

سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه: یک مطالعه مرور نقلی

دکتر مرضیه ساعی قره‌ناز^۱، مه بانو فرهادی آذر^۲، دکتر فهیمه رضائی تهرانی^{۳*}

۱. دکترای سلامت باروری، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۷

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه، از مشکلات شایع سلامت زنان در سراسر جهان محسوب می‌شوند. برخی شواهد حاکی از این است که این دو اختلال ممکن است برخی عوامل خطر را به اشتراک بگذارند. مطالعه مرور نقلی حاضر با هدف بررسی مسیرهای مشترک دخیل در بروز همزمان این دو اختلال انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور نقلی، کلید واژه‌های مرتبط نظیر سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردرد اولیه (میگرن، سردرد خوشه‌ای و سردرد تنشی) در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با اعمال محدودیت زبان انگلیسی و بدون اعمال محدودیت زمانی تا نوامبر ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند. معیارهای ورود مقالات شامل مطالعات از نوع مشاهده‌ای، تجربی و مروری و مقالاتی که یافته‌های متناسب با اهداف این مطالعه مروری را ارائه کرده بودند. گزارش یافته‌های این مطالعه به صورت کیفی ارائه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۶۰ مقاله استخراج شده مورد بررسی قرار گرفت. برخی عوامل خطر و پیامدهای بالینی سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه از جمله میگرن، مشترک است، اما تداخل احتمالی بروز همزمان این دو اختلال هنوز مشخص نشده است. شواهد متعدد حاکی از آن بود که سبک زندگی و فاکتورهای روان‌شناختی، از جمله فاکتورهای مهمی هستند که در بروز هر دو این اختلال نقش دارند. به علاوه از دیگر مسیرهای پاتولوژیک احتمالی مشترک بین این دو اختلال می‌توان به اختلالات هورمونی (هورمون‌های جنسی، هورمون تیروئیدی، پرولاکتین)، فاکتورهای خطر مربوط به اختلالات متابولیک (مقاومت به انسولین، فشارخون بالا، اختلال لیپیدی)، چاقی و فاکتورهای التهابی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری: شواهد در دسترس به‌طور عمده بیانگر مسیرهای مشترک از جمله اختلالات هورمونی، متابولیک و التهابی در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه از جمله میگرن هستند.

کلمات کلیدی: سردرد اولیه، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مروری، میگرن

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضائی تهرانی؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن:

۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۰۰، پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS¹)، یکی از مشکلات شایع سیستم غدد درون‌ریز در میان زنان سنین باروری می‌باشد که ۲۰-۴٪ زنان سنین باروری در سراسر جهان از آن رنج می‌برند (۴-۱). در واقع سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با حضور مجموعه‌ای از اختلالات شامل افزایش سطح آندروژن‌ها (علائم بالینی و یا بیوشیمیایی)، عدم تخمک‌گذاری و یا الیگواوولاسیون و رؤیت کیست‌های کوچک و فراوان در تخمدان‌ها از طریق سونوگرافی تشخیص داده می‌شود (۵، ۶). شواهد نشان می‌دهند عوامل مختلفی ممکن است در بروز این سندرم نقش داشته باشند که از جمله می‌توان به سابقه خانوادگی، عوامل مرتبط با محیط داخل رحمی و مقاومت به انسولین اشاره کرد (۷).

همچنین زنان مبتلا به این سندرم در معرض افزایش خطر ابتلاء به بسیاری از اختلالات از جمله مقاومت به انسولین، فشارخون بالا، دیابت نوع ۲، بیماری قلبی، اختلالات خلقی (مانند افسردگی و اضطراب)، اختلال در چربی خون، سندرم متابولیک، عوارض بارداری و ناباروری و در نهایت اختلال کیفیت زندگی می‌باشند (۱۳-۸). چاقی و اضافه وزن باعث تشدید این خطرات می‌شود (۸). علاوه بر موارد ذکر شده، اخیراً شواهد علمی، بالا بودن فراوانی بروز سردردها و در پی آن اختلال در کیفیت زندگی افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را گزارش کرده‌اند (۱۴).

سردردهای اولیه، انواعی از سردردها هستند که در غیاب یک فرآیند پاتولوژیک زمینه‌ای، بیماری یا آسیب تروماتیک باعث ایجاد سردرد اپیزودیک و مزم می‌شوند. شایع‌ترین نوع سردردهای اولیه شامل میگرن، سردرد تنشی و سردردهای خوشه‌ای هستند (۱۵). هر سه نوع سردرد هم در مردان و هم در زنان رخ می‌دهد، با این حال تفاوت‌های جنسیتی نشان می‌دهد که هر دو هورمون جنسی مردانه و زنانه می‌توانند در بروز سردردهای اولیه تأثیر بگذارند (۱۶). بر اساس دانش ما، تعداد محدودی شواهد علمی در مورد بروز سردردهای اولیه در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

