

سن یائسگی در زنان مبتلا به سندروم تخدمان پلی‌کیستیک: یک مرور نظام مند

دکتر مینا امیری، دکتر سمیرا بهبودی گندوانی، سونیا مینویی، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی

مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمث، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: ولنجک، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی باروری، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: سن یائسگی تحت تاثیر عوامل مختلفی قرار می‌گیرد. گرچه پژوهش‌های متعددی در زمینه جنبه‌های مختلف سندروم تخدمان پلی‌کیستیک (PCOS) انجام گردیده است، مطالعات اندکی به بررسی تغییرات سن یائسگی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم پرداخته‌اند. در این مطالعه‌ی مروری بنا داریم که به جمع‌بندی مقالاتی که سن یائسگی زنان مبتلا به PCOS را بررسی کرده‌اند، پژوهش‌ها: مواد و روش‌ها: پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed (including Medline), Scopus, Google Scholar, Web of science, EMBASE برای یافتن مقالات منتشر شده در زمینه‌ی سن یائسگی واقعی یا برآورد شده بر اساس میزان سرمی هورمون آنتی‌مولرین (AMH) در بیماران مبتلا به PCOS از ابتدا تا سال ۲۰۱۸ جستجو و اطلاعات آنها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس ارزیابی کیفیت Newcastle-Ottawa تعیین گردید. یافته‌ها: مطالعات موجود ثابت کرده‌اند که AMH یک مارکر تشخیصی مطمئن در پیش‌بینی ذخیره تخدمانی و سن یائسگی، در مبتلایان به PCOS به طور معنی‌داری بیشتر از زنان سالم می‌باشد. نتایج مطالعه‌ی مروری حاضر نشان داد که در اکثر بررسی‌های به عمل آمده، سن یائسگی یا برآورد آن بر حسب میزان سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS به طور معنی‌داری در مقایسه با زنان گروه شاهد بیشتر بود. نتیجه‌گیری: تاخیر سن یائسگی در زنان مبتلا به PCOS می‌تواند به عنوان روزنه‌ی امیدی جهت باروری در سنین بالاتر زنان مبتلا به این سندروم که از ناباروری رنج برده‌اند، باشد.

واژگان کلیدی: یائسگی، سندروم تخدمان پلی‌کیستیک، هورمون آنتی‌مولرین، ذخیره‌ی تخدمانی

دریافت مقاله: ۹۷/۹/۲۴ - پذیرش مقاله: ۹۷/۹/۳ - دریافت اصلاحیه: ۹۷/۶/۱۲

زايا طی تکامل اولیه جنین مونث، تعداد اووسیت‌های اولیه از هفتاه ۱۸ تا ۲۲ بارداری به دلیل توقف میوزی و رشد بعدی و آپوپتوز فولیکول‌ها کاهش می‌یابد^۱; در نتیجه هنگام تولد، حدود ۳۰ تا ۵۰ هزار فولیکول اولیه در تخدمان باقی می‌ماند.^۲ سپس طی سال‌های بعدی زندگی، تعداد فولیکول‌های تخدمان (ذخیره‌ی تخدمانی) به تدریج کاهش می‌یابد که روند کاهش آن در افراد مختلف متغیر می‌باشد.^۳ یائسگی، زمانی اتفاق می‌افتد که فولیکول‌های ابتدایی بسیار اندکی در تخدمان باقی می‌ماند.^۴ در حقیقت کاهش فولیکول‌های تخدمانی موجب کاهش تولید استرادیول^۵ و مهار ترشح اینهیبین بتا^۶ می‌شود که نهایتاً منجر به افزایش میزان هورمون محرك

مقدمه

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، یائسگی را به عنوان توقف دائمی قاعده‌گی‌ها به علت از دست دادن فعالیت فولیکول‌های تخدمان تعریف می‌کند. تشخیص یائسگی پس از گذشت ۱۲ ماه از قطع قاعده‌گی‌ها (آمنوره) و پس از رد نمودن سایر علل آسیب شناختی یا فیزیولوژیکی مسجل می‌گردد.^۱ فرایند پیری باروری در زنان با کاهش تدریجی کیت و کیفیت تخمک‌های موجود در فولیکول‌های اولیه قشر تخدمان مشخص می‌شود. در واقع، توانایی باروری زنان تحت تاثیر دو عامل اصلی قرار می‌گیرد: تعداد فولیکول‌های باقی مانده تخدمان و کیفیت اووسیت‌های درون این فولیکول‌ها.^۲ به دنبال یک افزایش اولیه در تعداد سلول‌های

غلظت سرمی AMH به خوبی با تعداد فولیکول آنترال و سطوح FSH مرتبط می‌باشد و می‌تواند در پیش‌بینی زمان یائسگی مفید باشد.^{۱۹,۲۰}

در حال حاضر AMH به عنوان یک مارکر تشخیصی جهت بررسی عملکرد تخمدان در انواع شرایط بالینی، به ویژه PCOS، مورد استفاده قرار می‌گیرد.^{۲۱} PCOS به عنوان یکی از شایع‌ترین اختلالات اندودکرین در زنان، با اختلال فولیکولوژن مشخص می‌شود^{۲۲} و موجب ایجاد قاعدگی‌های نامنظم، افزایش آندرورژن‌ها و تخمدان‌های پلی‌کیستیک می‌گردد.^{۲۳} مطالعات متعدد اثبات نموده‌اند که غلظت‌های سرمی AMH در مبتلایان به PCOS بیشتر از افراد سالم است و میزان این هورمون به خوبی با یافته‌های بالینی، هورمونی و پارامترهای سونوگرافیک PCOS مرتبط می‌باشد.^{۲۴-۲۶} با توجه به سطوح بالای AMH در بیماران مبتلا به PCOS، کاهش یکنواخت آن در طول زمان، ارتباط قوی میزان این هورمون با تعداد فولیکول‌های آنترال و بهبود نظم چرخه‌های قاعدگی با افزایش سن، برخی از پژوهشگران پیشنهاد نموده‌اند که بیماران مبتلا به PCOS ممکن است دوره باروری طولانی‌تری داشته باشند و در نتیجه دیرتر از افراد سالم یائسه گردند.^{۲۷-۲۹} بررسی‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهند که سطوح سرمی بالای AMH در بیماران مبتلا به PCOS در اثر افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال کوچک و هم‌چنین تولید بیشتر این هورمون توسط سلول‌های گرانولوزا ایجاد می‌شود.^{۳۰} در یک زن بالغ، احتمالاً AMH در تنظیم فولیکولوژن، عمدتاً در مکانیسم مهار جذب فولیکول‌های اولیه و کاهش حساسیت فولیکول‌های کوچک آنترال به فعالیت هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH) نقش موثری دارد.^{۳۱} بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با زنانی که دارای چرخه‌های قاعدگی طبیعی همراه با تخمک‌گذاری هستند، دارای ذخیره تخمدانی بیشتری می‌باشند.^{۳۱} برخی از مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به PCOS، مطالعات ممکن است در سنتین دیرتری اتفاق افتد.^{۱۹,۲۲-۲۵} در واقع بیماران مبتلا به PCOS تحت تاثیر عوامل ژنتیکی، اغلب با ذخایر فولیکولی بیشتری متولد می‌شوند. این بیماران نسبت به جمعیت عمومی زنان در ریسک کمتری از ابتلا به نارسایی زودرس تخمدان قرار دارند.^{۱۲}

طبی دهه‌های اخیر، تاخیر در فرزندآوری، موجب ایجاد نگرانی زوجین در خصوص ناباروری احتمالی گشته است، بنابراین پژوهشگران همواره در جستجوی یافتن رویکردی

رشد فولیکولی (FSHⁱ) می‌گردد.^۷ از این رو میزان افزایش یافته‌ی هورمون FSH طی فاز فولیکولی یک چرخه قاعدگی منظم، به عنوان اولین نشانه کاهش ذخیره تخمدانی در نظر گرفته می‌شود. اختلالات هورمونی فوق باعث ایجاد قاعدگی‌های نامنظم می‌گردد که مشخصه گذار به دوران یائسگی می‌باشد.^۸ ترکیب الگوی چرخه‌های قاعدگی، سطوح سرمی FSH و مقدار فولیکول‌های آنترال به صورت رایج در بررسی بالینی وضعیت پیری باروری زنان مورد استفاده قرار می‌گیرد.^۲

