لحاظ آماری معنادار می‌باشند ($P=0/03$).

در مطالعه «بیلدیز» نیز میزان این اختلال به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود ($P<0/05$) (۱۴).

اختلال تحمل به گلوکز (IGT) در گروه آزمایش بالاتر است اما از نظر آماری تفاوت معناداری وجود ندارد ($P=0/7$).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ (۴۰٪) مادران زنان دچار PCOS دچار اختلال تحمل گلوکز بودند در حالی که در مادران گروه شاهد این میزان ۱۵٪ بود که به‌طور معناداری دو گروه با هم اختلاف داشتند ($P<0/001$) (۱۳).

وضعیت اجتماعی - اقتصادی و سطح تحصیلات در ایجاد این بیماری نقش دارند.

نتایج مطالعه «کاماچو» نشان داده است که ۲۳/۷٪ از بالغین امریکایی مبتلا به سندرم متابولیک می‌باشند (۲۸) و در مطالعه «کویلی» نیز میزان شیوع این سندرم در وابستگان مبتلایان به سندرم تخمدان پلی-کیستیک ۴۲٪ در مقابل ۳۲٪ در گروه شاهد بود (۲۹) و در مطالعه دیگری ۴۰٪ در مردان و ۲۹٪ در زنان بر آورد شده است (۳۰). بیشتر اجزای سندرم متابولیک به‌طور مجزا به عوامل شیوه زندگی مانند کنترل وزن، رژیم و فعالیت فیزیکی مربوط می‌شوند (۳۱).

هر چند میزان مقاومت به انسولین طبق نمایه QUICKI و انسولین ناشتا در گروه مادران زنان مبتلا به PCOS بالاتر بود ولی دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معناداری نداشتند. در مطالعه «سیرپیترمن» میزان مقاومت به انسولین طبق نمایه HOMA به‌طور معناداری در مادران زنان مبتلا بالاتر از گروه شاهد بود ($P<0/05$) (۲۶). در مطالعه مشابه دیگری در سال ۲۰۰۶ در مادران زنان PCOS، مقاومت به انسولین طبق نمایه HOMA نسبت به مادران زنان سالم به‌طور معناداری بالاتر بود (۳۲). در این مطالعه ۱۷ نفر از وابستگان مؤنث زنان مبتلا به PCOS و ۲۰ نفر از وابستگان مؤنث زنان سالم مورد بررسی قرار گرفتند. ۵/۷٪ از گروه آزمایش، تست تحمل غیر طبیعی داشتند و قند خون ناشتا ($P<0/05$) و انسولین پایه ($P<0/01$) و تست تحمل گلوکز (OGTT) ارتباط آماری معناداری با گروه شاهد داشت. میزان قند خون ناشتا در مادران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از مادران زنان سالم بود. در مطالعات مشابه در نقاط مختلف دنیا نتایج مشابهی به‌دست آمده است؛ از جمله این مطالعات مطالعه‌ای است که توسط آنلوهیزارسی و همکاران در سال ۲۰۰۷ بر روی بستگان مؤنث درجه اول زنان مبتلا به PCOS انجام شده است. در این پژوهش میزان قند خون ناشتا در مادران و خواهران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد گزارش شده است ($P<0/05$) (۳۲). در مطالعه «بنیتز» نیز میانگین قند خون ناشتا (FBS) به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود ($P<0/05$) (۲۵).

در مطالعه حاضر میزان $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ در گروه مادران مبتلا به PCOS بالاتر از گروه شاهد بود اما دارای تفاوت آماری معناداری نشده است ($P=0/6$). اما در مطالعه بنیتز و همکارانش میزان $BMI \leq 30 \text{ kg/m}^2$ در مادران زنان مبتلا به PCOS به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد است ($P<0/05$) (۲۵). عدم وجود تفاوت معناداری در مطالعه حاضر را شاید بتوان تا حدودی ناشی از عواملی مانند نژاد، ژنتیک، تغذیه، اختلاف در شیوه زندگی افراد مورد پژوهش دانست. تفاوت‌های اقتصادی و اجتماعی نیز می‌توانند در ناهمخوانی این یافته‌ها با مطالعات قبلی نقش داشته باشند.

- health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993;44:121-31.
 6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JMA* 2002;288(21):2709-16.
 7. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(2):261-6.
 8. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part II: its mechanisms of development and its complications. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008;62:543-58.
 9. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149(7):1514-20.
 10. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75(3):809-817.
 11. Glueck CJ, Papanma R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003;52(7):908-15.
 12. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15(2):111-22.
 13. Benitez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, et al. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary Syndrome. *Rev Med Chil* 2001;129(70):707-12.
 14. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of woman with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2031-6.
 15. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-western Countries. *N Engl J Med* 2004;350(24):2438-40.
 16. Sarraf-Zadegan N, Sayed-Tabatabaei FA, Bashardoost N, Maleki A, Totonchi M, Habibi HR, et al. The prevalence of coronary artery disease in an urban population in Isfahan, Iran. *Acta Cardiol* 1999;54(5):257-63.
 17. Hettihewa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weeraratna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods-HOMA, QUICKI And McAuley- with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: A pilot study. *OJHAS* 2006;5(1):1-8.
 18. Herbicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check QUICKI for epidemiological assesment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(1):144-147.
 19. Barbato K, Vieira Martins R, Rodrigues M, Braga J, Francischetti E, Genelhu V. Effect of greater than 5% weight reduction on hemodynamic metabolic and neuroendocrine profiles of grade I obese subjects. *Arq Bras Cardiol* 2006;87(1):2006.
 20. Foss-Freitas MC, Foss MC. Comparison of the homeostasis model assessment and quantitative insulin sensitivity check index with data from forearm metabolic studies for the in vivo assessment of insulin sensitivity. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(5):663-8.
 21. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and reciprocal index of Homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type2 diabetic patients. *Diabetese Care* 2003;26:2426-2432.

