

Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS): Renaming PCOS from Describing an Ovarian Disorder to a Systemic Disease with Multifaceted Metabolic Foundations

Mina Amiri^{1,2*}, Nekoo Panahi^{2,3}, Mahsa Mohammad Amoli², Bagher Larijani³

1. Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing & Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Metabolic Disorders Research Center, Endocrinology and Metabolism Molecular-Cellular Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrine and metabolic disorders among women of reproductive age. Evolving diagnostic criteria—from the initial Stein-Leventhal report through the National Institutes of Health (NIH), Rotterdam, and Androgen Excess and PCOS Society (AE PCOS) frameworks, along with international guidelines—have advanced understanding of the condition. However, the former name, which highlights the morphological feature “cyst”, fails to reflect its systemic and multifaceted nature. In response, a global consensus process has introduced “Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS)” as the chosen term, designed to accurately mirror the underlying pathophysiology. This review explains the rationale for renaming and provides a comprehensive overview of the polyendocrine pathophysiology, phenotypic classification, metabolic associations, and systemic consequences. Within this framework, the transition from an ovary centric view to that of a systemic metabolic disorder enables a more integrated explanation of disease mechanisms; PMOS pathophysiology is viewed as the interplay of neuroendocrine disturbances, insulin resistance, adipose tissue dysfunction, and chronic low grade inflammation, with associated reproductive, cardiovascular, metabolic, and psychological outcomes. Phenotypic classification based on the Rotterdam criteria is proposed as a clinical tool for metabolic risk stratification, although insulin resistance can occur independently of phenotype. Renaming to PMOS, by accurately capturing the systemic nature of the syndrome, facilitates early screening, multidisciplinary care, and reduced disease burden, while its gradual alignment with international classifications ensures sustainable global adoption.

Keywords: Polycystic ovary syndrome (PCOS), Polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS), Hyperandrogenism, Insulin resistance, Systemic disease

Received: May 17, 2026; Accepted: July 11, 2026

Please cite this article as:

Amiri M, Panahi N, Mohammad Amoli M, Larijani B. Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS): Renaming PCOS from Describing an Ovarian Disorder to a Systemic Disease with Multifaceted Metabolic Foundations. *ijdl*. 2026; 26(3):262-273.

DOI: [10.18502/ijdl.v26i3.22505](https://doi.org/10.18502/ijdl.v26i3.22505)

*Corresponding Author: Mina Amiri; Email: mina.amiri.p@gmail.com, Add: School of Nursing and Midwifery, Dr. Mirkhani Street, Tehran, Tel: +982161054208

سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای (PMOS): تغییر نام PCOS از توصیف یک اختلال تخمدانی

تا تبیین یک بیماری سیستمیک با بنیان‌های متابولیک چندوجهی

مینا امیری^{۱*}، نکو پناهی^{۲،۳}، مهسا محمد آملی^۲، باقر لاریجانی^۳

- ۱- گروه مامایی و سلامت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۲- مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، پژوهشکده علوم سلولی و مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۳- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز و متابولیک در زنان سنین باروری است. تحول معیارهای تشخیصی این سندرم از گزارش اولیه اشتاین-لونتال تا معرفی معیارهای National Institutes of Health (NIH)، روتردام و Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society و گایدلاین‌های بین‌المللی، درک این اختلال را ارتقا داده؛ اما نام پیشین که با واژه «کیست» بر یک ویژگی عمدتاً مورفولوژیک تأکید می‌ورزد، ماهیت سیستمیک و چندوجهی آن را بازتاب نمی‌دهد. در همین راستا، طی یک فرایند اجماع جهانی، «سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای» (Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome; PMOS) به‌عنوان نام برگزیده معرفی شده است تا انعکاس دقیق پاتوفیزیولوژی بیماری باشد. این مرور با هدف تبیین منطق تغییر نام و ارائه نمایی جامع از پاتوفیزیولوژی چند غده‌ای، طبقه‌بندی فنوتیپی، ارتباط با اختلالات متابولیک و پیامدهای سیستمیک تدوین شده است. در این چارچوب، گذار از نگرش تخمدان‌محور به درک یک اختلال سیستمیک متابولیک، مبنای تبیین یکپارچه‌تر از سازکارهای بیماری را فراهم می‌سازد؛ به‌گونه‌ای که پاتوفیزیولوژی PMOS به‌صورت برهم‌کنش اختلالات عصبی-غددی، مقاومت به انسولین، اختلالات عملکرد بافت چربی و التهاب مزمن خفیف تبیین می‌شود که با پیامدهای نظیر باروری، قلبی-عروقی، متابولیک و روان‌شناختی همراه است. طبقه‌بندی فنوتیپی مبتنی بر معیارهای روتردام به‌عنوان ابزاری بالینی برای ارزیابی خطرات متابولیک مطرح می‌شود، هرچند مقاومت به انسولین می‌تواند مستقل از فنوتیپ بروز یابد. تغییر نام به PMOS، با بازتاب دقیق‌تر ماهیت سیستمیک سندرم، مسیر غربالگری زودهنگام، مراقبت چندتخصصی و کاهش بار بیماری را هموار ساخته و با هم‌راستایی تدریجی با طبقه‌بندی‌های بین‌المللی، پذیرش جهانی پایدار آن را تضمین می‌کند.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای، هیپراندروژنیسم، مقاومت به انسولین، بیماری سیستمیک

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۲/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۰

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Amiri M, Panahi N, Mohammad Amoli M, Larijani B. Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS): Renaming PCOS from Describing an Ovarian Disorder to a Systemic Disease with Multifaceted Metabolic Foundations. *ijldl*. 2026; 26(3):262-273.