وجود دارد (۱۹-۱۷). اختلال هورمونی، یکی از ویژگی‌های بارز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد، این درحالی است که ارتباط سردردهای اولیه با هورمون‌های جنسی نیز اخیراً مورد توجه محققان بوده است؛ به‌طور مثال در مورد میگرن به‌عنوان یکی از انواع سردردهای اولیه شایع، شواهد مختلف حاکی از ارتباط بین میگرن و هورمون‌های جنسی زنانه می‌باشد؛ به‌طوری‌که تعداد زنان مبتلا به میگرن حداقل با نسبت ۲:۱ از مردان بیشتر گزارش شده است و الگوهای مشخصی از حملات سردرد میگرنی در طول قاعدگی، بارداری و در یائسگی مشاهده می‌شود که به وضوح نقش تغییرات قابل توجه هورمون‌های جنسی در بروز سردردها را در این دوران به تصویر می‌کشد؛ به‌طوری‌که حتی گزارش شده است که جایگزینی هورمونی با استروژن می‌تواند میگرن را تشدید کند و همچنین قرص‌های ضدبارداری خوراکی می‌توانند ماهیت و دفعات سردرد میگرنی را تغییر دهند (۱۶). از این‌رو به‌نظر می‌رسد برخی مسیرهای پاتولوژیک مشابه ممکن هست زمینه بروز همزمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و سردردهای اولیه را فراهم کنند.

مطالعه مرور نقلی حاضر با هدف بررسی مسیرهای احتمالی (عوامل خطر مشترک و عوارض) که ممکن است ارتباط بین سردردهای اولیه و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را شفاف کند، انجام شد. انجام مطالعه در این زمینه ممکن است سرخ‌هایی برای پاتوفیزیولوژی سردرد در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارائه دهد که مدیریت بهتر علائم حین بروز همزمان این دو اختلال را امکان‌پذیر می‌کند.

روش کار

این مطالعه مرور نقلی با هدف تعیین ارتباط سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سردردهای اولیه (سردرد تنشی، خوشه‌ای و میگرن) انجام شد. مراحل تدوین این مطالعه مرور نقلی بر اساس چک‌لیست سانرا انجام شد (۲۰).

در این مطالعه مروری، جستجو با اعمال محدودیت زبان انگلیسی و بدون اعمال محدودیت زمانی تا نوامبر سال ۲۰۲۱ با استفاده از واژگان کلیدی مرتبط در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science،

¹ Polycystic Ovary Syndrome

Google Scholar و Cochrane Library انجام شد. از کلیدواژه‌های polycystic ovary syndrome, PCOS, metabolic syndrome, sex hormones, vascular disease, obesity, progesterone, estrogens, androgens, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, sleep apnea, insulin resistance, oral contraception pills, amenorrhea, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estrogen, progesterone, hormone, prolactin, dehydroepiandrosterone, migraines, androgen, testosterone, tension type headache, headache primary و cluster headache, migraine headache disorders جهت جستجوی مقالات استفاده شد.

معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل: مطالعات از نوع مشاهده‌ای، تجربی مروری و مقالاتی بود که مطالب متناسب با اهداف این مطالعه مروری را ارائه کرده بودند. مقالات حاوی مطالب تکراری و یا مقالاتی که مطالبی خارج از اهداف این مطالعه را ارائه کرده بودند، از مطالعه خارج شدند. جهت جامعیت جستجو، فهرست منابع مورد استفاده در مقالات مورد بررسی قرار گرفت.

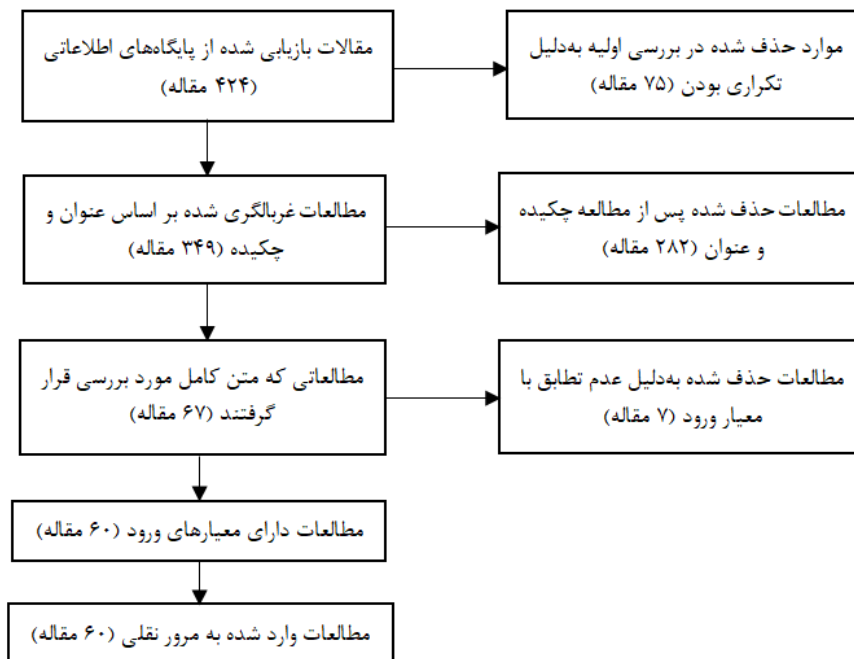
گام‌های انجام این مطالعه مرور نقلی به این شرح بود: ۱- جستجوی اولیه در پایگاه‌های بین‌المللی انجام شد. ۲- کلمات کلیدی مرتبط با هدف پژوهش توسط تیم تحقیق تعیین شد. ۳- پس از جستجوی مطالعات با استفاده از کلیدواژه‌های تعیین شده، چکیده مقالات مورد بررسی قرار گرفتند و سپس مقالات مرتبط و واجد شرایط مورد

بررسی کامل قرار گرفتند. ۴- در مرحله آخر خلاصه سازی یافته‌های مقالات مرتبط و ترکیب آن‌ها انجام شد (شکل ۱).