یائسگی اغلب حدود ۵۱ سالگی (محدوده سنی ۴۰ تا ۶۰ سال) اتفاق می‌افتد.^{۹,۱۰} زمان یائسگی متغیر و تا حد زیادی تحت تاثیر عوامل ژنتیکی می‌باشد. پژوهش‌های گذشته اثبات کرده‌اند که ژن‌های درگیر در تکامل فولیکول‌های بدوى می‌توانند سن یائسگی را تحت تاثیر قرار دهند. این ژن‌ها تعیین‌کننده میزان ذخیره تخمدانی در بدو تولد می‌باشند.^{۱۱} مطالعات متعدد نشان داده‌اند که علاوه بر ویژگی‌های ژنتیکی، عوامل دیگری از جمله سابقه خانوادگی یائسگی زودرس یا دیررس، سابقه جراحی تخمدان، عوامل محیطی و تغذیه‌ای، چاقی، مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری و بیماری‌های مزمن به ویژه سندروم تخمدان پلی‌کیستیکⁱⁱ (PCOS) سن یائسگی را تحت تاثیر قرار می‌دهند.^{۱۱-۱۵}

از آنجایی که سرعت کاهش ذخیره تخمدانی در افراد مختلف متغیر می‌باشد، تخمین سن یائسگی و طول دوره باروری زنان دشوار می‌باشد. در دهه‌های اخیر، پژوهشگران از هورمون آنتی‌مولرینⁱⁱⁱ (AMH) به عنوان یک آزمون مطمئن در پیش‌بینی زمان یائسگی استفاده کرده‌اند.^{۹,۱۶} AMH یک هورمون گلیکوپروتئینی است که توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های تخمدان طی مراحل اولیهٔ تکامل فولیکولی تولید می‌شود و ممکن است نقش مهمی در روند تکامل فولیکول‌ها داشته باشد.^۷ میزان سرمی AMH طی اوایل دوران بلوغ افزایش یافته و تا سنین ۲۰ تا ۲۵ سالگی به میزان ثابت باقی می‌ماند. سپس با افزایش سن به تدریج میزان این هورمون کاهش یافته و در حدود ۵ سال پیش از یائسگی به میزان غیر قابل سنجش می‌رسد.^{۱۸} این کاهش به دنبال کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدان ایجاد شده و موجب کم شدن قدرت باروری می‌گردد. در حقیقت

i - Follicle stimulating hormone

ii -Polycystic ovary syndrome

iii -Anti-Mullerian Hormone

جستجو برای همه پایگاه‌های اطلاعاتی به صورت مشابه انجام گردید.

معیارهای ورود شامل مطالعاتی با طراحی مشاهده‌ای (مقطعی، کوهورت و مورد-شاهدی)، دارای جمعیت بیماران مبتلا به PCOS و گروه شاهد، بررسی سن یائسگی واقعی یا یائسگی برآورده شده بر اساس میزان هورمون آنژی‌مولرین. معیارهای خروج عبارتند از: مطالعات مروری، دستورالعمل‌ها و سایر مطالعات غیر مشاهده‌ای، نداشتن گروه شاهد و عدم بررسی پیامدهای مورد نظر.

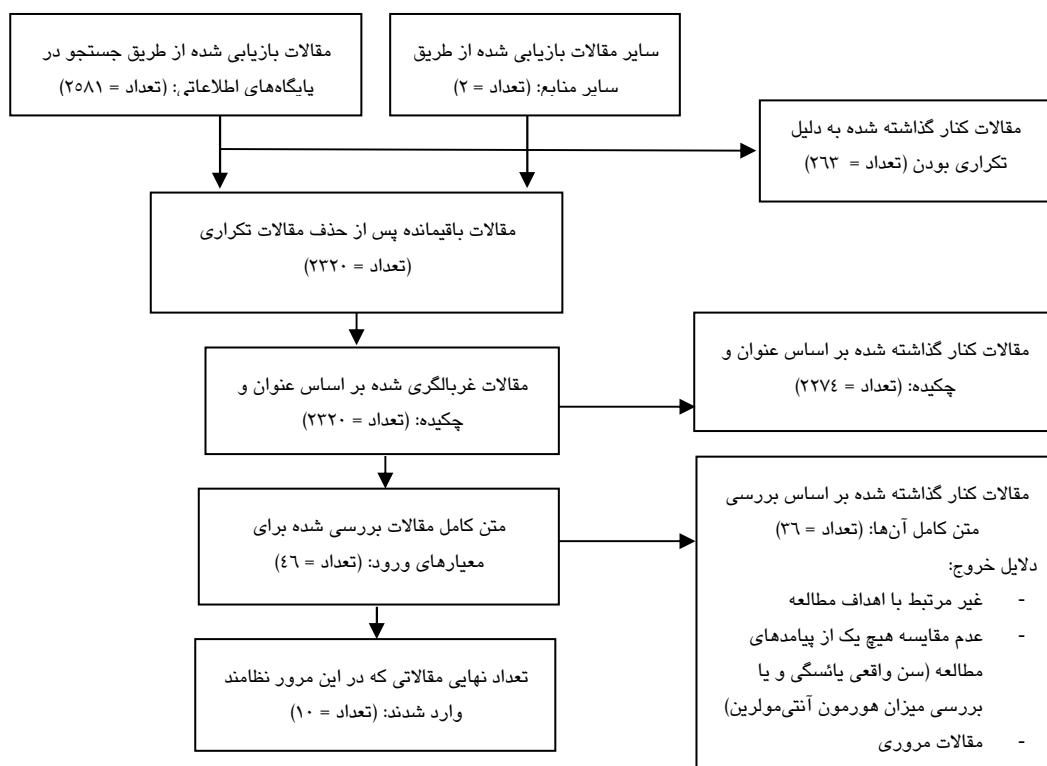
سوال پژوهش حاضر عبارتست از: آیا سن یائسگی یا سن برآورده شده یائسگی بر حسب سطح سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان فاقد این سندرم متفاوت است؟

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، بر اساس استراتژی جستجوی فوق، تعداد ۲۵۸۱ مقاله بازیابی شد. پس از بررسی عنوان و چکیده مقالات، ۲۲۷۵ مقاله به دلیل عدم ارتباط دقیق آن‌ها با اهداف مطالعه کنار گذاشته شد و ۴۶ مقاله برای بررسی بیشتر متن کامل انتخاب گردید. همچنین به منظور دستیابی به مطالعات اضافی، جستجوی دستی لیست منابع مقالات بازیابی شده نیز انجام شد و مقالات مرتبط وارد مرور حاضر گردید.

مناسب و دقیق برای پیش‌بینی طول دوره باروری و سن یائسگی زنان بوده‌اند.^{۳۶} تخمین سن یائسگی به ویژه در مبتلایان به PCOS که در دوران باروری خود نیز با مشکل نازایی رو به رو بوده‌اند، از اهمیت بسزایی برخوردار است و می‌تواند در برنامه‌ریزی مناسب برای فرزندآوری این بیماران مفید باشد. مطالعه مروری حاضر به بررسی سیستماتیک پژوهش‌های منتشر شده در زمینه سن یائسگی AMH یا سن برآورده شده یائسگی بر حسب سطح سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS در مقام مقایسه با زنان فاقد این سندرم می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

اطلاعات مورد نظر مطالعه مروری حاضر، از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed (including MEDLINE), Scopus, scholar Google, web of science, EMBASE بدون محدودیت زمانی (از ابتدای سال ۲۰۱۸) استخراج گردید. کلیه مطالعات منتشر شده در زمینه سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS با استفاده از واژگان کلیدی بر اساس MeSHⁱ شامل Polycystic ovary syndrome و Menopause یا PCOS در عنوان، چکیده و واژگان کلیدی جستجو گردید. استراتژی



شکل ۱- فلوچارت جستجو و انتخاب مطالعات

یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که توسط داهلگرنⁱⁱ و همکاران در سال (۱۹۹۲) بر روی ۲۳ بیمار ۴۰ تا ۵۹ سال مبتلا به PCOS و ۱۱۰ زن سالم همسان‌سازی شده از نظر سن و میزان هورمون FSH انجام شد، نشان داد که مبتلایان به PCOS نسبت به زنان گروه شاهد به طور معنی‌داری دیرتر یائسه‌می گردند ($P=0.005$).^v