* نویسنده مسئول: مینا امیری، آدرس: تهران، خیابان دکتر میرحانی، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی و سلامت باروری، تلفن: ۰۲۱۶۱۰۵۴۲۰۸، پست الکترونیک: m-amiri@sina.tums.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ (PCOS) با شیوع جهانی ۶ تا ۱۱ درصد، شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز و متابولیسم در زنان سنین باروری به شمار می‌رود [۱] و تظاهرات بالینی آن به‌طور کلاسیک بر تریاد اختلال مزمن در تخمک‌گذاری^۲، هیپرآندروژنیسم^۳ و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک^۴ (PCOM) استوار است [۲]. با این وجود، نام پیشین که ریشه در مشاهدات کالبدشناختی اولیه دهه‌های گذشته دارد، انطباق کاملی با ماهیت پاتوفیزیولوژیک و پیچیدگی‌های این سندرم نشان نمی‌دهد. تمرکز واژه «کیست» بر یک ویژگی صرفاً مورفولوژیک، ممکن است به درک ناکافی از بیماری منتج شود؛ چرا که نمای سونوگرافیک اساساً بازتابی از تجمع فولیکول‌های آنترال نابالغ و متوقف شده در روند رشد است [۲، ۳]. مطالعات مبتنی بر جمعیت نشان داده‌اند که شیوع کیست‌های خوش‌خیم یا پاتولوژیک غیرسرطانی تخمدان (مانند کیست ساده، هموراژیک، درموئید و آندومتریوما) در زنان مبتلا به PCOS بیشتر از زنان بدون این سندرم نیست و نگرانی از بابت وجود کیست‌های پاتولوژیک در این بیماران پایه و اساس علمی ندارد [۴]. این شکاف مفهومی، در کنار ناهمگونی فنوتیپی چشم‌گیر بیماری، به چالشی اساسی در نظام‌های سلامت تبدیل شده است [۳]؛ به گونه‌ای که شواهد اپیدمیولوژیک مبتنی بر مقایسه داده‌های جمعیتی با سوابق نظام سلامت نشان می‌دهد بخش قابل‌توجهی از مبتلایان، در مراحل اولیه بیماری بدون تشخیص^۵ باقی مانده و عمدتاً در مراحل پیشرفته‌تر یا پس از بروز عوارض متابولیک شناسایی می‌شوند [۵]. در پاسخ به این نیاز بالینی و اپیدمیولوژیک، یک ابتکار جهانی با مشارکت ۵۶ سازمان بین‌المللی و بیش از ۱۴,۰۰۰ بیماری و متخصص، در قالب یک فرایند دقیق اجماع، نام این اختلال را به «سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای»^۶ (PMOS) تغییر داده است. این نام‌گذاری جدید با کنار گذاشتن واژه «کیست» و تأکید بر ماهیت متابولیک (با محوریت مقاومت به انسولین) و چندغده‌ای (پلی‌اندوکراین) (شامل درگیری محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، غدد فوق کلیه و نقش بافت چربی به‌عنوان یک ارگان درون‌ریز فعال) ماهیت سیستمیک بیماری را به‌گونه‌ای دقیق‌تر بازتاب می‌دهد [۳]. این تغییر، فراتر از یک اصلاح واژگانی، راهبردی بنیادین برای جهت‌دهی به رویکردهای درمانی از مداخلات مقطعی و باروری محور به سمت مراقبت‌های پیشگیرانه و چند تخصصی تلقی می‌گردد.

مقاله مروری حاضر با هدف تبیین منطق علمی این تغییر رویکرد و ارائه چارچوبی جامع از ابعاد نوین بیماری تدوین شده است. در این راستا، نخست سیر تکاملی معیارهای تشخیصی و گذر از نگرش تخمدان‌محور مورد بحث قرار داده خواهد شد و سپس شبکه‌های پاتوفیزیولوژیک در هم تنیده PMOS شامل برهم‌کنش‌های عصبی-غددی، مقاومت به انسولین و التهاب مزمن تشریح می‌گردد. در ادامه، ضمن ارزیابی طبقه‌بندی‌های فنوتیپی و همبستگی آنها با شدت اختلالات متابولیک، چشم‌اندازی یکپارچه از پیامدهای سیستمیک این سندرم ارائه می‌گردد تا زیربنای نظری لازم جهت تبیین ضرورت مدیریت همه‌جانبه این بیماران فراهم آید.

تکامل معیارهای تشخیصی و تغییر نام: از توصیف مورفولوژیک تخمدان تا تبیین پلی‌اندوکراین متابولیک

سیر تکاملی شناخت بالینی و پاتوفیزیولوژیک PCOS نمایانگر یک گذار پارادایمیک از رویکردی محدود به یک اختلالات موضعی آناتومیک به درک یک اختلال پیچیده و چند وجهی غدد درون‌ریز و متابولیسم است [۶]. نقطه عزیمت این مسیر تاریخی به گزارش اشتاین^۷ و لونتال^۸ در سال ۱۹۳۵ باز می‌گردد. آنان با تلفیق مشاهدات بالینی و یافته‌های کالبدشناختی حین جراحی، تریاد کلاسیک آمنوره، هیرسوتیسم، و بزرگ‌شدگی دوطرفه تخمدان‌ها با کپسول ضخیم و نمای کیستیک را توصیف نمودند در آن برهه زمانی، پاتوفیزیولوژی این عارضه بر مبنای فرضیه «سد مکانیکی» ناشی از ضخامت کپسول تخمدان تبیین می‌گردید؛ بر همین مبنای مداخله جراحی برداشتن گوه‌ای تخمدان^۹، با هدف حذف قشر کیستیک، رویکرد درمانی ارجح برای بازیابی چرخه قاعدگی و باروری بیماران محسوب می‌شد [۷]. علی‌رغم تحولات شگرف علمی بعدی، این مشاهدات پیشگامانه، سنگ بنای معیارهای تشخیصی مدرن را پایه‌گذاری نمود [۶].

در پی توسعه تجهیزات آزمایشگاهی و تعمیق دانش در حوزه بیوشیمی و اندوکرینولوژی، تریاد کلاسیک اشتاین-لونتال دستمایه نخستین تلاش نظام‌مند برای استانداردسازی تشخیصی قرار گرفت [۶]. در سال ۱۹۹۰، مؤسسه ملی سلامت آمریکا^{۱۰} (NIH) نخستین معیارهای تشخیصی رسمی را تدوین نمود که بر احراز دو مؤلفه اساسی هیپرآندروژنیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) و اختلال مزمن تخمک‌گذاری (الیگوانووولاسیون)، مشروط بر رد سایر اختلالات

7 Stein

8 Leventhal

9 Ovarian Wedge Resection

10 National Institute of Health

1 Polycystic Ovary Syndrome

2 Oligoanovulation

3 Hyperandrogenism

4 Polycystic Ovary Morphology

5 Under-Diagnosed

6 Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome

به شمار می‌رود. گایدلاین ۲۰۲۳ با پذیرش سنجش هورمون آنتی مولرین^۱ (AMH) به عنوان جایگزین سونوگرافی برای تشخیص PCOM در بزرگسالان (نه در نوجوانان، به دلیل محدودیت شواهد در این گروه سنی) و ساده سازی الگوریتم تشخیصی، بر درک سیستمیک از سندرم صحه گذاشت. همچنین در این گایدلاین ها با تأکید مؤکد بر افزایش خطرات مرتبط با دیابت نوع دو، بیماری های قلبی-عروقی، آپنه انسدادی خواب و عوارض بارداری (مستقل از سن و نمایه توده بدنی)، دامنه درک سیستمیک از این سندرم را بیش از پیش بسط داد. با این وجود، علی رغم شناسایی مقاومت به انسولین به عنوان محرک پاتوفیزیولوژیک مرکزی، اندازه گیری روتین آن در بالین به دلیل محدودیت های روش های اندازه گیری آن توصیه نشده و مداخلات مبتنی بر اصلاح سبک زندگی در هسته مرکزی مدیریت قرار دارد [۱۲].