با توجه به اینکه این مطالعه یک مطالعه مرور نقلی می‌باشد، تجزیه و تحلیل داده‌ها به صورت کیفی و دسته‌بندی موضوعی یافته‌ها انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ مقاله استخراج شده از روند جستجوی مقالات در قالب دسته‌بندی موضوعی زیر مورد بحث و بررسی قرار گرفتند. جدول ۱ خلاصه‌ای از مطالعات وارد شده و شکل ۱ روند انتخاب مطالعات طی جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی را نشان می‌دهد. به طور کلی با مروری بر متون موجود مشخص گردید که تعداد محدودی از مطالعات نشان دادند که سردرد میگرن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شیوع بالاتری دارد. اگرچه نیاز به مطالعات بیشتری در آینده می‌باشد که انواع دیگر سردردهای اولیه را نیز در زنان مبتلا به این سندرم بررسی کنند. چاقی به عنوان عامل مشترک مهم در پاتوژنز PCOS و سردردهای اولیه می‌باشد؛ به طوری که انجام مداخلات مربوط به سبک زندگی، از گام‌های اساسی در مدیریت علائم PCOS و سردردهای اولیه می‌باشد. همچنین مجموعه مطالعات مورد بررسی حاکی از این بودند که در مسیر بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و همچنین سردردهای اولیه، بروز اختلالات هورمونی، اختلال در پروفایل شاخص‌های متابولیکی و نیز اختلال در مسیر التهاب، از جمله عوامل مهم مشترک دخیل می‌باشند.



شکل ۱- روند انتخاب مطالعات طی جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی

جدول ۱- خلاصه بخشی از مطالعات وارد شده در این مطالعه مروری

نویسنده/ سال / رفرنس	شرکت‌کنندگان	نوع مطالعه	یافته‌ها
رازقی جهرمی و همکاران (۲۰۱۹) (۲۶)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	رژیم غذایی کتوژنیک باعث محافظت از عصبی، بهبود عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی، جبران اختلال سروتونرژیک، کاهش سطح پپتید مرتبط با ژن کلسی-تونین و سرکوب التهاب عصبی شد؛ رژیم غذایی با گلیسمی پایین باعث تضعیف حالت التهابی شد؛ استفاده از استراتژی‌های رژیم غذایی برای کاهش وزن؛ دریافت اسیدهای چرب ضروری، امگا-۶ و امگا-۳ بر پاسخ‌های التهابی، عملکرد پلاکت‌ها و تنظیم تون عروق تأثیر داشت.
آلنا و همکاران (۲۰۱۹) (۳۳)	۱۶۳ مرد و ۸۷ زن مبتلا به سردرد خوشه‌ای	مشاهده‌ای	در زنان مبتلا به سردرد خوشه‌ای، شروع بیماری اغلب با دوره‌ای از تغییرات مهم در سطح هورمون‌های جنسی (قاعدگی، پس از زایمان، یائسگی) مطابقت داشت.
ریبا و همکاران (۲۰۱۵) (۳۵)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	بهبود میگرن را پس از یائسگی، همراه با افزایش احتمالی قبل از یائسگی نشان داد. برعکس، مطالعات انجام شده بر روی بیماران مراجعه کننده به مراکز سردرد، هیچ بهبودی یا حتی بدتر شدن میگرن را نشان ندادند. در مطالعات مبتنی بر جمعیت مشاهده شد که درمان جایگزینی هورمون پس از یائسگی با بدتر شدن میگرن مرتبط است.
کوبوس و همکاران (۲۰۲۱) (۳۶)	۱۵۱ نفر مبتلا به میگرن و ۱۱۱ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	زنان مبتلا به میگرن نسبت 2D:4D کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند و سمت راست کمتر از چپ (Δ2D:4D) بود که نشان‌دهنده غلبه تستوسترون قبل از تولد است. رابطه معکوس در مردان مشاهده شد. این نسبت در مردان مبتلا به میگرن بیشتر بود و Δ2D:4D بیشتر از گروه کنترل بود که نشان‌دهنده غلبه استروژن قبل از تولد است.
روی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۷)	۲۵۱ زن مبتلا به PCOS	مشاهده‌ای	نسبت 2D:4D به‌عنوان ابزاری برای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند کاربرد داشته باشد.
مارتین و همکار (۲۰۰۶) (۳۸)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	سردرد میگرنی به شدت تحت تأثیر رویدادهای تولید مثلی است که در طول عمر زنان رخ می‌دهد. هر یک از این رویدادهای تولید مثلی دارای محیط هورمونی متفاوتی است که ممکن است سیر بالینی سردرد میگرنی را تعدیل کند. استروژن و پروژسترون بسته به سطح سرمی، تداوم قرار گرفتن در معرض و انواع مشتقات استروژن/پروژسترون می‌توانند در شرایط مختلف برای سردرد میگرنی پیشگیرانه یا تحریک کننده باشند.
وان ولیت و همکاران (۲۰۰۶) (۳۸)	۲۲۴ زن مبتلا به سردرد خوشه‌ای	مشاهده‌ای	یافته‌ها نشان داد که قاعدگی، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، بارداری و یائسگی، تأثیر بسیار کمتری بر حملات سردرد خوشه‌ای نسبت به میگرن دارند.

