

اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای سندرم تخمدان پلی کیستیک: یک مرور نظام مند بر کارآزمایی‌های بالینی

هانیه لرزاده امین^۱، مروارید نورمحمدی^۲، دکتر غزاله اسلامیان^{۳*}

۱. دانشجوی کارشناسی علوم تغذیه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه تغذیه سلولی مولکولی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۰۶

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از مهم‌ترین علل عدم تخمک‌گذاری و ناباروری در زنان بوده که با بیماری‌های مزمن از جمله چاقی، مقاومت به انسولین، دیابت، بیماری‌های قلبی - عروقی و کبد چرب در ارتباط است. مطالعه مرور نظام‌مند حاضر با هدف تعیین اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش کار: در این مرور نظام‌مند، پس از جستجوی کلمات کلیدی "سندرم تخمدان پلی کیستیک"، "رژیم غذایی کتوژنیک"، "رژیم غذایی کم کربوهیدرات" و "کارآزمایی‌های بالینی" به زبان‌های فارسی و انگلیسی بدون محدودیت زمانی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Medline, Science Direct, Magiran, JSD, ISC و Cochrane، مقالات مرتبط با هدف مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۴ مقاله مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند با کاهش وزن و شاخص توده بدنی، کاهش فشار خون، کاهش کلسترول تام و تری‌گلیسیرید سرم منجر به کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در این بیماران شود. **نتیجه‌گیری:** پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در طولانی‌مدت می‌تواند سبب کاهش وزن، بهبود مقاومت به انسولین و اختلالات پروفایل چربی سرم در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک گردد. به‌منظور بررسی اثرات متابولیسم و اندوکرین رژیم غذایی کتوژنیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، انجام کارآزمایی‌های بالینی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: رژیم غذایی با محدودیت کربوهیدرات، رژیم غذایی کتوژنیک، سندرم تخمدان پلی کیستیک،

ناباروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر غزاله اسلامیان؛ انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

۰۲۱-۴۶۰۴۵۲۱۲، پست الکترونیک: gh_eslamian@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ یکی از اختلالات رایج غدد درون ریز بوده که شیوع آن در حال افزایش است (۱-۳). شیوع این سندرم در زنان ایرانی حدود ۲۰-۴٪ تخمین زده شده است (۴). PCOS یکی از مهم ترین علل کاهش تخمک گذاری و عدم تخمک گذاری در زنان، به ویژه زنان مبتلا به ناباروری، به شمار می آید (۵). PCOS در نوجوانان و بزرگسالان با عوارضی هم چون هیرسوتیسم، آلوپسی و آکنه همراه بوده و بر کیفیت زندگی فرد تأثیرات نامطلوبی می گذارد (۶). سندرم متابولیک، دیابت، نازایی، بیماری های قلبی - عروقی، سرطان پستان و یائسگی زودرس، از عوارض درازمدت این سندرم هستند (۷). عوامل ژنتیکی در تعامل با عوامل محیطی بر متابولیسم استروئیدها و سیستم عصبی و غدد اثر گذاشته و لذا می تواند نقش مهمی را در ابتلاء به این سندرم ایفا کند (۸). ژنتیک، مقاومت به انسولین و التهاب همگی با تولید بیش از حد آندروژن ها مرتبط بوده و مقادیر بالای آندروژن ها می تواند با ممانعت از تولید هورمون توسط تخمدان ها از تولید تخمک های طبیعی جلوگیری کند. با این حال علت ابتلاء به PCOS همچنان مشخص نیست (۹، ۱۰). تشخیص PCOS با معاینه لگن، آزمایش خون و سونوگرافی و با تأیید حداقل دو مورد از علائم: افزایش سطح آندروژن ها، قاعدگی نامنظم و کیست در تخمدان ها صورت می گیرد (۱۱). درمان PCOS معمولاً با تغییر سبک زندگی، کاهش وزن و ورزش شروع می شود. کاهش تنها ۱۰-۵٪ از وزن بدن می تواند به تنظیم چرخه قاعدگی و بهبود علائم PCOS کمک کند (۱۲).

حدود ۴۶٪ از افراد مبتلا به PCOS دارای تمامی نشانگرهای سندرم متابولیک، یعنی افزایش سطح انسولین و تری گلیسیرید خون، کاهش (HDL)^۲ سرم، افزایش فشارخون، عدم تحمل گلوکز و چاقی به خصوص در نواحی مرکزی (شکمی) هستند. همچنین حدود ۸۰٪ از این افراد به اضافه وزن و چاقی مبتلا هستند

(۱۳-۱۵). افزایش وزن بعد از دوران بلوغ و چاقی، به خصوص چاقی شکمی در نوجوانان و بزرگسالان، می تواند پیش گوئی کننده هیرسوتیسم و اختلالات قاعدگی در PCOS بوده و خطر پیشرفت عدم تحمل گلوکز و سندرم متابولیک را افزایش دهد (۱۶-۱۸). بر اساس مطالعات پیشین، پیشرفت عدم تحمل گلوکز و دیابت در افراد چاق (به ترتیب ۳۱/۳٪ و ۷/۵٪) بالاتر از افراد لاغر است (به ترتیب ۱۰/۳٪ و ۱/۵٪). اهرمان و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود بر روی ۳۹۴ فرد مبتلا به PCOS نشان دادند خطر سندرم متابولیک در افرادی که در بالاترین چارک شاخص توده بدنی (BMI) قرار داشتند، ۱۳/۷ برابر افراد در پایین ترین چارک بود (۱۹). افزون بر این، مقاومت به انسولین، از اصلی ترین اختلالات در افراد مبتلا به PCOS به شمار می آید (۲۰). افزایش سطح انسولین در این بیماران می تواند با سطح بالای هورمون لوتئین، که از فولیکول ها آزاد می شود و به تخمک گذاری کمک می کند، همراه باشد (۲۱).