ویلدⁱⁱⁱ و همکاران (۲۰۰۰)، طی یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در انگلیس بر روی ۳۱۹ بیمار مبتلا به PCOS که اغلب دارای سابقه جراحی تخمدان بودند و ۱۰۶ زن به عنوان گروه شاهد همسان شده از نظر سنی، به بررسی عواقب طولانی‌مدت PCOS از جمله افزایش فشار خون بالا^{vii}، سرطان آندومتر، بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و میزان مرگ و میر و علل آن پرداختند. علاوه بر آن، پژوهشگران در این مطالعه سن یائسگی را نیز در دو گروه مورد مقایسه قرار دادند و چنین گزارش نمودند که سن یائسگی در مبتلایان به PCOS در مقایسه با زنان سالم تفاوت معنی‌داری نداشت ($50/4$ در $49/9$ ، $P=0.3$). در مطالعه فوق سطوح سرمی FSH و AMH در وضعیت پایه تعیین نگردیده بود.^{vii}

یک مطالعه طولی در سال ۲۰۰۴ میانگین سن یائسگی بر اساس میزان هورمون آنتی‌مولرین را در افراد مبتلا به PCOS و زنان سالم بدون سابقه PCOS به ترتیب 74 ± 7 و 42 ± 6 سال برآورد نمود. در مطالعه فوق نقطه برش سن یائسگی بر اساس میزان هورمون آنتی‌مولرین، میزان 0.02 ± 0.005 میکروگرم بر لیتر بود.^{vii}

اشمیت^v و همکاران (۲۰۱۱)، در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر با هدف مقایسه‌ی ویژگی‌های هورمونی، آنتروپومتریک و هیرسوتیسم در ۲۵ زن مبتلا به PCOS و ۸۶ زن غیر مبتلا پس از یائسگی، دریافتند که میانگین سن یائسگی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت (50.1 ± 7.4 در 51.6 ± 4.8 سال، $P=0.419$). در ابتدای مطالعه، بیمارانی که قبل از سن 45 سالگی هیسترکتومی (برداشتن رحم) شده بودند، کنار گذاشته شدند. در مطالعه فوق دو گروه مبتلایان به PCOS و شاهد به لحاظ سنی همسان شده بودند.^{vii}

از میان کل مطالعات به دست آمده از طریق جستجو در منابع اطلاعاتی، در نهایت ۱۰ مقاله کاملاً مرتبط با هدف پژوهش بود و یافته‌های آن‌ها در بخش نتایج و بحث مرور حاضر به تفصیل آورده شده است.

ارزیابی کیفیت مطالعات

مطالعات انتخاب شده برای مرور حاضر، توسط مقیاس سنجش کیفیت Newcastle–Ottawa از نظر کیفیت ارزیابی گردیدند. ابزار فوق مطالعات را در سه حیطه انتخاب، قابلیت مقایسه و بررسی پیامدها نمره‌دهی می‌کند. مطالعاتی که 70 درصد یا بیشتر از بالاترین امتیاز مقیاس–Newcastle را کسب نمودند به عنوان مقاالتی با کیفیت بالا، مقاالت با نمره 40 تا 70 درصد به عنوان کیفیت متوسط و مقاالت با نمره بین 20 تا 40 درصد به عنوان کیفیت پایین طبقه‌بندی شدند (جداول ۱-۳).

یافته‌ها

جدول ۴ یافته‌های مطالعات منتشر شده در زمینه‌ی سن یائسگی بیماران مبتلا به PCOS را نشان می‌دهد. در مجموع 10 مطالعه، شامل 6 مطالعه کوهورت، 3 مطالعه مورد - شاهدی^{viii} و 1 مطالعه مقطعی^{vii} به مقایسه‌ی سن یائسگی بیماران مبتلا به PCOS با افراد سالم پرداخته‌اند. معیارهای تشخیصی PCOS در این مطالعات، روتردام، NIH و معیارهای لاپاروسکوپیک بود. دو مطالعه،^{xvii,xviii} معیارهای تشخیصی PCOS را به طور شفاف ذکر نکرده بودند. یک مطالعه در کشور آمریکا،^{xix} یک مطالعه در انگلیس،^{vii} سه مطالعه در ایران،^{xvii,xviii} سه مطالعه در سوئد،^{xix,xviii} یک مطالعه در هلند^{vii} و یک مطالعه دیگر نیز در برزیل^{xix} انجام شده بود. ارزیابی کیفیت مطالعات انتخاب شده نشانگر آن بود که 7 مطالعه کیفیت متوسط و 3 مطالعه کیفیت بالا داشتند (جداول ۱-۳).

استنفوردⁱ و همکاران (۱۹۸۷)، طی یک مطالعه مورد - شاهدی با هدف بررسی عوامل مرتبط با سن یائسگی، بر روی 87 زن که دارای علایم PCOS (قاعده‌گی‌های نامنظم) بودند و 126 زن دارای قاعده‌گی‌های منظم که به لحاظ سنی با گروه مورد همسان شده بودند، چنین گزارش نمودند که میانگین سن واقعی یائسگی در بیماران دارای قاعده‌گی‌های نامنظم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود (52 سال در مقابل 50 سال ($P<0.001$)). در مطالعه فوق سن یائسگی کل جامعه مورد مطالعه، $51/1$ سال تعیین گردید.^{xiv}

ii -Dahlgren

iii -Wild

iv - Hypertension

v -Schmidt

جدول ۱- ارزیابی کیفیت مطالعات بر اساس مقیاس ارزیابی کیفیت Newcastle-Ottawa برای مطالعات مقطعی

نمرات	کیفیت	پیامد	قابلیت مقایسه	انتخاب	نویسنده
کل	آزمون	اندازه‌گیری پیامد	الف. کنترل متغیرهای سن	نمایانگر	(سال)
آماری	الف. ارزیابی مستقل کور بودن مطالعه **	* BMI	شناصایی مواجهه	توصیف افراد	حجم
	ب. ثبت اطلاعات **	ب. کنترل سایر مداخله‌گرها*	رايسک فاكتور (Risikofaktor)	غیر پاسخ‌دهنده	نمونه
	ج. خود گزارش دهنده *				جامعه
متوسط	۵	*	**	*	-
			*	*	-
			-	-	-
					کابریلی (۲۰۱۵)
					* یک نمره، ** دو نمره

جدول ۲- ارزیابی کیفیت مطالعات بر اساس مقیاس ارزیابی کیفیت Newcastle-Ottawa برای مطالعات کوهورت

نمرات	کیفیت	پیامد	قابلیت مقایسه	انتخاب	نویسنده
کل	کیفیت	پیگیری طولانی	الف. تشخیص پزشک یا اندازه‌گیری عینی	الف. کنترل متغیرهای	(سال)
مدت	برای بررسی	پیامدها	ب. تشخیص خود گزارش دهنده پزشک یا والدین یا استفاده از دارو	عدم وجود پیامد سن یا BMI	نمایانگر جمعیت
پیگیری				در شروع مطالعه	کوهورت غیر مواجهه
				ب. کنترل سایر مداخله‌گرها	کوهورت مواجهه
متوسط	۶	*	*	*	-
بالا	۸	*	*	*	*
متوسط	۵	*	*	-	-
بالا	۸	*	*	*	*
متوسط	۶	*	*	*	-
بالا	۹	*	*	**	*
					داهلگرن (۱۹۹۲)
					ویلد (۲۰۰۰)
					مولدرز (۲۰۰۴)
					رمضانی تهرانی (۲۰۱۰)
					اشمیت (۲۰۱۱)
					لی (۲۰۱۶)

جدول -۳- ارزیابی کیفیت مطالعات بر اساس مقیاس ارزیابی کیفیت Newcastle-Ottawa برای مطالعات مورد شاهدی

جدول ۴- مطالعات منتشر شده در زمینه‌ی مقایسه‌ی سن یائسگی بیماران مبتلا به PCOS با زنان سالم