			(۳۹)
کارلی و همکاران (۲۰۱۲) (۴۱)	۵۳۱۲ نفر	مشاهده‌ای	۵۴/۳٪ از مبتلایان به میگرن گزارش دادند که احتمال تجربه سردرد در دوران قاعدگی زیاد است، در حالی که ۳/۹٪ تنها در دوران قاعدگی سردرد داشتند. قاعدگی در مقایسه با سردرد تنشی یک محرک مهم برای میگرن بود.
گلیسر و همکاران (۲۰۱۲) (۴۲)	۲۷ بیمار مبتلا به سردرد میگرن	تجربی	از ۲۷ زن یا سابقه سردرد میگرنی خواسته شد تا شدت سردرد خود را با استفاده از یک مقیاس ۵ درجه‌ای قبل از درمان ارزیابی کنند و دوباره، ۳ ماه پس از درمان با ایمپلنت تستوسترون ارزیابی کنند. بهبود در شدت سردرد توسط ۹۲٪ بیماران مشاهده شد و میانگین سطح بهبود از نظر آماری معنی‌دار بود.
دلکور و همکاران (۲۰۱۹) (۴۳)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	شواهد قطعی مبنی بر ارتباط هیپرپرولاکتینمی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک وجود ندارد.
گلینتبورگ و همکاران (۲۰۱۴) (۴۴)	۱۰۰۷ بیمار مبتلا به PCOS و ۱۱۶ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	سطح پرولاکتین در جمعیت بیماران رابطه معکوس با سن، دور کمر، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید و لیپوپروتئین با چگالی کم و ارتباط مثبت با لیپوپروتئین با چگالی بالا، استرادیول، تستوسترون تام، دهیدرواپی آندروسترون سولفات، دهیدرواپی آندروسترون سولفات، و سطح کورتیزول داشت.
گازرانی (۲۰۲۱) (۴۵)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	سطوح بالاتر پرولاکتین در افراد مبتلا به میگرن با یک روند غالب بر جنسیت زنان مشاهده شد. بیان گیرنده پرولاکتین در پاسخ به تحریک‌پذیری عصبی و استرس به جنسیت با نقش غالب در زنان بستگی دارد. این یافته‌ها پتانسیل‌هایی را برای توضیح پاتوفیزیولوژی مرتبط با جنسیت میگرن باز کرده است.
استانو و همکاران (۲۰۲۰) (۴۷)	۴۹۰ نفر مبتلا به سردرد	مشاهده‌ای	از ۴۲۷ بیمار، ۲۵۳ نفر (۵۹/۳٪) با میگرن بدون اورا، ۵۳ نفر (۱۲/۴٪) با سردرد تنشی، ۴۹ نفر (۱۱/۵٪) با میگرن همراه با اورا و ۲۹ نفر (۶/۸٪) مبتلا به میگرن با اورا تشخیص داده شدند. ۲۳ نفر (۵/۴٪) با سردرد مختلط (میگرن با/ بدون اورا و سردرد نوع تنشی، ۹ نفر (۲/۱۱٪) با سردرد خوشه‌ای و ۱۱ نفر (۲/۶٪) با انواع دیگر سردردهای اولیه). شیوع هر نوع اختلال تیروئید ۲۰/۸٪ (۸۹/۴۲۷ نفر) بود. در کل نمونه، ۲۷ بیمار (۶/۳٪) کم‌کاری تیروئید، ۱۸ نفر (۴/۲٪) تیروئیدوپاتی نامشخص، ۱۴ نفر (۳/۳٪) ندول تیروئید، ۱۲ نفر (۲/۸٪) تیروئیدیت هاشیموتو، ۱۲ نفر (۲/۸٪) تیروئیدکتومی، ۳ نفر گواتر (۰/۷٪) و ۳ مورد پرکاری تیروئید (۰/۷٪) داشتند.
سینگلا و همکاران (۲۰۱۵) (۴۸)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	ارتباط PCOS و بیماری خودایمنی تیروئید به‌طور فزاینده‌ای در حال شناسایی است. در حالی که علیت این ارتباط هنوز نامشخص است. هر دو سندرم دارای ویژگی‌های مشترک، عوامل خطر و ویژگی پاتوفیزیولوژیک مشترکی هستند. تخمدان‌های پلی‌کیستیک ظاهر شده یکی از ویژگی‌های بالینی کم‌کاری تیروئید هستند. به‌نظر می‌رسد چاقی، افزایش مقاومت به انسولین، لپتین بالا، شواهدی از اختلال خودایمنی که همگی در هر دو حالت بیماری وجود دارند، نقش پیچیده‌ای در ارتباط بین این دو اختلال دارند.
یانگ و همکاران (۲۰۱۰) (۵۰)	۳۱۰ نفر از زنان	مشاهده‌ای	درصد زنان مبتلا به میگرن، سردرد تنشی (TTH) و سردرد نامشخص به ترتیب ۱۵/۵٪، ۸/۴٪ و ۷/۱٪ بود. شایع‌ترین شکایت بی‌خوابی، مشکل در بیدار شدن خیلی زود (۲۹/۴٪) و پس از آن مشکل در به خواب ماندن (۲/۸٪) و مشکل در به خواب رفتن (۲۴/۴٪) بود. زنان مبتلا به سردرد به‌طور قابل توجهی بیشتر از زنان بدون سردرد علائم بی‌خوابی را گزارش کردند.
دیاموند (۲۰۰۷) (۵۱)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	مبتلایان به میگرن می‌توانند علائم افسردگی، اضطراب، خستگی و افزایش سطح استرس، عصبانیت را هم در حین و هم در بین حملات (چرخه میگرن) تجربه کنند. علاوه بر این، میگرن با اختلال در فعالیت‌های اجتماعی مرتبط است.
فالویگنا و همکاران (۲۰۱۳) (۵۳)	۱۰۱۳ نفر	مشاهده‌ای	بین سردردهای اولیه و افسردگی ارتباط معناداری وجود داشت.
لوتر و همکاران (۲۰۱۶) (۵۴)	۴۶۲ نفر مبتلا به سردرد خوشه‌ای و ۱۷۷ نفر کنترل	مشاهده‌ای	افراد مبتلا به سردرد خوشه‌ای ۳ برابر بیشتر افسردگی را تجربه می‌کردند.
روبینسون (۲۰۱۳) (۵۵)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	داده‌های موجود نشان داد که طیف وسیعی از بیماری روان‌پزشکی با سردردهای خوشه‌ای ایجاد می‌شود.
سائگ و همکاران (۲۰۱۶) (۵۶)	۲۶۹۵ نفر از زنان و مردان	مشاهده‌ای	۲۱/۲٪ افراد در طول ۱ سال گذشته سردرد تنشی داشتند. در شرکت‌کنندگان مبتلا به سردرد تنشی، شیوع اضطراب و افسردگی به‌طور قابل توجهی بیشتر از شرکت‌کنندگان بدون سردرد بود.
پراشر و همکاران (۲۰۱۴) (۵۷)	۲۰ نفر مبتلا به میگرن و ۲۰ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	اضطراب همراه با استرس یا افسردگی همراه با استرس در گروه میگرنی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود. شانس بروز استرس در گروه میگرنی بیشتر از گروه غیرمیگرنی بود.