در مطالعه بیلدیزبولیت ۳۰ درصد مادران گروه مبتلا دچار اختلال تحمل در گلوکز بودند که به‌طور معناداری این میزان بالاتر از مادران گروه شاهد بود ($P < 0.05$) (۱۴). عدم معنادار شدن این تفاوت‌ها در مطالعه جاری را می‌توان در تفاوت موجود در ژنتیک، روش زندگی و شرایط اقتصادی اجتماعی جامعه پژوهش با مطالعات دیگر و تعداد کم نمونه یافت.

نتایج مطالعات و بررسی‌های مختلف نشان داده است که افزایش قند خون و عدم تحمل به گلوکز با گذشت زمان اثرات سوئی بر روی عروق کوچک (نوروپاتی، نفروپاتی، رتینوپاتی) و عروق بزرگ (قلبی و مغزی) ایجاد می‌کند. کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته در حال همه‌گیری دیابت ۲ هستند و میزان شیوع و بروز همچنان بدون توقف در حال افزایش است. تعداد افراد مبتلا به دیابت از ۱۱۸ میلیون نفر در سال ۱۹۹۵ به ۲۲۰ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ و ۳۰۰ میلیون نفر در سال ۲۰۲۵ خواهد رسید (۳۵).

میزان تستوسترون تام بالاتر از حد طبیعی در مادران زنان مبتلا به PCOS دارای تفاوت معناداری با گروه شاهد نبود ($P = 0.05$). در مطالعه بیلدیزبولیت و همکارانش در گروه مورد شیوع تستوسترون بالاتر از حد طبیعی به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود ($P < 0.05$) (۱۴).

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۶ نیز شیوع تستوسترون بالاتر از حد طبیعی در مادران گروه مبتلا به‌طور معناداری بالاتر از گروه شاهد بود (۳۲).

تستوسترون در ایجاد چاقی ناحیه شکم، مقاومت به انسولین، بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارد (۳۶).

سندرم متابولیک می‌تواند زمینه‌ساز بیماری‌های قلبی-عروقی باشد و با توجه به نقش مهم ژنتیک در ایجاد آن می‌توان با غربالگری افراد در خطر جهت پیشگیری از بیماری‌های پر خطر گام برداشت. پس بهتر است که با انجام آزمایشات مناسب و به موقع، از به‌وجود آمدن عوارض ناشی از این اختلال در خانواده افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (مادران) جلوگیری کرد. از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به حجم کم نمونه، عدم بررسی عادات غذایی و همچنین روش زندگی و فعالیت‌های بدنی افراد اشاره کرد.

References

1. Speroff L, Fritz F. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. 2005:492-70.
2. Zawadsky JK, Dunalf A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP. In Current issues in endocrinology and metabolism: polystic ovary syndrome. Blachwell Cambridge;1992:377- 384.
3. Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6(10):1012-22.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term

22. McAuley KA, Williams Sm, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24(3):460-464.
23. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
24. International Diabetes Federation Press Conference: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005. Available from: URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed 14 April 2005.
25. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Pérez-Bravo F. Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2002;45(7):959-64.
26. Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2134-8.
27. Isomaa B. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 2003;73(19):2395-411.
28. Camacho P, Pitale S, Abaira C. Beneficial and detrimental effects of intensive glycaemic control, with emphasis on type 2 diabetes mellitus. *Drug Aging* 2000;17(6):463-76.
29. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4361-6.
30. Meis SB, Schuster D, Gaillard T, Osei K. Metabolic syndrome in nondiabetic, obese, first-degree relatives of African American patients with type 2 diabetes: African American triglycerides-HDL-C and insulin resistance paradox. *Ethn Dis* 2006;16(4):830-6.
31. Zimmet PZ. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. *Diabetologia* 1999;42(5):499-518.
32. Unluhizarci K, Ozocak M, Tanriverdi F, Atmaca H, Keleştimur F. Investigation of hypothalamo-pituitary-gonadal axis and glucose intolerance among the first-degree female relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;87(6):1377-1382.
33. Blaha MJ, Gebretsadik T, Shintani A, Elasy TA. Waist circumference, not the metabolic syndrome, predicts glucose deterioration in type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(4):869-874.
34. Norman Rj, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is Common in Family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1996;66(6):942-947.
35. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14(suppl.5):s1-85.
36. Castelo-Branco C, Steinvarcel F, Osorio A, Ros C, Balasch J. Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(10):736-742.