نوع مطالعه	کشور	نویسنده	منبع	PCOS	معیارهای تشخیصی	*PCOS	ویژگی‌های گروه شاهد*	نتایج
استنفورد	آمریکا	مورد-شاهدی	نامشخص (علیم)	حجم نمونه= ۸۷	حجم نمونه= ۱۲۶۴	حجم نمونه= ۱۲۶۴	قادعگی‌های نامنظم و عدم تخمک‌گذاری	میانگین سن یائسگی در بیماران دارای قاعدگی‌های نامنظم در مقایسه با زنان دارای قاعدگی‌های طبیعی همراه با چرخه‌های تخمک‌گذاری به طور معنی‌داری بیشتر بود (۵۲ در مقابل ۵۰ سال، $P<0.001$).
داهلگرن	سوئد	کوهورت	معیارهای گذشتنه‌نگر (۹)	حجم نمونه= ۲۳	حجم نمونه= ۱۱۰	حجم نمونه= ۱۱۰	هیستوپاتولوژیک (laparoscopik)	یافته‌ها نشان داد که پس از همسان‌سازی برای سن و سطح FSH، تعداد کمتری از بیماران مبتلا به PCOS نسبت به گروه شاهد یائسه شدند (۲۷٪ در مقابل ۶۰٪، $P=0.05$)
۲۴) (۱۹۸۷)	۲۹) (۱۹۹۲)	سال پیگیری)	(لاپاراسکوپیک)	سن: ۴۹/۶ (۵/۰)	سن: ۵۰/۸ (۵/۲)	سن: ۲۵/۰ (۳/۴)	حجم نمونه= ۴۹/۶ (۵/۰)	زنان مبتلا به PCOS دیرتر از افراد سالم یائسه شدند.
				حجم نمونه= ۴۰/۵ (۴۸/۹)	حجم نمونه= ۷۱/۴ (۵۹/۵)	حجم نمونه= ۲۵/۱ (۴/۱)	حجم نمونه= ۲۵/۰ (۳/۴)	میانگین سن یائسگی در دو گروه گزارش نشده است.
				- : AMH	- : AMH	- : BMI	- : BMI	اکثریت زنان مبتلا عمل جراحی بر روی تخمدان داشتند.
								میزان ریزش نمونه گزارش نشده است.

ویلد	انگلیس	کوهورت گذشته‌نگر (۲۰۰۰)	معیارهای هیستوپاتولوژیک (لاپاراسکوپیک)	جنم نمونه: ۵۶/۷ سن: ۲۶/۲ :BMI - :FSH - :AMH	جنم نمونه: ۵۶/۷ سن: ۲۷/۱ :BMI - :FSH - :AMH	جنم نمونه: ۵۶/۷ سن: ۲۷/۱ :BMI - :FSH - :AMH	معیارهای روتردام	کوهورت آینده‌نگر (۲۰۰۴)	هلند مولدرز
(P=۰/۳، ۴۹/۹)	فقدان تفاوت در سن یائسگی (۴۰/۵٪ ریزش نمونه)	۱۰۶۰= حجم نمونه	۲۱۹= حجم نمونه						
اکثریت زنان مبتلا عمل جراحی بر روی تخدان داشتند		سن: ۵۶/۷	سن: ۵۶/۷						
میانگین برآورد شده سن یائسگی بر اساس میزان AMH، در مبتلایان به PCOS ۷۴ سال و در افراد سالم ۴۲ سال بود.		۴۱= حجم نمونه	۹۸= حجم نمونه						
تفاوت بین گروه‌ها به لحاظ معنی‌داری بررسی نشده بود.		‡۲۹/۹(۱۹/۶ - ۳۵/۶) سن: ‡۲۷/۴(۱۶/۱ - ۴۱/۳)	‡۲۷/۹(۱۷/۷ - ۵۰/۶) :BMI	‡۲۷/۹(۱۷/۷ - ۵۰/۶) :FSH	‡۴/۴(۰/۱ - ۱۵/۷) :FSH	‡۷/۵(۰/۱ - ۳۵/۸) :AMH			
در گروه PCOS، میانگین سن یائسگی برآورد شده: ۵۱ سال (درصد حدود اطمینان: ۲۴ تا ۸۱ سال)، و میانگین AMH: ۲/۰۶ (فاصله اطمینان ۱۳/۶ تا ۵/۱۴ نانوگرم در میلی‌لیتر)		۸۹= حجم نمونه	۸۵= حجم نمونه				NIH	کوهورت آینده‌نگر مبتنی بر جمیعت (۲۰۱۰)	ایران رمضانی
در گروه شاهد، میانگین سن یائسگی برآورد شده: ۴۹ سال (درصد فاصله اطمینان: ۲۸ تا ۶۳ سال) و میانگین AMH: ۱/۸۴ (حدود اطمینان ۰/۰ - ۰/۲۸ تا ۰/۲۸)		۲۷/۸(۸/۷) سن: ۲۵/۵(۴/۹) :BMI	۲۷/۱(۸/۴) سن: ۲۶/۳(۵/۱) :BMI	۷/۱(۸/۸) :FSH	۷/۱(۸/۸) :FSH	۵/۶(۴/۶) :AMH			
همسان‌سازی برای سن و BMI انجام شده است									
تفاوت بین گروه‌ها به لحاظ معنی‌داری بررسی نشده بود.									
میانگین سن یائسگی در دو گروه PCOS و شاهد (۴۰/۱±۷/۴ در مقابل ۴/۸ ۵۱/۶±۴/۶ سال، P=۰/۴۱۹)		۶۸= حجم نمونه	۲۵= حجم نمونه				روتردام	کوهورت گذشته‌نگر (۲۰۱۱)	سوئد اشمیت
فقدان تفاوت معنی‌دار در سن یائسگی بین دو گروه اکثریت زنان مبتلا عمل جراحی بر روی تخدان داشتند. ریزش نمونه ذکر نشده است.		۴۹/۷(۵/۶) سن: ۲۴/۳(۳/۶) :FSH	۴۹/۴(۵) سن: ۲۶/۴(۵/۳) :FSH	۶۳/۷(۲۱/۹) :AMH	۶۳/۷(۲۱/۹) :AMH	- :AMH			
میانگین سطح سرمی AMH در مبتلایان به PCOS بالاتر از زنان سالم بود (میانگین سطح سرمی AMH در گروه مورد ۶/۶ و در گروه شاهد ۱/۱۴). گروه PCOS: میانگین سن یائسگی برآورد شده بر اساس ۵۱ AMH		۳۲۲= حجم نمونه	۱۳۶= حجم نمونه				روتردام	مورد - شاهدی	ایران رمضانی
		سن: ۳۱/۶(۲/۵)	سن: ۲۹/۸(۵/۴)						
		۲۶/۱(۴/۴) :BMI	۲۷/۱(۵/۴) :BMI	- :FSH	- :FSH				