امیری و همکاران (۲۰۲۰) (۶۱)	۳۰ مطالعه مرتبط و متآنالیز	مرور سیستماتیک	زنان سنین باورری مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در معرض خطر بالای فشارخون بودند، اما زنان مبتلا سنین یائسه در معرض خطر بالا نبودند.
بوس و همکاران (۲۰۲۰) (۶۳)	۱۵۱۳۳ نفر مبتلا به میگرن و ۷۷۴۵۳ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	افراد مبتلا به میگرن به‌طور معناداری احتمال بیشتری داشت که بی‌خوابی را گزارش کنند. افزایش شدت درد سردرد با بیماری‌های مرتبط با التهاب (پسوریازیس، آلرژی)، اختلالات روان‌پزشکی و اختلال خواب (بی‌خوابی) همراه بود.
کیونوتو و همکاران (۲۰۲۱) (۶۵)	۱۳۹ مطالعه مرتبط و متآنالیز	مرور سیستماتیک	شایع‌ترین بیماری‌های همراه سردردهای اولیه شامل: اختلالات افسردگی، که در ۵۱ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (نسبت ادغام شده ۰/۲۳). فشارخون بالا، در ۴۸ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (نسبت ادغام شده ۰/۲۴) و اختلالات اضطرابی در ۴۰ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (نسبت ادغام شده ۰/۲۵) بود.
بیگال و همکاران (۲۰۱۲) (۸۰)	۳۰۲۱۵ نفر از زنان و مردان	مشاهده‌ای	در گروه وزن نرمال، ۴/۴٪ افراد ۱۵-۱۰ روز در ماه سردرد داشتند. نسبت افراد مبتلا به سردرد شدید با BMI افزایش یافت و در افراد چاق بیمار نسبت به وزن عادی ۲ برابر بود.
ادامت و همکاران (۲۰۰۷) (۶۸)	۱۴۹۹ نفر از زنان و مردان	مشاهده‌ای	شیوع میگرن در میان افراد مبتلا به دیابت در مقایسه با افراد بدون دیابت کمتر بود، ارتباط واضحی بین سردرد غیرمیگرنی و دیابت وجود نداشت.
مینن و همکاران (۲۰۱۹) (۳۱)	۱۰۴۹۲۶ نفر از زنان و مردان	مشاهده‌ای	افراد با سابقه میگرن، شانس بیشتری برای گزارش یک بیماری مزمن داشتند و بیش از ۲ برابر احتمال گزارش دو یا چند بیماری مزمن داشتند.
حسین‌پور و همکاران (۲۰۲۱) (۷۰)	تعداد ۱۵ مقاله مرتبط	مرور سیستماتیک	۵ مطالعه وجود میگرن را در افراد دیابتی ارزیابی کردند، ۹ مطالعه وجود دیابت را در افراد مبتلا به میگرن ارزیابی کردند. مطالعه کوهورت نسبت خطر دیابت را ۱/۰۶ برای زنان مبتلا به میگرن با اورا، ۱/۰۱ برای زنان بدون اورا و ۱/۱۳ گزارش کرد.
گلدکین و همکاران (۲۰۰۹) (۷۱)	۲۱۰ بیمار مبتلا به سندرم متابولیک	مشاهده‌ای	شیوع میگرن در زنان مبتلا به سندرم متابولیک ۲۲/۵٪ برآورد شد. از مؤلفه‌های سندرم متابولیک، دیابت، افزایش دور کمر و شاخص توده بدنی در بیماران مبتلا به میگرن به‌طور معنی‌داری بیشتر از افراد بدون میگرن بود.
لیامپاز و همکاران (۲۰۲۱) (۷۲)	تعداد ۱۶ مطالعه مرتبط و متآنالیز	مرور سیستماتیک	لیپوپروتئین با چگالی کم و توتال کلسترول در افراد مبتلا به میگرن بالاتر بود، اما تفاوت معناداری در لیپوپروتئین با چگالی بالا وجود نداشت.
زنگنه و همکاران (۲۰۱۵) (۷۳)	۸۵ بیمار مبتلا به PCOS و ۸۵ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	اینترلوکین ۱ (آلفا و بتا) در گروه بیمار بیشتر از کنترل بود و افزایش اینترلوکین ۱ بتا در گروه بیماران مبتلا معنی‌دار بود. برخی مדיاتورهای التهابی در سرم خون بیماران مبتلا به PCOS به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود.
رودنیکا و همکاران (۲۰۲۱) (۷۴)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	چندین مطالعه ارتباط بین PCOS و التهاب مزمن درجه پایین را گزارش کرده‌اند. این حالت التهابی مزمن با چاقی و هیپرانسولینمی تشدید می‌شد.
مارتانی و همکاران (۲۰۱۸) (۷۵)	۴۳ بیمار مبتلا به میگرن و ۴۰ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	در مقایسه با افراد کنترل، هم گروه میگرن اپیزودیک و هم میگرن مزمن به‌طور قابل توجهی سطوح بالاتری از TNF- α داشتند. هیچ ارتباط معنی‌داری بین میگرن و CRP سرم نشان داده نشد.
فورد و همکاران (۲۰۰۸) (۷۶)	۷۶۰۱ نفر از مردان و زنان بالای ۲۰ سال	مشاهده‌ای	نتایج این مطالعه نشان داد که افراد با شاخص توده بدنی کمتر از ۱۸/۵ و بالای ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع در معرض افزایش خطر سردرد هستند.
وروتی و همکاران (۲۰۱۴) (۷۷)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	شیوع و شدت میگرن با افزایش شاخص توده بدنی افزایش می‌یابد، اگرچه این شواهد توسط تمام مطالعات مورد بررسی تأیید نشده است.
چای و همکاران (۲۰۱۴) (۸۲)	تعداد ۱۶ مطالعه مرتبط	مرور سیستماتیک	خطر بروز میگرن در سنین باروری بیشتر می‌باشد و خطر ابتلاء به میگرن به‌طور کلی با افزایش وضعیت چاقی از حالت طبیعی به اضافه وزن و به چاق افزایش می‌یابد. همچنین افرادی که دچار سردرد اپیزودیک هستند و چاق هستند، بیشتر از کسانی که چاق نیستند، دچار سردرد اپیزودیک می‌شوند.
نومان و همکاران (۲۰۱۹) (۷۸)	۵۰ فرد مبتلا به میگرن و ۹۰ نفر گروه کنترل	مشاهده‌ای	خطر ابتلاء به میگرن در بیماران مبتلا به چاقی مرکزی ۲ برابر بیشتر بود.
بیگال و همکاران (۲۰۱۲) (۸۰)	مجموعه مطالعات مرتبط	مروری	چاقی با افزایش رویدادهای محیطی و مرکزی در میگرن و در نهایت افزایش پتانسیل عصبی برای میگرن می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر قابل تغییر برای میگرن باشد.