مطالعات پیشین حاکی از ارتباط بین دریافت های غذایی و PCOS است (۲۲-۲۴). یکی از مداخلات تغذیه ای در این بیماران، توجه به میزان و نوع کربوهیدرات دریافتی است (۲۵). دریافت کربوهیدرات بیش از حد نیاز و التهاب، هر دو با مقاومت به انسولین و هایپراندرژیسم در ارتباط است (۲۶). بنابراین محدود کردن کربوهیدرات رژیم غذایی به میزانی که منجر به حداقل سنتر چربی در بدن شود، می تواند علائم مقاومت به انسولین را بهبود بخشیده و یا از بین ببرد. این میزان از کربوهیدرات در میان افراد متفاوت است (۲۷). مطالعات اخیر نشان داده اند که رژیم غذایی کتوژنیک که از جمله رژیم های غذایی کم کربوهیدرات است، علاوه بر کاهش وزن، منجر به بهبود مقاومت به انسولین می شود (۲۸). بنابراین با توجه به گرایش افراد جامعه به رژیم های غذایی کتوژنیک و عدم انجام مقاله مرور نظامند با هدف تعیین اثرات این رژیم بر پیامدهای متابولیک و اندوکراین در زنان مبتلا به PCOS، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر بهبود عوارض و پیامدهای PCOS انجام شد.

¹ Polycystic Ovary Syndrome

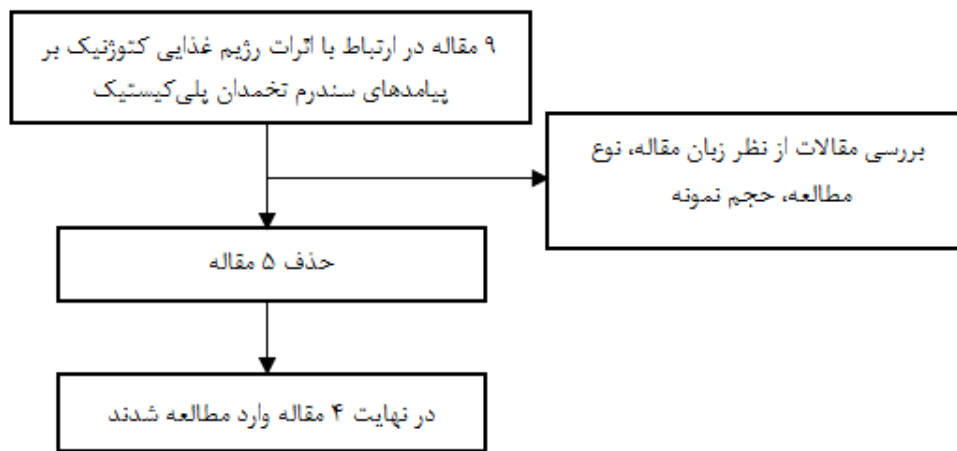
² High Density Lipoprotein

روش کار

این مرور نظام‌مند مطابق با چک‌لیست (PRISMA) صورت گرفت. به‌منظور شناسایی مطالعات انجام شده با هدف تعیین اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای PCOS، ابتدا جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی انگلیسی و فارسی زبان Medline، Science Direct، Magiran، SID، ISC و Cochrane بر اساس کلیدواژه‌های "PCOS" یا "Ketogenic diet" یا "Low syndrome" و "Ketogenic diet" یا "Low syndrome" انجام شد.

"carbohydrate" یا "Very low carbohydrate" یا "Ketone bodies" و "Hyperinsulinemia" یا "endocrine" یا "glycemic load" یا "Obesity" یا "Overweight" صورت گرفت.

بر این اساس ۹ مقاله تا سپتامبر ۲۰۲۱ به دست آمد. نتایج محدود به مقالات فارسی یا انگلیسی زبان که بر روی زنان غیرباردار و غیرشیرده در رده سنی ۱۸ سال به بالا انجام گرفته بود، شد. از مقالات به‌دست آمده، ۴ مقاله به‌صورت کامل بررسی گردید (شکل ۱). مشخصات مقالات مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است.



شکل ۱- دیاگرام نحوه ورود مقالات به مطالعه

جدول ۱- مشخصات مقالات مورد بررسی

نویسنده / سال / رفرنس	نوع پژوهش	هدف پژوهش	تعداد نمونه	اجرای مداخله	نتیجه
الوهاب و همکاران (۲۰۱۸) (۲۹)	کارآزمایی بالینی	تعیین اثر رژیم کتوژنیک بر باروری در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک	۴ بیمار مبتلا به سندرم PCOS، در رده‌های سنی ۲۹-۲۴ سال، شاخص توده بدنی در محدوده ۳۰/۷-۴۲/۴ و مدت انتظار برای بارداری ۱-۴/۵ سال	ارزیابی ماهانه افراد، تشویق افراد به افزایش فعالیت بدنی (حداقل ۳ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه پیاده‌روی) و اجرای رژیم PMSF در مدت ۶ ماه مطالعه	به‌طور کلی کاهش وزن از ۳۶-۱۹ پوند، منظم شدن قاعدگی اندکی پس از شروع مطالعه (۸-۴ هفته) و بارداری دو زن بدون نیاز به القاء تخمک
ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) (۳۰)	کارآزمایی بالینی	تعیین اثر رژیم کتوژنیک بر فاکتورهای اندوکراین و متابولیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک	۱۱ بیمار مبتلا به PCOS، بیماران در سنین ۴۵-۱۸ سال، شاخص توده بدنی مساوی یا بالاتر از ۲۷، تمایل به مصرف داروهای پیشگیری از بارداری و تمایل به کاهش وزن	برگزاری جلسات آموزشی برای معرفی رژیم LCKD، پیگیری‌های منظم و بررسی کتون ادراری به مدت ۶ ماه و غربالگری افراد با پرسشنامه در ابتدا و انتهای مطالعه و مقایسه آن	میانگین کاهش وزن طی ۲۴ هفته کاهش ۱۲٪ (۱۶-۴٪)، کاهش تستوسترون آزاد، کاهش نسبت LH/FSH، کاهش انسولین ناشتا، هموگلوبین A1C و مقاومت به انسولین و بهبود افراد در زمینه‌های ناباروری و قاعدگی
پاتولی و همکاران (۲۰۲۰) (۳۱)	کارآزمایی بالینی	تعیین اثر رژیم کتوژنیک بر فاکتورهای متابولیک و اندوکراین در زنان دارای اضافه وزن و مبتلا به	۱۴ بیمار PCOS میانگین سنی ۲۷ سال، وزن ۸۱ کیلوگرم، تمایل به کاهش وزن و پذیرش عدم استفاده از داروهای ضد	اجرای رژیم کتوژنیک با استفاده از عصاره گیاهان خشک و فرمولای شبیه‌ساز طعم غذاهای پر کربوهیدرات برای مدت ۱۲ هفته	میانگین کاهش وزن ۹/۴۳ کیلوگرم، کاهش تری‌گلیسیرید، کاهش کلسترول، کاهش LDL، افزایش HDL، کاهش LH و