گابریلی ۲۹(۲۰۱۵)	برزیل	مقطعی	وجود دو علامت از علایم شایع PCOS	امتحان	سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۳ تا ۹۰ سال) گروه شاهد: میانگین سن یائسگی برآورده شده بر اساس ۴۹AMH سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۴ تا ۷۶ سال) همسانسازی برای سن و BMI	۱/۷(۱/۱) : AMH ۶/۲(۵/۰۱) : AMH	
لی (۲۰۱۶) ^{۱۰}	سوئد	نامشخص	کوهورت آینده‌نگر مبتذی	امتحان	در گروه PCOS، میانگین سن یائسگی در پایان مطالعه: ۴۵ سال (دامنه میان چارکی ۹ سال) در گروه شاهد، میانه سن یائسگی در پایان مطالعه: ۴۸ سال (دامنه میان چارکی ۸ سال) سن یائسگی در بیماران PCOS در مقایسه با زنان سالم به طور معنی‌داری کمتر بود ($P < 0.009$).	۶۵۹= حجم نمونه سن: (۱۰)۵۹ [†] ۲۷/۷(۴/۹) : BMI - : FSH - : AMH	۵۴= حجم نمونه سن: (۸)۵۸ [†] ۲۹/۶(۴/۵) : BMI - : FSH - : AMH
ایران ۳۳(۲۰۱۸)	روتردام	مورد-شاهدی	بر جمعیت (حداقل ۳۵ سال)	امتحان	در گروه PCOS، میانگین سن یائسگی در پایان مطالعه: ۵۶ سال در گروه شاهد، میانگین سن یائسگی در پایان مطالعه: ۵۲ سال نسبت مخاطره‌ی تاخیر یائسگی در بیماران PCOS برابر بیشتر از افراد سالم بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۲۸ تا ۰/۷۱) بنابراین مبتلایان به PCOS دیرتر یائسه می‌شوند. عدم همسانسازی سازی برای متغیرهای مداخله‌گر ریزش نمونه: ۱۲/۶%	۱۷۳۰= حجم نمونه سن: (۱۵)۴۸ [†] ۲۵/۲(۴/۲) : BMI - : FSH - : AMH	۲۰۶= حجم نمونه سن: (۱۵)۴۸ [†] ۲۵/۲(۴/۲) : BMI - : FSH - : AMH
اختصارات: PCOS: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، NIH: ایستیوی ملی سلامت، FSH: نمای توده بدنی، BMI: هورمون رشد فولیکولی، AMH: هورمون آنتی‌مولرین * مقادیر سن، BMI و FSH به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده است. † در مطالعه فوق مقادیر به صورت میانه و دامنه میان چارکی گزارش شده است. ‡ در این مطالعه مقادیر به صورت میانه و رنج گزارش شده است.	امتحان	سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۰ تا ۵۹ سال) در گروه شاهد، میانگین سن یائسگی برآورده شده ۴۹/۷ سال (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۴۵ تا ۵۵ سال)	۷۸۴= حجم نمونه سن: (۶/۴)۳۶/۰۲ : BMI - : FSH ‡ ۱/۴(۰/۲-۶/۷) : AMH	۳۷۸= حجم نمونه سن: (۵/۰۲)۲۸/۳ : BMI - : FSH ‡ ۵/۴(۲/۹-۸/۱) : AMH			

[Downloaded from jem.sbmui.ac.ir on 2025-07-03]

اختصارات: PCOS: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، NIH: ایستیوی ملی سلامت، FSH: نمای توده بدنی، BMI: هورمون رشد فولیکولی، AMH: هورمون آنتی‌مولرین

* مقادیر سن، BMI و FSH به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شده است.

† در مطالعه فوق مقادیر به صورت میانه و دامنه میان چارکی گزارش شده است.

‡ در این مطالعه مقادیر به صورت میانه و رنج گزارش شده است.

PCOS نسبت به زنان سالم بدون PCOS به صورت معنی‌داری کمتر می‌باشد (۴۵ در مقابله ۴۸ سال، $P < 0.009$). مطالعه‌ی لی^{۱۰} و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان داد که میانگین سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS، ۵۶ سال بود، در حالی که در جمعیت عمومی زنان این سن ۵۲ سال برآورد شده بود. یافته‌های مطالعه فوق نشان داد که نسبت مخاطره‌ی تاخیر یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS، ۰/۵۶ است، برابر بیشتر از افراد سالم بود (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۲۸ تا ۰/۷۱).

بحث

علی‌رغم این که در دهه‌های اخیر پژوهش‌های متعددی در زمینه جنبه‌های مختلف PCOS انجام گردیده است، مطالعات اندکی به بررسی سن یائسگی و عوامل مرتبط با آن در بیماران مبتلا به PCOS پرداخته‌اند. مطالعه مروری حاضر با هدف مقایسه‌ی سن یائسگی در زنان مبتلا به PCOS و زنان سالم بدون سابقه قبلی این سندروم انجام گردیده است.

یافته‌های مطالعات موجود حاکی از آن است که سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS نسبت به افراد غیر مبتلا به طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد. داهلگرن و همکاران (۱۹۸۷)، طی یک مطالعه کوهررت گذشته‌نگر با پیگیری PCOS طولانی، چنین گزارش نموده‌اند که بیماران مبتلا به PCOS نسبت به زنان گروه شاهد که برای متغیرهای سن و سطح FSH همسان شده بودند، به طور معنی‌داری دیرتر یائسه می‌گردند. مطالعه فوق میانگین سن یائسگی را در دو گروه PCOS و شاهد گزارش نکرده است.^{۲۹} مطالعه گذشته‌نگر ویلد و همکاران (۲۰۰۰)، در انگلیس هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری در سن واقعی یائسگی مبتلایان به PCOS و افراد سالم را مشاهده ننموده است. عدم مشاهده تفاوت سن یائسگی در مطالعه فوق ممکن است به دلیل سابقه چراحتی تخمدان در شرکت‌کنندگان باشد که به طور چشمگیری می‌تواند نخایر تخمدانی آن‌ها را تحت تاثیر قرار دهد. هم‌چنین مطالعه فوق سطوح سرمی AMH و FSH گروه PCOS و شاهد را در وضعیت پایه ارزیابی ننموده است.^{۳۰} اشمي و همکاران (۲۰۱۱)، نیز به دنبال انجام یک مطالعه طولی با حجم نمونه اندک (۲۵ بیمار در گروه PCOS و ۸۶ نفر شاهد) دریافت‌های که میانگین سن یائسگی در دو

طی یک مطالعه کوهررت مبتنی بر جمعیت در سال ۲۰۱۰، که به منظور مقایسه‌ی سن یائسگی در زنان مبتلا و غیرمبتلا به PCOS انجام شد، چنین گزارش گردید که میانگین سن یائسگی برآورده شده بر اساس AMH در بیماران مبتلا به PCOS، ۵۱ سال بود، در حالی که در زنان فاقد سابقه این سندروم، یائسگی حدود دو سال دیرتر اتفاق افتاد (میانگین ۴۹ سال). سن یائسگی دو گروه مورد مطالعه بر اساس سطوح AMH کمتر از ۰/۲ تعیین گردیده بود. در مطالعه فوق، گروه‌ها به لحاظ متغیرهای سن و BMI همسان شده بودند. میزان سرمی AMH در ابتدای مطالعه در گروه مبتلایان به PCOS به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P = 0.003$)، لیکن طی دوره‌های پیگیری بعدی این تفاوت از بین رفته بود.^{۳۱} به دنبال مطالعه‌ی دیگری با طراحی مورد شاهدی (۲۰۱۴) بر روی ۴۵۸ زن ۲۰ تا ۴۰ ساله (۱۳۶ زن مبتلا به PCOS و ۳۲۲ زن غیر مبتلا)، با هدف مقایسه‌ی سن یائسگی برآورده شده بر حسب میزان سرمی AMH، نشان داده شد که میزان سرمی AMH در مبتلایان به PCOS به طور معنی‌داری بیشتر از زنان سالم بود ($P < 0.001$). در پژوهش فوق، گروه‌ها به لحاظ متغیرهای سن و BMI کنترل شده بودند. یافته‌های پژوهش فوق نشان‌گر آن بود که سن برآورده شده یائسگی در زنان مبتلا به PCOS و سالم به ترتیب ۵۱ و ۴۹ سال می‌باشد.^{۳۰} همچنین به دنبال مطالعه آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت دیگری با حجم نمونه ۱۱۶۲، سن یائسگی بر اساس سطح AMH برآورده گردید. مطالعه فوق یک رابطه‌ی خطی را بین میزان سرمی AMH و سن یائسگی ترسیم نموده و با استفاده از مدل‌های رگرسونی پیشرفت‌های (fractional regression model) دو مدلی را که دارای بهترین درجه‌ی برازش بودند، ارائه داد. در مطالعه فوق ارتباط بین سن یائسگی و سطح AMH با استفاده ازتابع لگاریتم طبیعی (Ln) و جزر معکوس AMH برازش داده شد. بر اساس دو مدل رگرسیونی فوق، میانگین برآورده شده‌ی سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS ۵۱/۴ سال و در گروه شاهد ۴۹/۷ سال بود. یافته‌های مطالعه اخیر نشان داد که میزان سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS، ۲ تا ۳ برابر بیشتر از زنان غیر مبتلا به PCOS می‌باشد.^{۳۲} گابریلی^۱ و همکاران (۲۰۱۵)^{۳۳} در یک مطالعه مقطعی دریافتند که میانه سن یائسگی در بیماران مبتلا به