با وجود این پیشرفت ها، یک چالش بنیادین همچنان پابرجا ماند: عنوان «سندرم تخمدان پلی کیستیک» انطباق کاملی با شواهد روزآمد نداشت و باور نادرست وجود «کیست های پاتولوژیک» را برای بسیاری از بیماران و ارائه دهندگان خدمات سلامت تداعی می کرد؛ درحالی که شواهد جمعیتی جدید تأیید می کنند PCOS با افزایش کیست های خوش خیم یا پاتولوژیک تخمدان همراه نیست و واژه «کیست» صرفاً به تجمع فولیکول های آنترال کوچک اشاره دارد [۴]. این ابهام در نام گذاری، هم زمان با تشخیص های دیر هنگام و نارضایتی فزاینده بیماران، بازنگری ساختاری در نام گذاری را ضروری ساخت. در نهایت این چالش با یک اجماع جهانی که به برگزیدن نام «سندرم تخمدان متابولیک چند غده ای (Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome - PMOS)» انجامید، پاسخ داده شد. نام گذاری جدید، با کنار گذاشتن واژه «کیست» و تأکید بر مفاهیم «متابولیک» و «چند غده ای» (پلی اندوکراین)، تظاهرات بالینی، غدد درون ریز و نمای تخمدانی را در قالبی علمی، یکپارچه و دقیق تر بازتاب می دهد [۳]. در این فرایند، آنچه تغییر کرده صرفاً نام بیماری نیست، بلکه چهارچوب بالینی و پژوهشی آن بازتعریف شده است؛ هر چند معیارهای روتردام کماکان به عنوان مبنا پذیرفته می شوند. مراحل کلیدی این سیر تحول در جدول ۱ ارائه شده است.

غدد درون ریز، استوار بود. در این اجماع حذف آگاهانه ارزیابی های سونوگرافیک تخمدان ها به دلیل عدم برخورداری از ویژگی^۱ کافی در آن مقطع، نشان دهنده تغییر نگرش از ارزیابی های کالبدشناختی به پذیرش ماهیت غدد درون ریز بیماری بود [۸]. اما محدودیت معیارهای NIH در پوشش طیف وسیع فنوتیپ های بالینی، زمینه را برای بازنگری بعدی فراهم کرد.

گسترش فناوری های تصویربرداری و به ویژه ارتقای وضوح سونوگرافی ترانس واژینال به تجدیدنظر در معیارها انجامید. در سال ۲۰۰۳، کارگروه اجماع روتردام^۲ با حمایت انجمن طب تولیدمثل آمریکا^۳ (ASRM) و انجمن اروپایی تولیدمثل انسانی و جنین شناسی^۴ (ESHRE)، چارچوب تشخیصی جامع تری را ارائه کرد که براساس آن، تشخیص بیماری منوط به احراز حداقل دو معیار از سه معیار اصلی بود: اختلال در تخمک گذاری، هایپراندرورژنیسم و PCOM پس از رد سایر علل اتیولوژیک مشابه [۹]. این رویکرد، با اعتبارسنجی مجدد سونوگرافی به عنوان یک معیار مستقل، امکان تشخیص دقیق تر فنوتیپ های ناهمگون، از جمله موارد فاقد هایپراندرورژنیسم بالینی آشکار را فراهم آورد.

با این حال، بسط دامنه تشخیصی در معیارهای روتردام، چالش بالینی نوینی را پدید آورد؛ به طوری که امکان تشخیص بیماری صرفاً بر مبنای الیگوانوولاسیون و نمای پلی کیستیک تخمدان، حتی در غیاب هایپراندرورژنیسم، میسر گردید. در واکنش به این مسئله، انجمن سطوح بالای آندروژن^۵ (AES) در سال ۲۰۰۶، بار دیگر مرکزیت هایپراندرورژنیسم به عنوان هسته پاتوژنیک PCOS را مورد تأکید مجدد قرار داد. این کارگروه استدلال نمود که این سندرم اساساً یک اختلال ناشی از ازدیاد آندروژن است و در غیاب شواهد بالینی یا بیوشیمیایی، تشخیص بیماری با قطعیت کمتری همراه خواهد بود، حتی اگر شواهد اختلال تخمدانی محرز باشد [۱۰].

این مناقشات با انتشار گایدلاین بین المللی ۲۰۱۸ که با مشارکت ۳۷ نهاد علمی تدوین شد، تا حد زیادی مرتفع گردید. این سند ضمن تأیید معیارهای روتردام، دو دستاورد راهبردی داشت: نخست، عدم ضرورت انجام سونوگرافی در بزرگسالانی که واجد هر دو معیار اختلال تخمک گذاری و هایپراندرورژنیسم هستند؛ و دوم، ارائه ۱۶۶ توصیه کاربردی که نشان دهنده گذار از «تعریف بیماری» به «الگوی مراقبت جامع» بود [۱۱].

استمرار این مسیر تکاملی به گایدلاین بین المللی ۲۰۲۳ انجامید که نقطه عطفی در تسهیل تشخیص و ارتقای رویکردهای غیر تهاجمی

⁴ European Society of Human Reproduction and Embryology

⁵ Androgen Excess Society

⁶ Anti-Müllerian Hormone

¹ Specificity

² Rotterdam

³ American Society for Reproductive Medicine

جدول ۱- خلاصه سیر تحول معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) تا معرفی سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای (PMOS).

سال (میلادی)	رویداد کلیدی	مؤلفه‌های اصلی تشخیصی	ویژگی/نوآوری اصلی	محدودیت/چالش
۱۹۳۵	گزارش اشتاین و لونتال	ترياد: آمنوره، هیرسوتیسم، تخمدان بزرگ و کیستیک (مبتنی بر جراحی)	اولین توصیف سیستماتیک؛ پایه‌گذاری شالوده تشخیصی	درک موضعی و مکانیکی (فرضیه سد مکانیکی)
۱۹۹۰	معرفی معیارهای NIH	وجود دو معیار از دو معیار زیر: (۱) HA + (۲) OA (پس از رد تشخیص‌های افتراقی)	گذار به درک غدد درون‌ریز؛ حذف سونوگرافی به دلیل عدم اختصاصی	عدم پوشش طیف کامل فنوتیپ‌ها (نادیده گرفتن PCOM)
۲۰۰۳	معرفی معیارهای روتردام	وجود ۲ معیار از ۳ معیار: (۱) OA، (۲) HA، (۳) نمای PCOM در سونوگرافی (پس از رد تشخیص‌های افتراقی)	بازگرداندن سونوگرافی؛ شناسایی فنوتیپ‌های متنوع‌تر (از جمله بدون هایپراندرونیسم)	امکان تشخیص در غیاب هایپراندرونیسم (براساس صرفاً اولیگو + PCOM)
۲۰۰۶	معرفی معیارهای AES	HA (بالینی/بیوشیمیایی) به عنوان شرط اصلی + اختلال تخمدان (OA یا PCOM یا هر دو) (پس از رد تشخیص‌های افتراقی)	تأکید مجدد بر محوریت مازاد آندروژن؛ بازگشت به اصول NIH	عدم اجماع کامل (وجود گزارش اقلیت مبنی بر احتمال فنوتیپ بدون هایپراندرونیسم)
۲۰۱۸	اولین گایدلاین بین‌المللی مبتنی بر شواهد	تأیید معیارهای روتردام با اصلاح: در صورت وجود اولیگو + هایپراندرونیسم، سونوگرافی ضروری نیست. معرفی معیارهای کمی دقیق PCOM (FNOM ≥ 20).	گذار از «تعریف» به «مراقبت جامع» (۱۶۶ توصیه)؛ تأکید بر سبک زندگی، سلامت روان، نابارور	عدم پذیرش AMH به عنوان جایگزین سونوگرافی
۲۰۲۳	گایدلاین بین‌المللی به‌روز شده	پذیرش AMH به عنوان جایگزین سونوگرافی در بزرگسالان؛ ساده‌سازی الگوریتم تشخیصی (در صورت اولیگو + هایپراندرونیسم نیاز به تأیید تصویری/آزمایشگاهی نیست)	تشخیص تسهیل شده و کم‌تهاجمی؛ تأکید قوی بر ابعاد سیستمیک و متابولیک (بیماری قلبی - عروقی، دیابت، آپنه خواب، عوارض بارداری).	مقاومت به انسولین قابل اندازه‌گیری روتین نیست. نام بیماری همچنان گمراه‌کننده است.
۲۰۲۶	معرفی نام جدید PCOS یعنی PMOS	صرفاً تغییر نام بیماری، نه معیار تشخیص	حذف اشاره نادرست به «کیست»؛ تأکید بر ماهیت «چندغده‌ای (پلی‌اندوکراین)» و «متابولیک»؛ انعکاس تظاهرات غدد درون‌ریز، متابولیک و تخمدان	نیاز به دوره انتقال و اجرای جهانی (۳ سال)؛ تطابق با نظام‌های طبقه‌بندی بیماری (ICD)