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه

تاکنون تعداد معدودی از مطالعات به بررسی بروز سردردهای اولیه در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته‌اند که می‌توان به ۴ مطالعه کوچ و همکاران (۱۹۸۵)، گلیتنبورگ و همکاران (۲۰۱۵)، پورابولقاسم و همکاران (۲۰۰۹) و مطالعه زابولینه و همکاران (۲۰۲۰) اشاره کرد. بیش از سه دهه قبل در مطالعه جیمز کوچ و همکاران (۱۹۸۵) که با هدف بررسی ارتباط میگرن و سیکل قاعدگی بدون تخمک‌گذاری انجام دادند، میزان بروز سردرد میگرنی در زنانی که تخمدان پلی کیستیک داشتند و یا افرادی که از آمنوره مرتبط با گالاکتوره رنج می‌بردند، بالاتر بود (۲۱). گلیتنبورگ و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه خود بر روی زنان دانمارکی در سنین باروری (۲۰۴۱۶ نفر مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۵۷۴۸۳ نفر گروه کنترل) دریافتند که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، خطر سردرد میگرن حدود ۲ برابر بیشتر از گروه کنترل است (۱۸)، اما نتایج مطالعه پورابولقاسم و همکاران (۲۰۰۹) در ۱۳۳ نفر از زنان ایرانی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۱۰۷ نفر گروه کنترل نشان داد که شیوع میگرن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تفاوت چندانی با زنان سالم ندارد (۱۷). اخیراً در مطالعه زابولینه و همکاران (۲۰۲۰) که بر روی ۱۱۴ نفر از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۸۰ نفر گروه کنترل انجام شد، ۶۸/۵٪ از شرکت‌کنندگان سردرد تنشی و ۲۶٪ از آنها میگرن داشتند. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر از زنان گروه کنترل سردرد را تجربه کردند (۷۲/۸٪ در مقابل ۵۵٪). همچنین میزان بروز سردرد تنشی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بیشتر از گروه کنترل بود (۵۲/۶٪ در مقابل ۳۳/۸٪) (۱۴).