(۵۱) در مقابل ۴۹ سال): بنابراین مطالعه اخیر نیز نشانگر افزایش طول دوره باروری در مبتلایان به PCOS نسبت به همتایان سالم‌شان بود.^{۲۰} در مطالعات فوق حجم نمونه تا حدودی اندک بوده و سایر شاخصه‌های ارزیابی سن تخدمان از جمله تعداد فولیکول‌های آنترال بررسی نشده بود. همچنین معیارهای تشخیصی PCOS در هر مطالعه متفاوت بود و نتایج بر اساس فوئیپ‌های مختلف PCOS گزارش نشده بود. گرچه در مطالعات فوق میزان سرمی AMH در روزهای مشخصی از چرخه قاعدگی اندازه‌گیری نگردیده بود، لیکن شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد میزان هورمون آنتی‌مولرین تحت تاثیر روزهای چرخه قاعدگی قرار ندارد. مطالعه آینده‌نگر مولدرز^۱ و همکاران (۲۰۰۴) نیز نشانگر افزایش قابل توجه سن یائسگی در افراد مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد، لیکن با توجه به مطالعات مشابه انجام شده در دو جمعیت PCOS و افراد سالم، به نظر می‌رسد سن یائسگی در گروه PCOS بیش از حد معمول و در گروه شاهد کمتر از حد معمول برآورد شده است.^{۲۱} مطالعه فوق دارای محدودیت‌های عمدۀ نظیر حجم نمونه اندک، عدم انتخاب گروه‌های مبتنی بر جامعه و عدم کنترل برای مداخلگرها به ویژه سن می‌باشد که می‌توانست نتایج را تحت تاثیر قرار دهد. همچنین اندازه‌گیری میزان آنتی‌مولرین هورمون در محدوده مشخصی از چرخه قاعدگی انجام نگردیده بود.

شواهد محکمی وجود دارد که نشان می‌دهد سن یائسگی متغیر بوده و تحت تاثیر عوامل مختلفی نظیر فاکتورهای ژنتیک، چاقی، مصرف سیگار یا الکل، موقعیت اجتماعی اقتصادی، تحصیلات، تعداد زایمان‌ها، مصرف داروهای ضدبارداری هورمونی و برخی از عوامل تغذیه‌ای نظیر دریافت چربی و کلسیترول و کافئین قرار می‌گیرد.^{۲۰} مطالعات گذشته ثابت کرده‌اند که سن یائسگی تا حد زیادی تحت تاثیر عوامل ژنتیکی می‌باشد. در واقع تغییرات سن یائسگی عمدتاً متاثر از تعامل ژن‌های چندگانه است.^{۱۱,۱۲} پژوهشگران پیشنهاد نموده‌اند که سوابق خانوادگی با سن یائسگی ارتباط دارد، یافته‌ی فوق وجود ارتباطات بین عوامل ژنتیکی و سن یائسگی را مطرح می‌نماید.^{۱۳} مطالعه‌ای که بر روی بیماران مبتلا به نارسایی زودرس تخدمان انجام گردید، ارتباط معنی‌داری را بین سن یائسگی مادران و دخترانشان نشان

گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد.^{۲۴} گرچه در مطالعه‌ی فوق سن و سابقه هیسترکتومی به عنوان مداخله‌گرهای مهم کنترل شده بودند، لیکن گروه‌های مطالعه به لحاظ سابقه جراحی تخدمان و میزان AMH کنترل نشده بودند. همچنین حجم نمونه اندک مطالعه نیز می‌توانست نتایج را تحت تاثیر قرار دهد. توجه به این نکته ضروری است که سابقه جراحی تخدمانی در مطالعات ذکر شده می‌تواند تعیین‌پذیری یافته‌ها را به افراد قادر ساخته جراحی تخدمانی محدود نماید. از سوی دیگر مطالعه گابریلی (۲۰۱۵)،^{۲۵} نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با افراد سالم بود. تفاوت مطالعه فوق می‌تواند به دلیل حجم اندک نمونه و معیارهای تشخیصی PCOS باشد. همچنین میانگین سن بیماران مبتلا به PCOS به طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم بود که می‌توانست نتایج را تحت تاثیر قرار دهد.

لی و همکاران (۲۰۱۶) تأکید نموده‌اند که PCOS قویاً با تاخیر یائسگی همراه است. آن‌ها چنین گزارش نمودند که نسبت مخاطره‌ی تاخیر یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS: ۵۶٪ / ۲۸٪ تا ۷۱٪ / ۰٪، بنابراین مبتلایان به PCOS بیشتر یائسگی می‌گردند.^{۲۶} گرچه در مطالعه فوق متغیرهای مداخله‌گر کنترل نشده است، به نظر می‌رسد محدوده سنی و BMI در دو گروه تقریباً مشابه باشد. نتایج مطالعه دیگر در ایران در سال ۲۰۱۰، که به منظور برآورد سن یائسگی بر اساس میزان سرم AMH انجام گردیده بود، اثبات نمود که طول دوره باروری در بیماران مبتلا به PCOS دو سال بیشتر از زنان دارای قاعده‌گاهای منظم و چرخه‌های همراه با تخمک‌گذاری است.^{۲۷} همچنین مطالعه دیگری که در ایران در سال ۲۰۱۴ که بر روی ۳۷۸ بیمار مبتلا به PCOS و ۷۸۴ زن سالم بدون این سندروم انجام شد، چنین برآورد نمود که میانگین سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم بدون سابقه PCOS بیشتر می‌باشد (۵۱٪ / ۴۹٪ در مقابل ۴۹٪ / ۴۸٪). همچنین یافته‌های مطالعه فوق نشان داد که زنان دارای سیکلهای نرمال همراه با تخمک‌گذاری، یائسگی را بین سنین ۴۸ تا ۵۱ سال تجربه می‌کردند، در حالی که در بیماران مبتلا به PCOS طیف وسیع‌تری از سن یائسگی (۴۵ تا ۶۰ سال) مشاهده گردید.^{۲۸} همچنین طی یک مطالعه موردنی شاهدی نشان داده شد که سن برآورد شده یائسگی در زنان مبتلا به PCOS به طور معنی‌داری بیشتر از زنان سالم می‌باشد.

تاخیر در یائسگی آن‌ها می‌گردد.^{۳۱} بررسی‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به PCOS، تراکم فولیکول‌های اولیه تخمدان در بدو تولد بیشتر از جمعیت عادی و اغلب با ذخیره تخمدانی بیشتری متولد می‌گردند.^{۴۴,۴۵} با این وجود شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد در بیماران مبتلا به PCOS، فولیکول‌های بدوی با سرعت بیشتر به رشد خود ادامه می‌دهند که ممکن است موجب تسريع وقوع یائسگی در آن‌ها گردد.^{۴۶} در واقع میزان کاهش ذخیره تخمدانی به تعداد فولیکول‌های بدوی و پره آنترال کوچک باقیمانده بستگی دارد. با افزایش سن، ذخیره تخمدانی، هم در بیماران مبتلا به PCOS و هم در زنان دارای چرخه‌های قاعده‌گی منظم توأم با تخمک‌گذاری، کاهش می‌یابد. به نظر نمی‌رسد که ذخیره تخمدانی این بیماران با افزایش سن به سرعت کاهش یابد.^{۴۷} یک مطالعه آزمایشگاهی نشان داد که AMH مانع از بین رفتن پیش از موعد فولیکول‌های تخمدانی موش‌های آزمایشگاهی می‌گردد.^{۴۸} اولوگ^{۳۳} و همکارانش (۲۰۱۷)، طی یک مطالعه مقطعی دریافتند که میانگین حجم تخمدان، تعداد فولیکول‌های تخمدان و سطوح سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS به طور معنی‌داری نسبت به زنان غیر مبتلا بیشتر است. آن‌ها چنین نتیجه‌گیری نمودند که در بیماران مبتلا به PCOS، ذخیره تخمدانی بهتر از جمعیت عمومی حفظ می‌گردد.^{۴۹} مطالعات طولی مبتنی بر جمعیت چنین گزارش نموده‌اند که گرچه میزان کاهش AMH پس از سن ۴۰ سالگی هم در بیماران مبتلا به PCOS و هم در جمعیت عمومی زنان افزایش می‌یابد،^{۳۲,۴۷} ولی شواهد موجود حاکی از آنست که روند این کاهش در بیماران مبتلا به PCOS نسبت به افراد سالم آهسته‌تر می‌باشد.^{۳۶} میزان سرمی نسبتاً بالای AMH در زنان بالای ۳۵ سال مبتلا به PCOS نشان می‌دهد که فولیکول‌ها و در نتیجه باروری این بیماران ممکن است برای گرچه مطالعات مختلف نشان داده‌اند که AMH مارکری ارزشمند برای پیش‌بینی سن یائسگی است و ارتباط تنگاتنگی بین میزان AMH و سن یائسگی وجود دارد، لیکن اختلاف اندکی بین سن واقعی یائسگی و میزان برآوردشده بر اساس AMH وجود دارد.^{۳۰,۳۶,۴۲} یک مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت در ایران (۲۰۱۳) چنین گزارش نموده است که میانه