PCOS: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (نام پیشین بیماری)؛ PMOS: سندرم تخمدان متابولیک چند غده‌ای (نام جدید)؛ NIH: مؤسسه ملی سلامت آمریکا؛ AES: انجمن ازدیاد آندروژن؛ HA: هایپراندرونیسم (ازدیاد آندروژن)؛ OA: الیگوانوولیشن (کاهش یا عدم تحمک گذاری)؛ PCOM: مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک؛ FNPO: تعداد فولیکول در هر تخمدان؛ AMH: هورمون آنتی مولرین؛ ICD: طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها.

و گلوتامات در ایجاد این اختلال محوری در سطح هیپوتالاموس نقش دارند [۱۴، ۱۵]. افزون بر این، افزایش ترشح آندروژن‌های آدرنال از جمله دی هیدرواپی آندروسترون سولفات^۵ (DHEAS) و آندروستندیون^۶ (A4) در بیش از ۳۰-۲۰ درصد بیماران و فعالیت درون‌ریز بافت چربی نیز مؤید ماهیت پلی‌اندوکراین سندرم است [۱۶، ۱۷].

مقاومت به انسولین به عنوان یک ویژگی مرکزی متابولیک، در بیماران مبتلا به این سندرم شایع‌تر از جمعیت عمومی است و حتی مستقل از نمایه توده بدنی نیز رخ می‌دهد [۲۰-۱۸، ۲]. کاهش بیان GLUT4^۷ در بافت چربی و ترشح آدیپوکین‌های پیش‌التهابی

پاتوفیزیولوژی PMOS: پویایی شبکه‌های عصبی - غددی، تخمدانی و متابولیک

پاتوفیزیولوژی PMOS حاصل برهم کنش پیچیده استعداد ژنتیکی با عوامل غددی، متابولیک و محیطی است [۲]. در سطح محور هیپوتالاموس - هیپوفیز، افزایش پایدار فرکانس پالس‌های^۱ (GnRH) (ناشی از کاهش حساسیت به بازخورد منفی پروژسترون) به تحریک ترشح هورمون لوتهینی^۲ (LH) و سرکوب نسبی هورمون رشد فولیکولی^۳ (FSH) می‌انجامد [۱۳]. هایپراندرونیسم حاصل از آن، این اختلال تنظیمی را تشدید کرده و چرخه‌ای خودتقویت‌کننده ایجاد می‌نماید. شبکه عصبی^۴ KNDy نوروترنسمیترهایی نظیر گابا

^۵ Dehydroepiandrosterone Sulfate

^۶ Androstenedione

^۷ Glucose Transporter Type 4

^۱ Gonadotropin-Releasing Hormone

^۲ Luteinizing Hormone

^۳ Follicle-Stimulating Hormone

^۴ kisspeptin/neurokinin B/dynorphin

پاسخ‌های ایمنی متمایز و بافت‌ویژه در نقاط کلیدی از جمله هیپوتالاموس، تخمدان‌ها و بافت چربی نیز وجود دارد [۳۲، ۳۳]. استرس اکسیداتیو ناشی از هیپرگلیسمی و هیپرآندروژنمی همراه با اختلال عملکرد اندوتلیال، زمینه‌ساز عوارض سیستمیک این سندرم از جمله دیابت نوع دو، بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال متابولیک^۴ (MASLD) و حوادث قلبی-عروقی می‌گردد [۳۱]. در مجموع، پاتوفیزیولوژی PMOS شبکه‌ای درهم‌تنیده از اختلالات پُلی‌اندوکراین، متابولیک و تخمدانی است که التهاب به‌عنوان یک میانجی کلیدی، تمامی این اجزا را به یکدیگر پیوند می‌دهد.

فنوتیپ‌های بالینی و همبستگی با شدت اختلالات متابولیک در PMOS

براساس معیارهای روتردام، بیماران مبتلا به PMOS به چهار فنوتیپ A تا D طبقه‌بندی می‌شوند که این طبقه‌بندی ابزاری بالینی برای ارزیابی خطرات متابولیک و حرکت به سمت مدیریت شخصی‌سازی شده به شمار می‌رود [۳۴]. فنوتیپ‌های کلاسیک A و B (واجد هیپرآندروژنیسم و الیگوانوولاسیون) وخیم‌ترین پروفایل متابولیک شامل بالاترین سطوح مقاومت به انسولین، تجمع چربی احشایی و خطر پیشرفت به دیابت نوع دو را نشان می‌دهند [۳۷-۳۵]. فنوتیپ C (تخمک‌گذار همراه با هیپرآندروژنیسم) پروفایل متابولیک میانی و فنوتیپ D (فاقد هیپرآندروژنیسم) مطلوب‌ترین پروفایل متابولیک را دارد، هرچند مقاومت به انسولین می‌تواند مستقل از فنوتیپ و درجه چاقی رخ دهد [۳۸، ۳۹].

شواهد حاکی از آن است که شدت هیپرآندروژنیسم قوی‌ترین همبستگی را با وخامت اختلالات متابولیک سیستمیک دارد، درحالی‌که وجود صرف PCOM بدون هیپرآندروژنیسم، خطر متابولیک قابل توجهی ایجاد نمی‌کند [۴۱، ۴۰]. بنابراین شدت هیپرآندروژنیسم، به‌عنوان محرک اصلی اختلالات سیستمیک در PMOS، راهنمای بالینی مهمی برای مداخلات متابولیک فرد محور است [۴۱، ۴۰]. با این وجود، رویکرد محتاطانه مبتنی بر شواهد، غربالگری متابولیک دوره‌ای را برای تمامی فنوتیپ‌ها ضروری می‌داند، اما در فنوتیپ‌های واجد هیپرآندروژنیسم تأکید بیشتری بر مداخلات سبک زندگی و پیگیری‌های متابولیک وجود دارد [۴۲، ۴۱].