افزایش استرادیول	بارداری در طول مطالعه	سندرم تخمدان پلی کیستیک
تجویز رژیم کتوژنیک در حدود ۱۷۰۰-۱۳۰۰ کیلوکالری در روز، مصرف فسفاتیدیل کولین (کپسول Essentiale) در گروه کنترل برای بهبود عملکرد کبد و بعد از بهبود عملکرد کبد داروی ضدبارداری (Yasmin) برای تنظیم قاعدگی و توصیه به اجرای ورزش‌های مقاومتی بودند (۳ روز در هفته و هر بار ۱۵ دقیقه) در هر دو گروه	مطالعه در مدت ۱۲ هفته و بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به PCOS در سنین ۵۰-۱۸ سال، شاخص توده بدن ۳۲-۲۸ کیلوگرم بر مترمربع، دارای اختلال در عملکرد کبد و عدم باروری در مدت ۳ ماه	تعیین اثر رژیم کتوژنیک بر ترکیب بدن، عملکرد کبدی و فاکتورهای متابولیک و اندوکراین در زنان دارای اضافه وزن و اختلال کبدی و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک
کاهش شاخص توده بدنی از ۳۲/۸ به ۲۸/۳ کیلوگرم بر مترمربع، کاهش دور کمر، بهبود کبد چرب در سونوگرافی و بهبود کیست های تخمدانی در گروه مداخله و کوتاه‌تر شدن فاصله چرخه‌های قاعدگی در هر دو گروه		لی و همکاران (۲۰۲۱) (۳۲)

HDL: High-Density Lipoprotein; LDL: Low-Density Lipoprotein; LH: Luteinizing Hormone; LCKD: Low Carbohydrate Ketogenic Diet; PCOS: Polycystic Ovary Syndrome; PMSF: Protein-sparing Modified Fast

وارد مطالعه شدند. یافته‌های مربوط به این ۴ مطالعه به تفکیک در جدول ۲ گزارش شده است.

یافته‌ها

از میان ۹ مقاله بررسی شده در ارتباط با اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای PCOS، در نهایت ۴ مقاله

جدول ۲- یافته‌های مقالات مورد بررسی

لی و همکاران (۲۰۲۱)	پائولی و همکاران (۲۰۲۰)	ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵)	الوهاب و همکاران (۲۰۱۸)	مطالعات یافته‌ها
-۴/۴۸	-۳/۳۵	-۴	-۱۲/۵	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
-۱۱/۷۸	-۹/۴۳	-۱۲		وزن (کیلوگرم)
-۶/۸۱	-۸/۲۹			قند خون ناشتا (واحد بین‌المللی بر لیتر)
٪-۶/۳				درصد چربی بدن
	-۱/۱۴			توده بدون چربی (کیلوگرم)
-۳۱/۱۳				بافت چربی احشایی (سانتی‌متر مربع)
٪-۰/۰۵				نسبت دور کمر به دور باسن
	-۴/۰۱			دور کمر (سانتی‌متر)
		۲ از ۵ (٪۴۰)	۲ از ۴ (٪۵۰)	بارداری بدون القاء تخمک (تعداد)
-۴۰			هر ۴ شرکت‌کننده (٪۱۰۰)	فاصله دوره‌های قاعدگی (روز)
				نظم قاعدگی
	+۱/۴۶			بتا هیدروکسی بوتیرات (میلی‌مول بر لیتر)
+۱۰	+۰/۸۸	٪-۱/۹		HDL (میلی‌مول بر لیتر)
-۰/۵۸	-۰/۸۷	٪+۱/۶		LDL (میلی‌مول بر لیتر)
-۰/۵۱	-۰/۶۴	٪+۴/۵		کلسترول تام (میلی‌مول بر لیتر)
-۰/۷۸	-۰/۴۴	٪-۲/۵		تری‌گلیسیرید (میلی‌مول بر لیتر)
		۶/۳- سیستول		فشار خون سیستول و دیاستول
		۹/۶- دیاستول		
				هموگلوبین A1C
		-۱۵/۳		انسولین ناشتا (میکروواحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)
	-۱/۳۱			انسولین سرم (میکروواحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر)
-۰/۸۱	-۰/۴۶			گلوکز ناشتا (میلی‌مول بر لیتر)
	-۰/۵۳			شاخص مقاومت به انسولین هما (میلی‌مول بر لیتر)
	-۶/۷۲			تستوسترون تام (نانو گرم بر دسی لیتر)
-۰/۲۱	-۰/۴			تستوسترون آزاد (واحد بین‌المللی بر لیتر)
نانومول بر لیتر	پیکوگرم بر میلی‌لیتر			

درصد تستوسترون آزاد (واحد بین‌المللی بر لیتر)	۰	۰/۴۹
نسبت هورمون لوتئینی به هورمون محرک فولیکول	-۰/۷۲	-۱/۰۲
هورمون لوتئینی	-۰/۷۶	-۳/۸۳
هورمون محرک فولیکول	+۰/۴۴	+۰/۴۵
دی هیدرواپی آندروسترون	-۱/۵۹	
پرولاکتین	نانوگرم بر میلی لیتر	
استرادیول	+۵۲/۱	-۱۵/۸۸
پروژسترون	پیکوگرم بر میلی لیتر	پیکومول بر لیتر
گلبولین باند شده به هورمون جنسی	+۸/۹	-۰/۳۱
آلانین ترانس آمیناز (میکرولیتر بر لیتر)	نانوگرم بر دسی لیتر	پیکومول بر لیتر
آسپارات ترانس آمیناز (میکرولیتر بر لیتر)	-۴۴/۷۸	-۳۵/۶۶