داد.^{۴۱} پژوهش دیگری بر روی دو قلوها، بر نقش عوامل ژنتیکی به عنوان عوامل تعیین‌کننده سن یائسگی تاکید نموده است.^{۴۲} ساکسن^a و همکاران (۲۰۱۵)، دریافت‌هایند که انواع ژن‌های شناخته‌شده‌ای که سن یائسگی را تحت تاثیر قرار می‌دهند، با خطر PCOS همراه هستند. همچنین آن‌ها گزارش نموده‌اند که در زنان مبتلا به PCOS، بیان انواع ژن‌های مرتبط با سن یائسگی زودرس کاهش یافته و بیان ژن‌های مرتبط با سن یائسگی دیرتر، در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش یافته است. ارتباط ژنتیکی بالقوه بین PCOS و سن یائسگی، دوره باروری طولانی‌تر در زنان مبتلا به PCOS را پیشنهاد می‌کند.^{۱۳} علی‌رغم وجود مطالعات متعدد در زمینه‌ی عوامل ژنتیکی، PCOS و سن یائسگی، شناخت کامل ارتباطات فوق مستلزم انجام مطالعات بعدی می‌باشد.^{۱۱,۱۲,۴۲}

نتایج یک مطالعه‌ی مورد شاهدی نشانگر آن بود که در مبتلایان به PCOS میزان سرمی AMH به طور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بدون PCOS می‌باشد. این یافته ارتباط تنگاتنگ سن یائسگی را با میزان سرمی AMH به خوبی نشان می‌دهد.^{۱۹} نتایج یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت نشان می‌دهد که غلظت‌های سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS، ۲ تا ۳ برابر زنان سالم بدون سابقه PCOS می‌باشد.^{۳۳} در مطالعه‌ی فوق زنان مبتلا به PCOS سطح AMH بالاتری نسبت به گروه شاهد PCOS داشتند. یافته فوق از این فرضیه که بیماران مبتلا به PCOS ممکن است دارای یک دوره طولانی‌تر باروری باشند، حمایت می‌کند.^{۱۲,۲۲,۲۶,۴۳} میزان سرمی AMH در بیماران مبتلا به PCOS قابل انتساب به افزایش فولیکول‌های آنترال و افزایش تولید این مارکر از سلول‌های گرانولوزا می‌باشد.^{۴۴} با توجه به افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال کوچک در تخمدان‌های مبتلایان به PCOS و بالا بودن هم‌زمان سطح AMH هورمون آنتی‌مولرین در آن‌ها، به نظر می‌رسد که یکی از عوامل مهم دخیل در ایجاد ویژگی‌های مورفو‌لوجیکی این سندروم باشد.^{۳۳} ویر^b و همکاران (۲۰۰۳)، چنین گزارش نموده‌اند که تعداد فولیکول‌های تخمدانی بیماران مبتلا به PCOS حدود ۶ برابر بیشتر از زنان دارای قاعده‌گی‌های منظم و چرخه‌های توأم با تخمک‌گذاری می‌باشد. در نتیجه این بیماران دارای ذخیره تخمدانی بیشتری هستند که موجب

i -Saxena

ii -Webber

و چاقی به طور کامل شناخته نشده است و مطالعات موجود نتایج متناقضی را گزارش نموده‌اند و اثبات ارتباطات دقیق فوق مستلزم انجام مطالعات طولی در آینده می‌باشد.^۱ برخی از مطالعات چنین گزارش نموده‌اند که افزایش دو شاخص توده بدنی (BMI) و نسبت دور کمر به ران با تاخیر یائسگی همراه می‌باشد^{۲-۵} در حالی که سایر مطالعات ارتباط معنی‌داری را بین شاخص‌های فوق و سن یائسگی مشاهده ننموده‌اند.^{۶-۷} از آنجایی که بسیاری از مبتلایان به PCOS دارای اضافه وزن و یا چاقی مرکزی هستند، شناخت ارتباطات بین چاقی و سن یائسگی طی مطالعات طولی بعدی می‌تواند موجبات شناخت بهتر سازوکارهای چاقی در ایجاد تغییرات احتمالی سن یائسگی را در این بیماران فراهم نماید.^۸

علی‌رغم این که مطالعه حاضر به طور جامع و دقیق نتایج مطالعات منتشر شده در زمینه سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS را مورد بحث قرار می‌دهد، لیکن دارای محدودیت‌هایی هستند که باستی مورد توجه قرار گیرد. عمدی این محدودیت‌ها عبارتند از: فقدان مطالعات کوهورت آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت با حجم نمونه کافی و مدت پیگیری مناسب، ریزش نمونه در مطالعات کوهورت و فقدان تعديل عوامل تاثیرگذار از جمله سن، BMI، سابقه جراحی تخدان توسط مطالعات موجود، عدم بررسی مارکرهای دیگر ارزیابی سن تخدان و عدم اندازه‌گیری AMH با توجه به روزهای مشخص چرخه قاعدگی. محدودیت‌های موجود تعیین‌پذیری یافته‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد؛ بنابراین طراحی مطالعات آینده‌نگر بعدی با مدت پیگیری کافی، به منظور بررسی سن یائسگی در بیماران مبتلا به PCOS پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی مروری حاضر پیشنهاد می‌کند که زنان مبتلا به PCOS ذخیره تخدانی خود را بهتر از جمعیت عمومی زنان حفظ می‌نمایند، بنابراین طول دوره باروری در آن‌ها بیشتر از زنان سالم بوده و یائسگی در آن‌ها دیرتر به وقوع می‌پیوندد. از آنجایی که زنان مبتلا به PCOS در سنین باروری خود با احتمال بیشتری دچار عوارض نازایی می‌گردند، داشتن اطلاعات دقیق در زمینه طول دوره باروری این بیماران، می‌تواند به برنامه‌ریزی جهت باروری و استفاده از روش‌های کمک باروری کمک شایانی نماید.

(انحراف معیار) اختلاف بین سن واقعی یائسگی و میزان برآورد شده‌ی سن یائسگی ۰/۵ (۲/۵) سال بوده است. در مطالعه فوق کفايت مدل طراحی شده برای پیش‌بینی سن یائسگی ۹۲ درصد بود. اختلاف ناچیز بین سن یائسگی واقعی یا سن برآورد شده بر اساس AMH، این مارکر را به عنوان یک روش تشخیصی مهم مطرح می‌نماید.^۹

مطالعات گذشته نشان می‌دهند که چرخه‌های قاعدگی بیماران مبتلا به PCOS اغلب با افزایش سن منظم می‌شوند که می‌توان آن را به کاهش فولیکول‌های تخدانی نسبت داد.^{۱۰-۱۲} این کاهش از طریق سازوکار مشابه رگزکسیون گوهای تخدان می‌تواند موجب تعادل در FSH و اینهیبین بتای تخدان پلی‌کیستیک گردد. در بیماران مبتلا به PCOS، تولید اینهیبین بتا توسط فولیکول‌های آنترال کوچک افزایش می‌یابد. افزایش اینهیبین بتا، در ایجاد سطح نسبتاً پایین هورمون FSH در مبتلایان به PCOS و رکود فرایند انتخاب فولیکول غالب و در نتیجه اختلال سیکل تخمک‌گذاری نقش عده دارد. بنابراین با افزایش سن و ایجاد تعادل در سطوح سرمی هورمون‌های FSH و اینهیبین بتا، چرخه‌های تخدانی همراه با تخمک‌گذاری و در نتیجه تنظیم قاعدگی‌ها برقرار می‌گردد.^{۱۳} ولان^{۱۴} و همکاران (۱۹۹۰)، چنین گزارش نمودند که زنانی که طول سیکل‌های قاعدگی‌گشان ۳۲ روز یا بیشتر بود، در مقایسه با زنانی که سیکل‌های کمتر از ۲۶ روز داشتند، سن یائسگی با دو سال تاخیر اتفاق افتاد.^{۱۵} همچنین یافته‌های مطالعه پارازانی^{۱۶} (۲۰۰۷) نشانگر آن بود که قاعدگی‌های نامنظم در طول زندگی با سن دیرتر یائسگی همراه می‌باشد.^{۱۷} هر دو مطالعه فوق بر روی ارتباط بین PCOS و تاخیر یائسگی تاکید داشتند. مطالعه دیگری نیز که توسط استنفورد و همکاران (۱۹۸۷) انجام گردید نیز نشان داده است که زنانی که پیش از سن ۲۵ سالگی دارای قاعدگی‌های نامنظم بودند نسبت به زنان PCOS با قاعدگی‌های نامنظم، به طور متوسط ۲۲ ماه زود تر یائسگی شدند.^{۱۸}