سازکارهای مولکولی آن را تشکیل می‌دهند [۱۷]. هیپرانسولینمی جبرانی از یک سو با تحریک مستقیم سلول‌های تکای تخمدان و از سوی دیگر با کاهش تولید گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی^۱ (SHBG) کبدی، سطح آندروژن آزاد را افزایش می‌دهد [۲۱]. متقابلاً، هیپرآندروژنمی با اختلال در عملکرد انسولین، مقاومت به آن را تشدید کرده و یک رابطه دوطرفه و چرخه‌ای خودتقویت‌شونده میان این دو پدیده برقرار می‌کند [۲۳، ۲۲]. این چرخه در فنوتیپ‌های کلاسیک (اختلال تخمک‌گذاری همراه با هیپرآندروژنیسم) بارزترین نمود را دارد [۲۴].

در سطح تخمدان، پیامد تحریکات عصبی-غددی و متابولیک به‌صورت بیش‌فعالی سلول‌های تکا و اختلال در فولیکولوزنز تظاهر می‌یابد. سلول‌های تکا با افزایش بیان آنزیم‌های استروئیدوزنز نظیر CYP17A1، تولید مازاد آندروژن می‌کنند [۲۵، ۱۶]. هم‌زمان، افزایش نسبت LH به FSH و اثرات هیپرانسولینمی، بلوغ فولیکول‌ها را مختل کرده و به توقف رشد در مرحله آنترال می‌انجامد. پیامد این اختلال، تجمع فولیکول‌های کوچک (مورفولوژی پُلی‌کیستیک تخمدان) همراه با عدم تخمک‌گذاری منظم و بی‌نظمی قاعدگی است (۱۰). AMH که از این فولیکول‌ها ترشح می‌شود، به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و به‌عنوان جایگزین سونوگرافی در تشخیص مورفولوژی پُلی‌کیستیک در بزرگسالان پذیرفته شده است [۲۶-۲۸]. AMH علاوه بر نقش تشخیصی، با اتصال به گیرنده‌های خود در هیپوتالاموس، ترشح LH را تحریک کرده و حلقه‌ای بازخوردی میان تخمدان و محور مرکزی ایجاد می‌کند [۲۹]. افزون بر این، پاسخ‌دهی بیش از حد سلول‌های گرانولوزا به FSH، خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان را در درمان‌های کمک‌باروری افزایش می‌دهد [۳۰].

التهاب به‌عنوان حلقه اتصال اصلی میان اختلالات پُلی‌اندوکراین، متابولیک و تخمدانی در PMOS عمل می‌کند. افزایش نشانگرهای التهابی سیستمیک از جمله CRP^۲، اینترلوکین-۶، فاکتور نکروز تومور-آلفا و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته^۳ (AGEs) نشان‌دهنده وجود یک محیط پیش‌التهابی مزمن درجه پایین در این بیماران است [۳۱]. با این حال، شواهد جدید نشان می‌دهند که التهاب در PMOS صرفاً یک پدیده سیستمیک نیست، بلکه

^۴ Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

^۱ Sex Hormone Binding Globulin

^۲ C-Reactive Protein

^۳ Advanced Glycation End Products

جدول ۲ - طبقه‌بندی فنوتیپی، شدت هیپراندروژنیسم و پروفایل متابولیک در سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای (PMOS).

ویژگی	فنوتیپ A	فنوتیپ B	فنوتیپ C	فنوتیپ D
مؤلفه‌های تشخیصی	HA + OD + PCOM	HA + OD	HA + PCOM	OD + PCOM
هیپراندروژنیسم (HA)	+++	+++	++	—
الیگوانوولاسیون (OA)	+++	+++	—	+
مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک (PCOM)	+	—	+	+
مقاومت به انسولین (IR)	بالا	بالا	متوسط	متغیر*
خطر دیابت نوع دو (T2D)	بالا	بالا	متوسط	نامشخص**

(-) عدم وجود؛ (+) خفیف؛ (++) متوسط؛ (+++) شدید؛ HA: هیپراندروژنیسم؛ OD: اختلال تخمک‌گذاری

*مقاومت به انسولین ممکن است مستقل از فنوتیپ و درجه چاقی رخ دهد

**شواهد کافی برای تعیین دقیق خطر دیابت نوع ۲ در فنوتیپ D وجود ندارد

برابر بیشتر از زنان بدون این سندرم در معرض ابتلا به سندرم متابولیک هستند [۴۷، ۴۶]. این رابطه پیچیده فراتر از یک هم‌افزایی ساده است، به‌گونه‌ای که تحلیل‌های اپیدمیولوژیک مبتنی بر جمعیت نشان می‌دهند شیوع چاقی و PMOS به‌طور بالقوه‌ای یکدیگر را تقویت می‌کنند و افزایش یک درصدی در شیوع چاقی با حدود ۴/۰ درصد افزایش در شیوع سندرم همراه بوده است [۴۸]. مطالعات متابولومیک، تغییرات در متابولیت‌های گردش خون و مایع فولیکولی را نشان داده‌اند که بیانگر اختلال در مسیرهای مرتبط با متابولیسم لیپیدها، هموستاز گلوکز و التهاب است [۴۹]. اگرچه هیپراندروژنیسم ممکن است با افزایش سن بهبود یابد، ناهنجاری‌های قلبی-متابولیک نظیر مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدی و فشارخون بالا تمایل به تداوم یا تشدید دارند [۵۰].

بیماری استاتوتیک کبدی مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک (MASLD): این بیماری قبلاً با نام «بیماری کبد چرب غیرالکلی»^۲ (NAFLD) شناخته می‌شد. شواهد حاصل از متآنالیز نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PMOS تقریباً سه برابر بیشتر از زنان بدون این سندرم در معرض ابتلا به MASLD هستند [۵۱]. این ارتباط حتی پس از تعدیل برای سن و نمایه توده بدنی نیز پایدار است. نکته قابل توجه، مشاهده MASLD در زنان لاغر مبتلا به PMOS است که نشان می‌دهد این ارتباط تنها ناشی از چاقی نیست، بلکه به شدت تحت تأثیر اختلال عملکرد متابولیک ذاتی، به‌ویژه مقاومت به انسولین و هیپراندروژنیسم است [۵۲]. مطالعات مندلی تصادفی‌سازی شده از یک رابطه دوطرفه بین MASLD و PMOS حمایت می‌کنند و مفهوم «محور کبدی-تخمدانی» را مطرح

پیامدهای سیستمیک و متابولیک در چارچوب PMOS

PMOS با طیف گسترده‌ای از پیامدهای سیستمیک همراه است که به‌طور قابل توجهی ریشه در اختلالات متابولیک مرکزی، به‌ویژه مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی، دارد. این پیامدها نه تنها دستگاه تولیدمثل، بلکه سیستم‌های قلبی-عروقی، کبدی، تنفسی، آنکولوژیک و روان‌شناختی را درگیر می‌کنند و رویکردهای درمانی چندتخصصی را الزامی می‌سازند.