ادامه پیدا کرد. هر ۴ بیمار رژیم غذایی PMSF را رعایت کردند و قادر به کاهش وزن به میزان ۱۹-۳۶ پوند (معادل حدود ۱۶-۹ کیلوگرم) شدند. پس از پیروی از رژیم غذایی PMSF، نظم در دوره قاعدگی در ۲ نفر از بیمارانی که از یک سال قبل متفورمین مصرف می‌کردند، ولی هیچ تغییر قابل ملاحظه‌ای از نظر تخمک‌گذاری و نظم در دوره‌های قاعدگی نداشتند، مشاهده شد. پیروی از رژیم غذایی PMSF در هر کدام از ۴ شرکت‌کننده به ترتیب با این نتایج همراه بود:

- کاهش ۸٪ از وزن، نظم در دوره‌های قاعدگی و بارداری بدون نیاز به القای تخمک
 - کاهش ۲۰٪ از وزن، نظم در دوره‌های قاعدگی و عدم بارداری بدون القای تخمک
 - کاهش ۹٪ از وزن، نظم در دوره‌های قاعدگی و عدم بارداری بدون القای تخمک
 - کاهش ۱۰٪ از وزن، نظم در دوره‌های قاعدگی و عدم بارداری بدون القای تخمک
- نتایج به دست آمده نشان داد که نظم در دوره قاعدگی با حداقل کاهش وزن ظرف یک ماه از شروع برنامه به حالت اولیه بازگشت و در واقع نشان داد که کاهش وزن به تنهایی مؤثر نبوده است. سایر نتایج به صورت کلی و مقایسه‌ای در جدول ۱ بیان شده است.

در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر بیماران مبتلا به PCOS، در ابتدا ۲۵ زن از طریق تماس تلفنی غربالگری شدند. سپس از ۱۲ نفر برای ارزیابی حضوری دعوت شد که ۱۱ نفر از آنها واجد شرایط بودند. ۶ نفر از

در مطالعه الوهاب و همکاران (۲۰۱۸) که با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر باروری در افراد مبتلا به PCOS انجام شد، ۴ بیمار در رده سنی ۲۹-۲۴ سال با شاخص توده بدنی در محدوده ۳۰/۷۵-۴۲/۴۶ و مدت زمان انتظار ۴/۵-۱ سال برای بارداری که تشخیص PCOS در ایشان با تأیید متخصص غدد انجام شده بود، وارد مطالعه شدند. مدت زمان انجام این مطالعه ۶ ماه بود و ارزیابی هر یک از افراد به صورت ماهانه طی جلسه ۹۰ دقیقه‌ای صورت گرفت و همچنین بیماران تشویق شدند تا فعالیت بدنی خود را افزایش داده و حداقل ۳ روز در هفته به مدت ۳۰ دقیقه پیاده‌روی داشته باشند. مطالعه با یک نوع رژیم غذایی بسیار کم کالری (>۸۰۰ کالری در روز) با نسبت بالایی از پروتئین و محدودیت همزمان کربوهیدرات و چربی (PMSF)^۱ آغاز شد (۲۹). این رژیم غذایی شامل ۲۰ گرم کربوهیدرات، حداکثر ۵۰ گرم چربی و ۱/۵ گرم پروتئین به ازای کیلوگرم وزن ایده‌آل در روز بود. وعده‌های غذایی PSMF به عنوان مثال شامل ۲ عدد تخم‌مرغ و ۳ نوار بیکن برای صبحانه، سالاد به همراه یک منبع غذایی پروتئینی (مرغ یا ماهی) برای ناهار، ۶-۴ اونس گوشت (معادل حدودا ۱۷۰-۱۱۳ گرم) با سبزیجات کم کربوهیدرات برای شام و ساقه کرفس با کره بادام‌زمینی، یک مشت بادام، یک عدد تخم‌مرغ متوسط، یا رولی از پنیر بوقلمون بود. مصرف متفورمین در بیمارانی که پیش از شروع مطالعه متفورمین را مصرف می‌کردند، به میزان حداکثر ۲ دوز ۵۰۰ میلی‌گرمی در روز همراه با رژیم غذایی PMSF

¹ Protein-Sparing Modified Fast

گزارش شد که نشانگر پای‌بندی به رژیم بود؛ چراکه مشاهده اجسام کتونی در ادرار در صورت مصرف کمتر از ۲۰ گرم کربوهیدرات در روز امکان‌پذیر است. تست خونی در ابتدای مطالعه، هفته ۱۰ و هفته ۲۴ و پس از ۲۴ ساعت ناشتایی صورت گرفت و طی آن تستوسترون آزاد به‌روش ایمونواسی و انسولین سنجش شد. از یک پرسشنامه خودکنترلی به‌منظور نظارت بر تغییرات در ابتدای مطالعه و در پیگیری‌ها استفاده شد. ۲۵ امتیاز شامل ۵ نشانگر سلامتی احساسات (۷ امتیاز)، رشد مو (۵ امتیاز)، وزن بدن (۵ امتیاز)، ناباروری (۵ امتیاز) و قاعدگی (۴ امتیاز) محاسبه شد که بالاترین امتیاز نشانه عدم وجود مشکل و امتیاز یک نشانه بیشترین آسیب بود. این مطالعه ۲۴ هفته به‌طول انجامید و در این مدت در ادرار هر ۵ شرکت‌کننده اجسام کتونی مشاهده شد که به‌طور میانگین ۲/۸ بود. در پایان مطالعه سطح انسولین سرم و گلوکز ناشتا ($p=0/1$) و هموگلوبین A1C ($p=0/24$) کاهش پیدا کرد که نشان‌دهنده بهبود مقاومت به انسولین بود. در سطوح چربی سرم نیز تغییرات مشاهده شد و به‌علاوه بر اساس پرسشنامه PCOS، در زمینه رشد مو، ناباروری و قاعدگی در افراد بهبودی حاصل شد ($p=0/06$) ($p=0/30$).