همانطور که در بالا گزارش شده است، از میان انواع سردردهای اولیه، اکثر مطالعات به سردردهای میگرنی اشاره کرده‌اند. میگرن، یک بیماری مزمن عصبی و یکی از شایع‌ترین اختلالات ناتوان‌کننده می‌باشد (۲۲، ۲۳).

سردرد میگرنی با حملات دوره‌ای، سردردهای طولانی‌مدت همراه با درد متوسط تا شدید مشخص می‌شود و علائم اصلی میگرن شامل: ترس از نور، ترس از صدا، خستگی، تهوع، استفراغ، علائم بصری، حسی و/یا گفتاری/زبانی برگشت‌پذیر می‌باشد (۲۴، ۲۵). سازمان جهانی بهداشت میگرن را به‌عنوان یکی از ۲۰ بیماری مهم جهان معرفی کرده است (۲۲). همچنین سردرد میگرنی به‌عنوان بالاترین عامل ناتوانی در جمعیت زیر ۵۰ سال در جهان رتبه‌بندی شده است. تحقیقات گسترده‌ای به‌منظور روشن شدن مکانیسم‌های پاتولوژیک میگرن انجام شده است و به‌طور کلی شواهد نشان داده است که اختلال عملکرد عروقی و فعال شدن مسیر عروقی، حالت پیش‌التهابی و اکسیداتیو ممکن است نقش احتمالی در ایجاد درد میگرنی داشته باشد. اگرچه به‌طور کلی همچنان ابهامات در زمینه پاتوفیزیولوژی آن باقی‌مانده است (۲۶). این در حالی است که برخی از این مسیرها از جمله مسیر التهابی و عروقی در بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز مشابه می‌باشد (۲۷). همچنین در همین راستا شواهد موجود، ارتباط بین بیماری‌های عروقی و میگرن را در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک حمایت می‌کنند (۲۸).

سبک زندگی: سندرم تخمدان پلی کیستیک و

سردردهای اولیه

امروزه محققان بر این نکته تأکید کرده‌اند که استرس و سبک زندگی، یکی از عوامل مهم دخیل در بروز سردردهای اولیه از جمله میگرن در زنان می‌باشند (۲۹) و از طرفی دیگر، اختلالات سبک زندگی در زنان در بروز و پیشروی سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش بسزایی دارد (۳۰). مینن و همکاران (۲۰۱۹) معتقدند که سردرد میگرنی با بروز بیماری‌های مرتبط با سبک زندگی ارتباط دارد (۳۱). در راستای سبک زندگی، در مطالعه زابولینه و همکاران (۲۰۲۰) سردرد در بین زنان PCOS که هر روز نان سیبوس‌دار و آرد سفید مصرف می‌کردند، کمتر از زنان PCOS بود که گاهی اوقات نان غلات کامل و آرد سفید مصرف می‌کردند. میزان سردرد در زنان مبتلا به PCOS که هر روز

تیروئیدی، یکی از موارد مهمی می‌باشد که می‌تواند در بروز هر دو اختلال سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه نقش ایفا کند.

به‌طور کلی سندرم تخمدان پلی کیستیک با اختلالات هورمون‌های جنسی مرتبط می‌باشد، این درحالی است که شواهد نشان می‌دهند که انواع سردردهای اولیه نیز می‌توانند با نوسان هورمونی مرتبط باشد؛ به‌طوری‌که در مطالعه آلنا و همکاران (۲۰۱۹) که بر روی ۱۶۳ نفر مرد و ۸۷ نفر زن که از سردردهای خوشه‌ای رنج می‌بردند، انجام شد، در دوره‌های مربوط به نوسان هورمون‌های جنسی مانند منارک، بعد از زایمان و یائسگی، شروع سردردهای خوشه‌ای با این نوسانات هورمونی مرتبط بود (۳۳). در مطالعه عزیز و همکاران (۲۰۰۴) که بر روی ۸۲۷ نفر از زنان با سطح بالای هورمون مردانه که تحت درمان دارویی سرکوب کننده‌ها قرار داشتند، انجام شد، سردرد یکی از شکایات مطرح شده در ۱۲٪ مبتلایان بود. لازم به ذکر است که ۸۲٪ از افراد شرکت کننده در این مطالعه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند (۳۴).