اختلالات تحمل گلوکز و دیابت نوع دو: PMOS با اختلالات

قابل توجه در متابولیسم گلوکز همراه است. شیوع دیابت نوع دو در زنان مبتلا حدود ۲۶/۵ درصد و میزان بروز آن تا ۳۳ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر-سال گزارش شده است [۴۳]. همچنین، حدود ۲۱ درصد از زنان در سنین باروری مبتلا به دیابت نوع دو، معیارهای تشخیص PMOS را دارند [۴۴]. نتایج یک متآنالیز نشان می‌دهد که خطر نسبی ابتلا به دیابت نوع دو در این سندرم بیش از سه برابر جمعیت عمومی است [۴۵]. براساس گایدلاین بین‌المللی ۲۰۲۳، وضعیت قند خون باید در زمان تشخیص و سپس هر ۱ تا ۳ سال براساس عوامل خطر فردی ارزیابی شود. تست ۷۵ گرم تحمل گلوکز خوراکی^۱ (OGTT) به‌عنوان دقیق‌ترین روش تشخیصی توصیه می‌شود و در صورت عدم امکان، قند خون ناشتا یا HbA1c جایگزین‌های قابل قبول هستند [۲۸].

سندرم متابولیک: تجمع مؤلفه‌های سندرم متابولیک شامل چاقی مرکزی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیسمی، دیس‌لیپیدی آتروژنیک و فشارخون بالا - در PMOS بسیار شایع است. زنان مبتلا ۲ تا ۳

² Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

¹ Oral Glucose Tolerance Test

می‌سازند [۵۳].

پروفایل عوامل خطر قلبی-عروقی: دیس‌لیپیدی یکی از پایدارترین و شایع‌ترین عوامل خطر قلبی-عروقی در PMOS است. زنان مبتلا به‌طور مداوم سطوح بالاتری از تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL و سطوح پایین‌تری از کلسترول HDL را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهند [۵۴]. گایدلاین ۲۰۲۳ اندازه‌گیری پروفایل لیپیدی ناشتا را در زمان تشخیص برای تمام زنان، صرف‌نظر از سن و نمایه توده بدنی، توصیه می‌کند [۲۸]. شواهد حاصل از متاآنالیزها نشان می‌دهند که خطر فشارخون بالا در زنان مبتلا به PMOS حدود ۴۵ تا ۷۵ درصد بیشتر از جمعیت عمومی است [۵۵، ۱۹]. سازکارهای متعددی از جمله هیپراندرژیسم (از طریق فعال‌سازی سیستم رنین-آنژیوتانسین)، مقاومت به انسولین (از طریق افزایش فعالیت سمپاتیک و اختلال عملکرد اندوتلیال) و عدم تعادل اتونوم در این افزایش فشارخون نقش دارند [۵۶، ۵۷].

عوارض قلبی-عروقی و مغزی: اگرچه شواهد قوی ارتباط PMOS را با نشانگرهای تحت بالینی آترواسکلروز و اختلال عملکرد اندوتلیال تأیید می‌کنند [۶۰-۵۸، ۵۴]، شواهد مربوط به حوادث قلبی-عروقی همچنان نیازمند پژوهش‌های طولی بیشتری است [۲]. نتایج یک متاآنالیز جامع شامل ۲۶ کوهورت بیماری قلبی-عروقی، ۱۰ کوهورت سکنه مغزی و ۳۳ کوهورت فشارخون نشان داده است که PMOS به ترتیب خطر حوادث قلبی-عروقی، سکنه مغزی و فشارخون بالا را ۴۰، ۳۰ و ۵۰ درصد افزایش می‌دهد [۵۵]. با این حال، شواهد مربوط به خطر رویدادهای قلبی-عروقی پس از یائسگی محدود و متناقض است و مطالعات طولی با کیفیت بالا در این زمینه مورد نیاز است [۶۱، ۶۲].

عوارض بارداری: زنان مبتلا به PMOS، به‌دلیل عدم تخمک گذاری مزمن، با افزایش خطر ناباروری مواجه هستند و نسبت قابل توجهی از آنان برای دستیابی به بارداری از روش‌های کمک باروری استفاده می‌کنند [۲]. با اینحال در صورت وقوع بارداری، خطر بالاتری برای عوارض بارداری از جمله سقط زودرس، دیابت بارداری، فشارخون بارداری و پره‌اکلامپسی هستند [۲۸]. یافته‌های حاصل از متاآنالیزها نشان داده‌اند که این خطرات حتی در بارداری‌های حاصل از روش‌های کمک‌باروری نیز افزایش می‌یابد [۶۳]. در سطح مولکولی، اختلالات متابولیک و غدد درون‌ریز مرتبط با PMOS با تغییر در سیتوکین‌های التهابی و اختلال در تنظیم مسیرهای سیگنالینگ کلیدی محیط آندومتر را مختل کرده و پذیرش آندومتر را کاهش می‌دهند [۶۴]. بر این اساس، گایدلاین ۲۰۲۳

توصیه می‌کند که PMOS به‌عنوان یک وضعیت پُرخطر در بارداری در نظر گرفته شود و تمام زنان مبتلا قبل از اقدام به بارداری یا در اوایل بارداری از نظر فشارخون و اختلال تحمل گلوکز غربالگری شوند [۲۸].

خطر بدخیمی: محیط هورمونی PMOS شامل آنولاسیون مزمن، مواجهه بلامنازع با استروژن و کمبود پروژسترون دوره‌ای - همراه با هیپرانسولینمی، افزایش فاکتور رشد شبه‌انسولین ۱، چاقی و هیپراندرژیسم، زنان را مستعد هیپرپلازی و در نهایت کارسینوم آندومتر می‌کند [۶۵، ۶۶]. یک متاآنالیز شامل ۹ مطالعه، خطر نسبی کارسینوم آندومتر را در زنان مبتلا ۳/۵ برابر بیشتر از جمعیت عمومی گزارش کرده است (۸۱). با این وجود، گایدلاین ۲۰۲۳ تأکید می‌کند که به‌دلیل پایین بودن خطر مطلق، غربالگری روتین توصیه نمی‌شود و استراتژی‌های پیشگیرانه شامل کنترل وزن، تنظیم سیکل قاعدگی و درمان منظم با پروژسترون است [۲۸]. شواهد در مورد خطر سرطان تخمدان و پستان همچنان نیازمند مطالعات طولی بیشتری است، هرچند یافته‌های جدید حاکی از افزایش احتمالی خطر سرطان پستان، به‌ویژه پس از یائسگی، می‌باشند [۶۷-۶۹].

آپنه انسدادی خواب: زنان مبتلا به PMOS به‌طور قابل توجهی در معرض خطر بالاتر آپنه انسدادی خواب^۱ (OSA) هستند. فراتحلیل اخیر شیوع OSA را در زنان مبتلا ۳۷ درصد در مقایسه با ۶ درصد در زنان بدون این سندرم گزارش کرده است [۷۰]. حدود ۲۰ درصد از زنان مبتلا به PMOS مبتلا به سندرم آپنه-هیپوپنه انسدادی خواب^۲ (OSAHS) هستند و این افراد پروفایل متابولیک نامطلوب‌تری نسبت به زنان مبتلا بدون OSAHS دارند [۷۱]. گایدلاین ۲۰۲۳ توصیه می‌کند که تمام زنان مبتلا از نظر علائم OSA (مانند خروپف، بیداری غیرترمیم‌بخش و خواب‌آلودگی روزانه) ارزیابی شوند [۲۸].