چاقی به عنوان یکی از تعیین‌کننده‌های بالقوه سن یائسگی به طور گستردۀ مورد مطالعه قرار گرفته است.^{۱۹} شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، چاقی ممکن است با تغییراتی در میزان ذخیره تخدانی و AMH و به دنبال آن تغییرات سن یائسگی همراه باشد. با این وجود ارتباطات بین سطح

i- Whelan

ii- Parazzini

بدین‌وسیله نویسندهای مراتب سپاس و قدردانی خود را اعلام می‌دارند.

تعارض منافع: در پژوهش حاضر هیچ‌گونه تخصاد منافعی وجود ندارد.

سپاسگزاری: پژوهش حاضر با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی انجام شده است که

References

1. Organization WH. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group. 1996;World Health Organ Tech Rep Ser 1996; 866: 1-107.
2. Broekmans F, Soules M, Fauser B. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465-93.
3. Vaskivuo TE, Anttonen M, Herva R, Billig H, Dorland M, te Velde ER, et al. Survival of human ovarian follicles from fetal to adult life: apoptosis, apoptosis-related proteins, and transcription factor GATA-4. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3421-9.
4. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PloS One* 2010; 5: e8772.
5. Faddy M, Gosden R. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* 1996; 11: 1484-6.
6. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-7.
7. Klein NA, Houmard BS, Hansen KR, Woodruff TK, Sluss PM, Bremner WJ, et al. Age-related analysis of inhibin A, inhibin B, and activin a relative to the intercycle monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2977-81.
8. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1159-68.
9. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, Gohari MR, Azizi F. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-mullerian hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98: 729-35.
10. Treloar AE. Menstrual cyclicity and the pre-menopause. *Maturitas* 1981; 3: 249-64.
11. Voorhuis M, Broekmans FJ, Fauser BC, Onland-Moret NC, van der Schouw YT. Genes involved in initial follicle recruitment may be associated with age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E473-9.
12. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Early ovarian ageing: are women with polycystic ovaries protected? *Hum Reprod* 2004; 19: 2175-9.
13. Saxena R, Bjornnes A, Georgopoulos N, Koika V, Pandis D, Welt C. Gene variants associated with age at menopause are also associated with polycystic ovary syndrome, gonadotrophins and ovarian volume. *Hum Reprod* 2015; 30: 1697-703.
14. Richardson M, Guo M, Fauser BC, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 353-69.
15. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 70-83.
16. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ. The use of anti-mullerian hormone in predicting menstrual resp-
17. onse after weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3796-802.
18. Wilson JD, George FW, Griffin JE. The hormonal control of sexual development. *Science* 1981; 211: 1278-84.
19. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PloS One* 2011; 6: e22024.
20. Ramezani Tehrani F, Dolleman M, van Disseldorp J, Broer SL, Azizi F, Solaymani-Dodaran M, et al. Predicting menopausal age with anti-Müllerian hormone: a cross-validation study of two existing models. *Climacteric* 2014; 17: 583-90.
21. Kruszyńska A, Słowińska-Szrednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny* 2017; 16: 47-50.
22. Arce J-C, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, Visnova H, Bosch E, García-Velasco JA, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102: 1633-40. e5.
23. Wang JG, Nakhuda GS, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Müllerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 77. e1-5.
24. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957-62.
25. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, Macut D, Gerou S, Panidis D. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E238-43.
26. Ramezani Tehrani F, Minooee S, Rostami M, Hashemi S, Azizi F. Determination and comparison of estimated menopausal age based on serum anti-müllerian hormone in women with and without polycystic ovarian syndrome. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014; 16: 283-9. [Farsi]
27. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotropic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 2004; 19: 2036-42.
28. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 318-23.
29. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with

- polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1820-6.
29. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
30. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 240-5.
31. Webber L, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003; 362: 1017-21.
32. Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Hedayati M, Azizi F. Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Human reproduction* 2010; 25: 1775-81.
33. Minooee S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Prediction of age at menopause in women with polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2018; 21: 29-34.
34. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis* 1987; 40: 995-1002.
35. Li J, Eriksson M, Czene K, Hall P, Rodriguez-Wallberg KA. Common diseases as determinants of menopausal age. *Hum Reprod* 2016; 31: 2856-64.
36. Carolan M. First time mothers over 35 years: Challenges for care? *Birth Issues* 2004; 13: 91-7.
37. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 101-5.
38. Schmidt J, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2178-85.
39. Gabrielli L, de Almeida MdCC, Aquino EM. Proposed criteria for the identification of polycystic ovary syndrome following menopause: An ancillary study of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Maturitas* 2015; 81: 398-405.
40. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995; 64: 740-5.
41. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 63-6.
42. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 1875-80.
43. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 2004; 11: 607-14.
44. Uludag S, Ozgun M, Dolanbay M, Altun O, Aygen E, Sahin Y. Evaluating the Association of Ovarian Reserve with Age in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Glob J Fertil Res* 2017; 2: 004-8.
45. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod* 2002; 17: 2219-27.
46. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076-84.
47. de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJ, Herber-Gast GC, Visser JA, Verschuren WM, et al. Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline. *BMC Med* 2016; 14: 151.
48. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15: 24-8.
49. Whelan EA, Sandler DP, McConnaughey DR, Weinberg CR. 9013755 Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Maturitas* 1990; 12: 371.
50. Parazzini F, Group PMIS. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2007; 56: 280-7.
51. Moslehi N, Shab-Bidar S, Tehrani FR, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause* 2018; 25: 1046-55.
52. Rödström K, Bengtsson C, Milsom I, Lissner L, Sundh V, Björkelund C. Evidence for a secular trend in menopausal age: a population study of women in Gothenburg. *Menopause* 2003; 10: 538-43.
53. Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *Am J Hum Biol* 2005; 17: 331-40.
54. Daniell HW. Smoking obesity and the menopause. *Lancet* 1978; 2: 373.
55. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 64-76.
56. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 124-33.
57. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463-73.
58. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 548-53.

Review Article

Age at Menopause in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review

Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Minooee S, Ramezani Tehrani F

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 03/09/2018 Accepted: 15/12/2018

Abstract

Introduction: Age of menopause is affected by several factors. While several studies have been conducted on various aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS), limited publications have assessed the age at menopause and its related factors in PCOS patients. In this review, we aimed to summarize data of articles available, assessing the age at menopause in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Material and Methods:** PubMed (including Medline), Scopus, and Google Scholar, Web of science, and EMBASE databases (up to 2018) were searched to identify published articles, investigating the actual menopausal age and those predicted by the Anti-Mullerian hormone (AMH) in PCOS patients. The quality of studies included was determined using the Newcastle-Ottawa Scale. **Results:** Current data of studies available demonstrate that the serum concentration of Anti-Mullerian hormone (AMH), as a reliable diagnostic marker to predict ovarian reserve and age at menopause, is significantly higher in patients with PCOS than healthy women. The results of this review show that, in most studies included, the age of menopause, or its estimation based on the serum AMH level, was significantly higher in patients with PCOS, compared with female controls. **Conclusion:** Delayed menopausal age can be considered window of hope for PCOS women, suffering from infertility, to retrieve their fertility at in later ages.

Keywords: Menopause, Polycystic ovary syndrome, Anti-Mullerian hormone, Ovarian reserve