در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) که با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر زنان دارای اضافه وزن و مبتلا به PCOS انجام شد، ۲۴ زن بر اساس معیارهای تشخیص PCOS با تظاهر نشانه‌های بیماری و تشخیص قطعی بر اساس سونوگرافی، سن ۱۸-۴۵ سال، شاخص توده بدنی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع، تمایل به کاهش وزن و پذیرش عدم استفاده از داروهای ضد بارداری در طول مطالعه، وارد مطالعه شدند. معیارهای عدم پذیرش و خروج از مطالعه شامل حاملگی، شیردهی، هورمون درمانی، سابقه استفاده از دارو برای افزایش حساسیت به انسولین در ۲ ماه قبل، هیپاتیت، بیماری‌های کلیوی و قلبی، درمان‌های خانگی برای پرمویی و وجود تومورهای ترشح‌کننده آندروژن بود. مطالعه برای مدت ۱۲ هفته به‌طول انجامید. با خروج ۶ بیمار به‌علل مختلف، ۱۴ بیمار با میانگین سنی $27/5 \pm 8/3$ سال و وزن $81/19 \pm 8/44$ کیلوگرم مطالعه را به اتمام رساندند. پیش

شرکت‌کنندگان (۵۴٪) در طول ۸ هفته ملاقات داشته، اما تنها ۵ نفر (۴۵٪) در تمامی ملاقات‌های هفتگی شرکت کردند و در نهایت وارد مطالعه شدند. ۸۰٪ از شرکت‌کنندگان سفید پوست بودند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان ۳۴/۵ سال و میانگین شاخص توده بدنی ۳۸/۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. شرکت‌کنندگان بر اساس تشخیص PCOS بر مبنای سابقه بیمار در عدم تخمک‌گذاری مزمن یا هیپراندرونیسم، شاخص توده بدنی مساوی یا بالاتر از ۲۷ کیلوگرم بر مترمربع، تمایل به مصرف داروهای پیشگیری‌کننده از بارداری و تمایل به از دست دادن وزن انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه بارداری، شیردهی، تست مثبت بارداری در طول دوره غربالگری و پیشرفت علائم هایپراندرونیسم بود. افراد در جلسات آموزش گروهی که به‌مدت ۶ ماه و به‌صورت هفتگی برگزار می‌شد، شرکت کردند. در این جلسات به افراد منطق و اساس اجرای رژیم (LCKD)^۱ آموزش و جزوهای حاوی پیشنهادهای غذایی مناسب داده شد. این جلسات حدود یک ساعت به‌طول می‌انجامید و در آن پیگیری‌های منظم، مشاوره‌های غذایی، تجویز دارو به‌صورت فردی، مشاوره‌های حمایتی، به اشتراک‌گذاری انتخاب‌های غذایی و اندازه‌گیری اجسام کتونی در ادرار انجام می‌شد. به افراد گفته شد تا از رژیم غذایی حاوی کمتر از ۲۰ گرم کربوهیدرات در روز، با مصرف نامحدود غذاهای حیوانی (انواع گوشت، مرغ، بوقلمون، سایر ماکیان، ماهی، صدف) و پنیر تازه به‌ترتیب بیش از ۴ و ۲ اونس در روز (معادل حدود ۱۱۳ و ۵۷ گرم)، مصرف نامحدود تخم‌مرغ، ۲ فنجان سالاد، ۱ فنجان سبزیجات کم کربوهیدرات، بیش از ۸-۶ لیوان مایعات و ورزش روزانه پیروی کنند. سن، جنسیت، نژاد، قد، وزن، سابقه رژیم‌های غذایی کاهش وزن، فشار خون و نشانگرهای آزمایشگاهی در غربالگری پایه ارزیابی شد. در طول مدت مطالعه پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک بر اساس خود گزارش‌دهی افراد و ارزیابی اجسام کتونی ادرار با انجام آزمایش مورد بررسی قرار می‌گرفت. جمع‌آوری اطلاعات در هفته‌های ۲، ۴ و ۱۲ صورت گرفت. اجسام کتونی در ادرار اکثر شرکت‌کنندگان

¹ Low Carbohydrate Ketogenic Diet

از شروع برنامه غذایی تمام اندازه‌گیری‌های پایه‌ای شامل معاینات فیزیکی، نشانگرهای پلاسمایی، گلوکز، انسولین، کلسترول تام، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)^۱، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)^۲، تری‌گلیسیرید، تستوسترون تام، تستوسترون آزاد، پروژسترون، استرادیول، هورمون لوتئینی (LH)^۳، هورمون محرک فولیکول (FSH)^۴، دهیدرواپی آندسترون (DHEA)^۵ و گلوبولین باند شده به هورمون‌های جنسی (SHBG)^۶ انجام شد. همچنین ارزیابی چربی بدن به روش DEXA و ارزیابی کتون خون نیز به صورت هفتگی انجام پذیرفت. به بیماران رژیم اصلاح شده کتوژنیک (KEMEPHY) حاوی ۱۶۰۰-۱۷۰۰ کیلوکالری در روز داده شد که بر اساس آن افراد مجاز به مصرف سبزیجات برگ سبز، کدو سبز، خیار و بادمجان بودند. افراد روزانه محدود به مصرف ۱۲۰ گرم گوشت یا ۲۰ گرم ماهی یا ۲ عدد تخم‌مرغ بودند. افزون بر این شرکت‌کنندگان روزانه ۴ مکمل گیاهی و عصاره گیاهی مایع با پروتئین بالا (۱۹ گرم در هر سهم)، کربوهیدرات خیلی کم (۳/۵ گرم در هر سهم)، فرمولای شبیه‌ساز طعم غذاهای پر کربوهیدرات و عصاره گیاهان خشک برای طعم‌دار کردن مصرف می‌کردند. از عصاره‌های گیاهی به‌منظور جلوگیری از بروز عوارضی مانند یبوست، سردرد و سرماخوردگی استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد فاکتور BHB^۷ برای ۶ روز اول به‌میزان $0/31 \pm 0/18$ و برای روز ۷-۴۸ به‌میزان $0/55 \pm 1/77$ میلی‌مول بر لیتر پیدا کرد. در ابتدای ورود افراد، HOMA-IR^۸ بیش از ۲/۵ و مقاومت به انسولین تأیید شده بود، اما در پایان مطالعه گلوکز به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد ($5/10 \pm 0/25$ و سپس $4/64 \pm 0/24$) (۳۱).