پیامدهای روان‌شناختی: زنان مبتلا به PMOS بیش از ۲/۵ برابر بیشتر از زنان بدون این سندرم در معرض خطر ابتلا به افسردگی هستند [۷۲]. این خطر افزایش یافته از نوجوانی شروع شده و فراتر از سال‌های باروری ادامه می‌یابد [۷۳]. اختلالات خوردن و نارضایتی از تصویر بدنی نیز در PMOS شیوع بالاتری دارند [۷۴، ۲۸]. شواهد نشان می‌دهد که فراتر از تظاهرات بالینی نظیر چاقی، ناباروری و هیپرسوتیسم، اختلالات متابولیک نیز با افت کیفیت زندگی در ابعاد روانی-عاطفی، عملکرد جنسی و اختلالات قاعدگی - چاقی همبستگی دارند [۷۵]. گایدلاین ۲۰۲۳ توصیه می‌کند که تمام زنان مبتلا از نظر علائم افسردگی و اضطراب با

¹ Obstructive Sleep Apnea

² Obstructive Sleep Apnoea / Hypopnoea Syndrome

رویکردهای فردمحور، در کاهش بروز دیابت نوع دو و بار بیماری‌های غیرواگیر مؤثر خواهد بود. هم‌راستاسازی این نام با طبقه‌بندی‌های بین‌المللی و گایدلاین‌های بالینی طی یک دوره گذار برنامه‌ریزی‌شده، پذیرش جهانی و پایداری این تحول را تضمین می‌کند.

تعارض منافع

نویسنده مسئول مقاله حاضر به عنوان یکی از اعضای کنسرسیوم بین‌المللی تغییر نام سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Global Name Change Consortium) در مطالعه و فرایند اجماع جهانی که منجر به انتشار مقاله "Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process" در مجله Lancet (۲۰۲۶) گردید، مشارکت داشته است. سایر نویسندگان هیچگونه تعارض منافی برای اعلام ندارند.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از تلاش جمعی اعضای کنسرسیوم جهانی تغییر نام سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که فرایند اجماع منتج به نام «سندرم تخمدانی متابولیک چند غده‌ای (PMOS)» را پیش بردند و چارچوب علمی این بررسی را فراهم ساختند، صمیمانه قدردانی نمایند.

استفاده از ابزارهای معتبر منطقه‌ای غربالگری شوند و در صورت تشخیص علائم متوسط تا شدید، ارزیابی و درمان مناسب انجام شود [۲۸].

به‌طور خلاصه، PMOS یک بیماری سیستمیک با طیف گسترده‌ای از پیامدهای متابولیک، قلبی-عروقی، کبدی، تنفسی، انکولوژیک و روان‌شناختی است. رویکرد مدیریتی مؤثر مستلزم غربالگری‌های زودهنگام، مداخلات پیشگیرانه و همکاری تیم درمانی چندتخصصی است.

نتیجه‌گیری

نام‌گذاری بیماری‌ها در علوم پزشکی، فراتر از یک توافق واژگانی، جهت‌دهنده رویکردهای بالینی، پژوهشی و سیاست‌های سلامت است. در این چارچوب، تغییر نام سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) به سندرم تخمدانی متابولیک پلی‌اندوکراین (PMOS)، یک تحول مفهومی بنیادین را بازتاب می‌دهد که درک این اختلال را از عارضه‌ای محدود به تخمدان به بیماری سیستمیک با بنیان‌های متابولیک چندوجهی ارتقا می‌بخشد. این بازنگری با افزایش دقت علمی، کاهش انگ بالقوه و بهبود ارتباطات بالینی، مسیر را برای تشخیص زودهنگام‌تر، پژوهش‌های منسجم‌تر و مراقبت باکیفیت‌تر هموار می‌سازد. تأکید نام جدید بر مقاومت به انسولین و اختلالات متابولیک، گذار از درمان‌های علامتی به راهبردهای پیشگیرانه جامع را تسریع می‌کند و با تسهیل غربالگری قلبی-متابولیک و

References

- Amiri M, Hatoum S, Buyalos RP, Sheidaei A, Azziz R. The Influence of Study Quality, Age, and Geographic Factors on PCOS Prevalence-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(7):2082–2103.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers.* 2016; 2(1):1–18.
- Teede HJ, Khomami MB, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, Patil M, Rees DA, Berry L, Cree MG, Zhao H, Norman RJ, Dokras A, Piltonen T; Global Name Change Consortium. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *Lancet.* 2026; 407(10545):2329–2339.
- Piltonen TT, Kuusiniemi E, Teede H; WENDY Research Group study group. Ovarian Cysts in Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Intern Med.* 2026.
- Hatoum S, Amiri M, Hopkins D, Buyalos RP, Bril F, Azziz R. Population-Based vs Health System and Insurer Records: Significant Underdiagnosis of PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025; 110(6):e1759–e1766.
- Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(2):247.e241–247.e211.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1935; 29(2):181–191.
- Zawadeski J, Dunaif A. Diagnostic criteria for PCOS: towards a more rational approach. PCOS Boston: *Blackwell Scientific.* 1992: 377–384.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2004; 81(1):19–25.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a

- predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(11):4237–4245.
11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*. 2018; 33(9):1602–1618.
 12. Teede HJ, Tay CT, Laven JJ, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology*. 2023; 189(2):G43–G64.
 13. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. 2012; 77(4):332–337.
 14. Zhao W, Zhou J, Song Y, He M, Zhu X, Yu B, Gao W. Polycystic Ovary Syndrome Revisited: Novel Insights and Updates. *Int J Med Sci*. 2026; 23(1):271–282.
 15. Szeliga A, Rudnicka E, Maciejewska-Jeske M, Kucharski M, Kostrzak A, Hajbos M, Niwczyk O, Smolarczyk R, Meczekalski B. Neuroendocrine Determinants of Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5).
 16. Wang K, Li Y, Chen Y. Androgen excess: a hallmark of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1273542.
 17. Bril F, Ezech U, Amiri M, Hatoum S, Pace L, Chen YH, Bertrand F, Gower B, Azziz R. Adipose Tissue Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023; 109(1):10–24.
 18. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human reproduction*. 2016; 31(11):2619–2631.
 19. Wekker V, Van Dammen L, Koning A, Heida K, Painter R, Limpens J, Laven J, Roeters van Lennep J, Roseboom T, Hoek A. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2020; 26(6):942–960.
 20. Kakoly N, Khomami M, Joham A, Cooray S, Misso M, Norman R, Harrison C, Ranasinha S, Teede H, Moran L. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human reproduction update*. 2018; 24(4):455–467.
 21. Wallach EE, Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertility and sterility*. 1988; 50(2):197–212.
 22. Moghetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *Journal of endocrinological investigation*. 2021; 44(2):233–244.
 23. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012; 33(6):981–1030.
 24. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman J-M, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(4):E628–E637.
 25. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. 2016; 37(5):467–520.
 26. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002; 77(1):141–146.
 27. Seifer DB, MacLaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril*. 2007; 88(3):539–546.
 28. Teede HT, Chau Thien; Laven, Joop S. E.; Dokras, Anuja; Moran, Lisa J; Piltonen, Terhi; Costello, Michael F; Boivin, Jacky; Redman, Leanne; Boyle, Jacqueline; Norman, Robert; Mousa, Aya; Joham, Anju; and the International PCOS Network. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Monash University; 2023.
 29. Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, Dewailly D, Catteau-Jonard S, Sundström-Poromaa I, Piltonen TT, Dal Bello F, Medana C, Prevot V, Clasadonte J, Giacobini P. Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018; 24(6):834–846.
 30. Chang RJ, Cook-Andersen H. Disordered follicle development. *Mol Cell Endocrinol*. 2013; 373(1-2):51–60.
 31. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, Smolarczyk R, Meczekalski B. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021; 22.(Y)
 32. Deng H, Chen Y, Xing J, Zhang N, Xu L. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol*. 2024; 15:1470283.
 33. De Robles G, Wiggins KD, Del Mundo Z, Ujagar N, Nguyen CM, Seldin MM, Pacheco-Sanchez G, Nicholas DA. Unpacking PCOS Inflammation: From Misconceptions to Immune Networks. *Endocrinology*. 2025; 166(12).
 34. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 132(2):321–336.
 35. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010; 94(6):2493–2496.
 36. Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, Rini G, Ferin M, Lobo RA. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2009; 91(4):1332–1335.
 37. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, Macut D. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*. 2012; 27(2):541–549.
 38. Chun-Sen H, Chien-Hua W, Wan-Chun C, Ching-

- Tzu L, Chun-Jen C, Ming-I H. Obesity and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology*. 2011; 27(5):300–306.
39. Dumesic DA, Phan JD, Leung KL, Grogan TR, Ding X, Li X, Hoyos LR, Abbott DH, Chazenbalk GD. Adipose insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019; 104(6):2171–2183.
 40. Azziz R. Adiposity in polycystic ovary syndrome: excess versus dysfunction. *Fertility and Sterility*. 2021; 116(1):87–88.
 41. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(1):162–168.
 42. Azziz R, Kintziger K, Li R, Laven J, Morin-Papunen L, Merkin SS, Teede H, Yildiz BO. Recommendations for epidemiologic and phenotypic research in polycystic ovary syndrome: an androgen excess and PCOS society resource. *Human reproduction*. 2019; 34(11):2254–2265.
 43. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Baio G. Incidence and prevalence of diabetes and cost of illness analysis of polycystic ovary syndrome: a Bayesian modelling study. *Hum Reprod*. 2018; 33(7):1299–1306.
 44. Long C, Feng H, Duan W, Chen X, Zhao Y, Lan Y, Yue R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:980405.
 45. Anagnostis P, Paparodis RD, Bosdou JK, Bothou C, Macut D, Goulis DG, Livadas S. Risk of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome is associated with obesity: a meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2021; 74(2):245–253.
 46. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Noroozzadeh M, Farahmand M, Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 88(2):169–184.
 47. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019; 20(2):339–352.
 48. Amiri M, Hatoum S, Hopkins D, Buyalos RP, Ezech U, Pace LA, Bril F, Sheidaei A, Azziz R. The Association Between Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: An Epidemiologic Study of Observational Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):2640–2657.
 49. Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021; 11(12).
 50. Van der Ham K, Louwers YV, Laven JSE. Cardiometabolic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2022;117(5):887–896.
 51. Yao K, Zheng H, Peng H. Association between polycystic ovary syndrome and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2023; 74(5):520–527.
 52. Falzarano C, Lofton T, Osei-Ntansah A, Oliver T, Southward T, Stewart S, Andrisse S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Women and Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; 107(1):258–272.
 53. Liu D, Gao X, Pan XF, Zhou T, Zhu C, Li F, Fan JG, Targher G, Zhao J. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *BMC Med*. 2023; 21(1):62.
 54. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012; 77(4):295–299.
 55. Pourahmad B, Majidnia M, Saniee N, Riyahifar S, Moradi Y. Polycystic ovary syndrome with stroke, hypertension, and cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2025; 25(1):385.
 56. Briceño Silva GD, Thomas Garcia KD, Ajamyan H, Shekhawat P, Rodriguez LC, Hammoud A, Avalos Zapata MJ, Flores Hernandez N, Rayon Rayon HM. Polycystic Ovarian Syndrome: Exploring Hypertension and Cardiometabolic Implications. *Cureus*. 2024; 16(10): e70958.
 57. Adams ZH, Simpson LL, Hart EC, Lord RN. Autonomic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Auton Neurosci*. 2025; 262:103357.
 58. Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18(1):23.
 59. Wang A, Corley J, Jaswa EG, Lin J, Smith DL, McCulloch CE, Huddleston H, Cedars MI. Association of polycystic ovary syndrome with endothelial health, cardiovascular risk, and cellular aging. *Fertil Steril*. 2025; 123(6):1123–1132.
 60. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Vatsal P, Sultania AR, Maini S. Study of early atherosclerotic markers in women with polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(6):1004–1008.
 61. Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*. 2020; 36(1):12–23.
 62. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Odén 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 et Gynecologica Scandinavica*. 1992; 71(8):599–604.
 63. Ban M, Sun Y, Chen X, Zhou X, Zhang Y, Cui L. Association between maternal polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproductive technology and pregnancy complications and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024; 17(1):6.
 64. Parker J, O'Brien C, Uppal T, Tremellen K. Molecular Impact of Metabolic and Endocrine Disturbance on Endometrial Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(20).
 65. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(2):235–244.
 66. Li X, Feng Y, Lin JF, Billig H, Shao R. Endometrial progesterone resistance and PCOS. *J Biomed Sci*. 2014; 21(1):2.

67. Carvalho MJ, Subtil S, Rodrigues Â, Oliveira J, Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 243: 125–132.
68. Frandsen CL, Nøhr B, Gottschau M, Viuff JH, Maltesen T, Kjær SK, Svendsen PF, Jensen A. Polycystic ovary syndrome and risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: a nationwide population-based cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2024; 208(3):535–542.
69. Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Fallahzadeh A, Marzban Z, Tehrani FR. Risk of endometrial, ovarian, and breast cancers in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2022; 20(11):893.
70. Abdul Jafar NK, Al Balushi A, Subramanian A, Lee SI, Bennett CJ, Moran LJ, Mousa A, Tay CT, Teede HJ, Mansfield DR. Obstructive sleep apnea syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1532519.
71. He J, Ruan X, Li J. Polycystic ovary syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: an updated meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15:1418933.
72. Dybciak P, Raczekiewicz D, Humeniuk E, Powrózek T, Gujski M, Małecka-Massalska T, Wdowiak A, Bojar I. Depression in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(20).
73. Alur-Gupta S, Dokras A, Cooney LG. Management of polycystic ovary syndrome must include assessment and treatment of mental health symptoms. *Fertil Steril*. 2024; 121(3):384–399.
74. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, Epperson N, Teede H. Androgen Excess-Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018; 109(5):888–899.
75. Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Nahidi F, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. The relationship between clinical and biochemical characteristics and quality of life in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 90(1):129–137.