در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) که با هدف بررسی اثر رژیم غذایی کتوژنیک در بین ۲۰ شرکت‌کننده زن مبتلا به PCOS و اختلال در عملکرد کبد و دارای اضافه وزن

در مدت ۱۲ هفته انجام شد، از ۲۰ نفر شرکت‌کننده، ۱۰ نفر در گروه شاهد و ۱۰ نفر در گروه رژیم غذایی کتوژنیک قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص PCOS، قرار داشتن در رده سنی ۱۸-۵۰ سال، شاخص توده بدنی ۲۸-۳۲ کیلوگرم بر مترمربع، اختلال در عملکرد کبد آلانین ترانس آمیناز (ALT)^۹ و یا آسپاراتات ترانس آمیناز (AST)^{۱۰} بالاتر از سطح نرمال، ALT و یا AST بالاتر از ۱/۵ برابر سطح نرمال و عدم باروری در ۳ ماه گذشته بود. شرکت‌کنندگان در صورت مصرف بیش از حد الکل (بیش از ۴۰ گرم در هفته)، داشتن سابقه سوء‌مصرف مواد مخدر، تومور کبدی، سیروز کبدی، هیپاتیت ویروسی و یا هیپاتیت حاد، بارداری یا شیردهی از مطالعه خارج شدند. قد، وزن، نشانگرهای خونی، مارکرهای کبدی، سطح هورمون‌ها، فعالیت‌های زیستی متابولیک شامل LH، FSH، استرادیول، تستوسترون، پروژسترون، پرولاکتین، ALT، AST، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL، LDL، گلوکز خون و نیز سونوگرافی لگن و کبد در ابتدای مطالعه، هفته ۴ و هفته ۱۲ ارزیابی شد. رژیم داده شده بر مبنای کالری محاسبه شده از آنالیز ترکیب بدنی، تأمین‌کننده ۱۷۰۰-۱۳۰۰ کیلوکالری و شامل ۱۰-۵٪ کربوهیدرات (۵۰ گرم در روز)، ۲۷-۱۸٪ پروتئین و ۷۵-۷۰٪ چربی بود. در پایان مطالعه ۱۸ نفر (۸ نفر گروه رژیم غذایی کتوژنیک و ۱۰ نفر گروه شاهد) باقی ماندند. بررسی شرکت‌کنندگان در طول ۱۲ هفته مطالعه از طریق تلفن همراه صورت گرفت. همچنین سازگاری با رژیم غذایی از طریق اندازه‌گیری روزانه اجسام کتونی ادرار انجام شد. به‌منظور بهبود عملکرد کبدی، گروه شاهد تحت درمان با فسفاتیدیل کولین (کپسول Essentiale) قرار گرفتند. بعد از بهبود عملکرد کبد، داروی ضد بارداری (Yasmin) برای تنظیم دوره قاعدگی به شرکت‌کنندگان داده شد. همگی شرکت‌کنندگان ملزم به اجرای برنامه ورزشی شامل تمرینات مقاومتی بودند (۳ روز در هفته و هر بار ۱۵ دقیقه). پس از گذشت ۱۲ هفته از اجرای مطالعه فاصله

^۹ Alanine Transaminase

^{۱۰} Aspartate Transaminase

^۱ Low-Density Lipoprotein

^۲ High-Density Lipoprotein

^۳ Luteinizing Hormone

^۴ Follicle-Stimulating Hormone

^۵ Dehydroepiandrosterone

^۶ Sex Hormone-Binding Globulin

^۷ Beta-Hydroxybutyrate

^۸ Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

چرخه‌های قاعدگی در هر دو گروه کوتاه‌تر شد، اما تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. سطوح پلاسمایی استروژن و پروژسترون به میزان معناداری کاهش پیدا کرد، اما هیچ تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. بررسی نشانگرهای خونی پس از ۱۲ هفته تفاوتی در نشانگرهای کلسترول تام، HDL و LDL بین دو گروه نشان نداد، اما کاهش قابل توجهی در سطح گلوکز پس از ۱۲ هفته در گروه مداخله با رژیم غذایی کتوژنیک مشاهده شد. از نظر عملکرد کبدی کاهش ALT و AST در گروه رژیم غذایی کتوژنیک نسبت به گروه شاهد بسیار بیشتر بود که نشان‌دهنده بهبودی بیشتر در عملکرد کبدی در گروه رژیم غذایی کتوژنیک نسبت به گروه شاهد بود. بررسی‌های سونوگرافی قبل از درمان نشان داده بود در گروه شاهد ۸ نفر دارای کیست دوطرفه و ۱ نفر دارای کیست یک‌طرفه و در گروه رژیم غذایی کتوژنیک ۶ نفر دارای کیست دوطرفه و ۲ نفر دارای کیست یک‌طرفه بودند. پس از ۱۲ هفته مداخله، علائم PCOS در یک بیمار از گروه شاهد و دارای کیست یک‌طرفه و همچنین در ۲ بیمار از گروه رژیم غذایی کتوژنیک با کیست دوطرفه کاملاً ناپدید شد. نتایج سونوگرافی‌های کبدی نشان داد که نشانه‌های کبد چرب در ۱ نفر از گروه شاهد و ۶ نفر از گروه رژیم غذایی کتوژنیک پس از گذشت ۱۲ هفته ناپدید شد. در گروه رژیم غذایی کتوژنیک برخلاف گروه شاهد علاوه بر بهبود عملکرد کبدی، کاهش وزن نیز مشاهده شد. به‌علاوه چرخه قاعدگی در هر دو گروه پس از مداخله کاهش یافت که در گروه رژیم غذایی کتوژنیک بعد از ۴ هفته و در گروه شاهد پس از ۱۲ هفته به حالت عادی برگشت.

بحث

در ۴ مطالعه‌ای که با هدف بررسی اثرات رژیم غذایی کتوژنیک بر پیامدهای PCOS وارد این مطالعه شدند، به‌طور کلی نشانگرهایی شامل وزن بدن، نظم در دوره قاعدگی، اختلالات چربی سرم، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، مقاومت به انسولین و دیابت، هورمون‌های جنسی و آنزیم‌های کبدی بررسی شدند. نتایج نشان داد

رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند این فاکتورها را بهبود بخشد.

در مطالعه الوهاب و همکاران (۲۰۱۸) اثر رژیم غذایی کتوژنیک بر کاهش وزن و شاخص توده بدنی مشاهده شد که همسو با مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵)، مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) و مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) بود (۲۹-۳۲). به‌نظر می‌رسد که سرکوب گرلین در دوره کتوژنیک، افزایش سطح گلوکز و اسیدهای چرب در خون و نیز میزان کمتر آمیلین و لپتین و میزان اشتهاى کاذب می‌تواند سبب کاهش وزن در نتیجه پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک شود.

در مطالعه الوهاب و همکاران (۲۰۱۸)، نظم در دوره قاعدگی به‌دنبال پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک مشاهده شد که با مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) و ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) همسو بود (۲۹، ۳۰، ۳۲). با توجه به اینکه کاهش وزن تنها عامل تأثیرگذار در بازیابی چرخه قاعدگی نیست، به‌نظر می‌رسد کاهش میزان انسولین خون نقش مؤثرتری در پاتوفیزیولوژی PCOS ایفا کند.

در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) رژیم غذایی کتوژنیک موجب کاهش هایپرگلیسمی شد که همسو با مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) بود (۳۰، ۳۱). در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش LDL شد (۳۱). در مقابل در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) تفاوتی در میزان LDL پیش و پس از اجرای مطالعه مشاهده نشد و در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) رژیم غذایی کتوژنیک سبب افزایش LDL به میزان ۱/۶٪ شد. در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش HDL شد، در مقابل در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) تفاوتی در میزان HDL پیش و پس از اجرای مطالعه مشاهده نشد و در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) نیز رژیم غذایی کتوژنیک سبب افزایش HDL شد. با توجه به نتایج همسو در غالب مطالعات بررسی شده در هر دو نشانگر، افزایش در میزان LDL در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) برخلاف دیگر مطالعات می‌تواند به‌علت حجم نمونه کم (۵ نفر)، خطا در اندازه‌گیری و یا مدت زمان کوتاه اجرای

مداخله باشد. همچنین افزایش HDL در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) می‌تواند به خاطر حجم نمونه کم و مدت زمان کوتاه در اجرای مداخله باشد (۳۰، ۳۱).

با دانستن این موضوع که فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در زنان مبتلا به لیگومنوره و هیرسوتیسم بالاتر است، در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) مشاهده شد رژیم غذایی کتوژنیک می‌تواند موجب کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک شود (۳۰، ۳۳).

پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) با کاهش میزان هموگلوبین A1C و نیز بهبود انسولین ناشتا و در نتیجه شاخص HOMA-IR و کاهش ابتلاء به دیابت همراه بود. در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک سبب کاهش گلوکز ناشتا گردید، ولی در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) سطح گلوکز خون ثابت ماند (۳۰، ۳۱). با توجه به نتایج همسو در غالب مطالعات بررسی شده، ثابت باقی ماندن سطح گلوکز در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) برخلاف دیگر مطالعات می‌تواند به علت حجم نمونه کم (۵ نفر)، خطا در اندازه‌گیری و یا مدت زمان کم در اجرای مداخله باشد (۳۰). به نظر می‌رسد دریافت کم کربوهیدرات می‌تواند باعث بهبود میزان انسولین در گردش و در نتیجه کاهش IGF-1^۱ شود و بنابراین می‌تواند محرک تولید آندروژن‌ها را در تخمدان و غده فوق کلیه سرکوب کند. به علاوه PCOS با شرایط التهابی همراه است و برای نمونه بالا بودن میزان فاکتور نکروز تومور آلفا (-TNF α) و اینترلوکین ۶ می‌تواند سبب مقاومت به انسولین، تحریک تولید آندروژن‌ها، اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان و افزایش تعداد لنفوسیت‌ها، که عاملی برای شروع التهاب مزمن و تغییرات در ترشح هورمون است، شود. افزون بر این هایپرگلیسمی می‌تواند التهاب را در بیماران مبتلا به PCOS بدتر کند و در واقع گلوکز مستقل از چاقی موجب تشدید التهاب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که

رژیم غذایی کتوژنیک به خاطر عملکرد یکی از اجسام کتون (۳- هیدروکسی بوتیرات) به خودی خود می‌تواند مارکرهای التهابی را بهبود بخشد.

رژیم غذایی کتوژنیک، هورمون‌های جنسی تستوسترون، LH و FSH را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک در مطالعه ماوروپولوس و همکاران (۲۰۰۵) سبب کاهش درصد تستوسترون آزاد و در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) سبب کاهش قابل توجه LH شد. در مقابل در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) FSH و در مطالعه حمایلی و همکاران هر دو نشانگر FSH و LH ثابت باقی ماند (۳۰، ۳۱). با توجه به نتایج همسو در غالب مطالعات بررسی شده در هر دو نشانگر، افزایش HDL در مطالعه پائولی و همکاران (۲۰۲۰) می‌تواند به خاطر حجم نمونه پایین و مدت زمان کم در اجرای مداخله باشد (۳۱). به نظر می‌رسد کاهش نسبت LH به FSH ناشی از پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک ممکن است نشان‌دهنده بهبود مجدد عملکرد غدد درون‌ریز و بهبود مقاومت به انسولین باشد. پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک تنها در مطالعه لی و همکاران (۲۰۲۱) سبب کاهش معنی‌دار هر دو نشانگر ALT و AST شد (۳۲).

پیشنهادهای راهکارها

با توجه به افزایش شیوع ناباروری در بین زنان جوان و اهمیت PCOS در بروز این عارضه، لازم است علاوه بر انجام تحقیقات تکمیلی توسط محققین، راهکارهایی پیرامون رژیم غذایی به مردم ارائه شود. به محققین پیشنهاد می‌شود با طراحی کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، انتخاب جامعه آماری بزرگ‌تر و سنجش فاکتورهای متابولیک، اندوکراین و ترکیب بدن، تأثیرات رژیم غذایی کتوژنیک را بر پیامدهای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بررسی کنند. به افراد جامعه نیز پیشنهاد می‌شود در کنار رژیم غذایی متنوع و متعادل، میزان مصرف کربوهیدرات‌ها را کاهش دهند و از کربوهیدرات‌های با بار گلیسمی پایین مصرف نمایند. فعالیت بدنی منظم و کاهش وزن به میزان ۱۰-۵٪ برای زنان دارای اضافه وزن و چاق نیز توصیه می‌شود. با توجه به محدودیت مطالعات، پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک به زنان مبتلا

¹ Insulin-like Growth Factor 1

² Tumor Necrosis Factor

به PCOS توصیه نمی‌شود و نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

تری‌گلیسیرید، هموگلوبین A1C، انسولین ناشتا، گلوکز ناشتا، تستوسترون آزاد، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، کاهش نسبت LH به FSH، LH، DHEAS، ALT، AST و hsCRP شود و در مقابل SHBG، پروژسترون و استرادیول را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری

بر اساس این مرور نظام‌مند، پیروی از رژیم غذایی کتوژنیک با تأثیر در کاهش وزن و کاهش مقاومت به انسولین که از درمان‌های اصلی PCOS به‌شمار می‌آید، می‌تواند سبب بهبود علائم این سندرم شامل بهبود در نظم دوران قاعدگی، افزایش احتمال بارداری بدون القاء تخمک و کاهش خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ شود. همچنین با در نظر گرفتن تمام مطالعات بررسی شده، پیروی از این رژیم غذایی می‌تواند سبب کاهش فاکتورهای شاخص توده بدنی، وزن، کلسترول تام،

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۱۴۰۰/ص/۶۳۰۱۱ می‌باشد. بدینوسیله از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in bioscience (Elite edition)* 2014; 6:104.
2. Joshi B, Mukherjee S, Patil A, Purandare A, Chauhan S, Vaidya R. A cross-sectional study of polycystic ovarian syndrome among adolescent and young girls in Mumbai, India. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2014; 18(3):317-24.
3. Sayehmiri F, Kiani F, Maleki F, Ahmadi M, Shohani M. Prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Obstet Gynecol infertil* 2014; 17(115):11-21.
4. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. *Iranian journal of reproductive medicine* 2015; 13(10):591-604.
5. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertility and sterility* 2001; 75(1):46-52.
6. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghghi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14–18 years in Isfahan, Iran. *Hormone Research in Paediatrics* 2004; 62(6):278-82.
7. George S, Alex A. Assessment of Symptoms and Diet Intake in Young Adult with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Journal of Scientific Research* 2021; 65(4).
8. Baldauff NH, Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 2017; 24(1):56-66.
9. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1):19-26.
10. Panda PK, Rane R, Ravichandran R, Singh S, Panchal H. Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS. *Genomics data* 2016; 8:52-60.
11. Sam S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity management* 2007; 3(2):69-73.
12. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine* 2010; 8(1):1-0.
13. Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Foster P, Clifton PM. Carbohydrate-restricted diets high in either monounsaturated fat or protein are equally effective at promoting fat loss and improving blood lipids. *The American journal of clinical nutrition* 2005; 81(4):762-72.
14. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 1999; 22(1):141-6.
15. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2003; 14(8):365-70.
16. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *International journal of obesity* 2003; 27(6):710-5.
17. Zafari Zangeneh F, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F. Risk factors in polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol infertil* 2012; 15(6):1-9.

18. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1999; 84(1):165-9.
19. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(1):48-53.
20. Siklar Z, Berberoğlu M, Çamtosun E, Kocaay P. Diagnostic characteristics and metabolic risk factors of cases with polycystic ovary syndrome during adolescence. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2015; 28(2):78-83.
21. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American journal of medicine* 1995; 98(1):S33-9.
22. Noormohammadi M, Eslamian G, Malek S, Shoaibinobarian N, Mirmohammadali SN. The association between fertility diet score and polycystic ovary syndrome: A Case-Control study. *Health Care for Women International* 2022; 43(1-3):70-84.
23. Eslamian G, Hekmatdoost A. Nutrient patterns and risk of polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproduction & Infertility* 2019; 20(3):161-8.
24. Eslamian G, Baghestani AR, Egtesad S, Hekmatdoost A. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2017; 30(1):90-7.
25. Zhang X, Zheng Y, Guo Y, Lai Z. The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology* 2019; 2019.
26. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition research reviews* 2018; 31(2):291-301.
27. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European journal of clinical nutrition* 2013; 67(8):789-96.
28. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 2005; 142(6):403-11.
29. Alwahab UA, Pantalone KM, Burguera B. A ketogenic diet may restore fertility in women with polycystic ovary syndrome: a case series. *AACE Clinical Case Reports* 2018; 4(5):e427-31.
30. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Nutrition & metabolism* 2005; 2(1):1-5.
31. Paoli A, Mancin L, Giacona MC, Bianco A, Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of translational medicine* 2020; 18(1):1-11.
32. Li J, Bai WP, Jiang B, Bai LR, Gu B, Yan SX, et al. Ketogenic diet in women with polycystic ovary syndrome and liver dysfunction who are obese: A randomized, open-label, parallel-group, controlled pilot trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2021; 47(3):1145-52.
33. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2014; 43(1):123-47.