میگرن به‌عنوان یکی از انواع سردردهای اولیه نیز می‌تواند با وضعیت هورمونی زنان مرتبط باشد؛ به‌طوری‌که در شرایط مختلف مربوط به تغییر هورمونی مانند دوران قاعدگی، یائسگی، بارداری، مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی و همچنین هورمون‌درمانی، بروز میگرن گزارش شده است (۳۵). نتایج مطالعه کوبوس و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که بسته به جنسیت، نسبت متفاوتی از استروئیدهای جنسی قبل از تولد ممکن است یک عامل خطر برای میگرن در بزرگسالان باشد؛ به‌طوری‌که زنان مبتلا به میگرن احتمالاً در دوران بارداری در معرض سطوح بالاتر تستوسترون نسبت به استروژن بودند، در حالی که مردان مبتلا به میگرن احتمالاً در دوران بارداری در معرض سطوح بالاتر استروژن نسبت به تستوسترون بودند (۳۶). این درحالی است که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک نیز نسبت انگشت دوم به چهارم، بیانگر میزان تماس با هورمون‌های جنسی در دوران جنینی بوده و به‌عنوان یک ابزار تشخیصی استفاده می‌شود (۳۷)، لذا

سیب‌زمینی می‌خورند، بیشتر از زنان PCOS بود که گاهی اوقات سیب‌زمینی می‌خورند (۱۴). درحال حاضر اطلاعاتی در زمینه ارتباط سردرد و ورزش و فعالیت بدنی و سایر ابعاد سبک زندگی در این افراد وجود ندارد و ضروری است در مطالعات آینده به این مهم پرداخته شود.

اما نکته جالب توجه این است که همانطور که اصلاح سبک زندگی، یکی از رویکردهای مهم و اصلی در روند بهبودی سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد (۳۲)، امروز شواهد علمی حاکی از این است که در درمان میگرن نیز اصلاحات مربوط به سبک زندگی از جمله انتخاب رژیم غذایی سالم، نقش مهمی در بهبود عملکرد میتوکندری و متابولیسم انرژی، جبران اختلال سروتونرژیک، کاهش سطح پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP¹) و سرکوب التهاب عصبی نقش دارند. همچنین گمان می‌رود که تجویز رژیم غذایی با سطح گلیسمی پایین ممکن است در کنترل سردرد/میگرن از طریق تضعیف حالت التهابی امیدوار کننده باشد. علاوه بر این، چاقی و سردرد از جمله میگرن را می‌توان از طریق مکانیسم‌هایی مانند التهاب و عملکرد نامنظم هیپوتالاموس به یکدیگر نسبت داد. بنابراین، استفاده از استراتژی‌های غذایی برای کاهش وزن ممکن است سردرد/میگرن را نیز بهبود بخشد. یکی دیگر از مداخلات غذایی مهم که ممکن است در بهبود سردرد/میگرن مؤثر باشد، مربوط به تعادل بین دریافت اسیدهای چرب ضروری، امگا-۶ و امگا-۳ است که همچنین بر پاسخ‌های التهابی، عملکرد پلاکت‌ها و تنظیم تون عروق تأثیر می‌گذارد (۲۶).

هورمون‌ها: سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه

تاکنون محققان در طی تحقیقات انسانی و حیوانی متعدد به بررسی نقش مهم مسیرهای هورمونی در بروز انواع اختلالات مزمن پرداخته‌اند؛ به‌طوری‌که مطالعات نشان می‌دهند که اختلال در سیستم غدد درون‌ریز بدن و در نتیجه اختلال در مسیر تولید هورمون‌ها از جمله هورمون‌های جنسی، پرولاکتین و هورمون‌های

¹ Calcitonin Gene-Related Peptide

تماس داخل رحمی با هورمون‌های جنسی، به‌عنوان یک عامل خطر هم در بروز میگرن به‌عنوان یک نوع سردرد اولیه و هم به‌عنوان عامل خطری برای بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. همچنین نتایج مطالعه مروری مارتین و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که نوسان در هورمون‌های تولید شده در تخمدان، مسئول ایجاد سردردهای میگرنی در زنان مستعد است (۳۸). مطالعه وان ویلت و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که قاعدگی، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، بارداری و یائسگی، تأثیر بسیار کمتری بر حملات سردرد خوشه‌ای نسبت به میگرن دارند (۳۹). اسپیرونولاکتون، یکی از داروهای آنتی‌آندروژن که برای زنان مبتلا به این سندرم تجویز می‌شود نیز ممکن هست با عوارضی نظیر بروز سردرد، اختلال در لیبیدها و ... همراه باشد (۴۰). بنابراین سوای اختلالات مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، درمان علامتی آن با برخی داروهای هورمونی به نوبه خود می‌تواند محرکی برای بروز سردردها باشد. این درحالی است که علاوه بر عوامل ژنتیکی، هورمون‌های جنسی از جمله استروژن، آندروژن و پروژسترون، نقش اساسی در کاهش و/یا تشدید سردردهای میگرنی از طریق تغییر گردش خون مغزی و نفوذپذیری سد خونی مغزی دارند (۴۱). نتایج مطالعه گلاسر و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۲۷ نفر از بیماران مبتلا به سردردهای میگرنی انجام شد، نشان داد که سردردهای میگرنی با دوزهای ثابت و کافی از ترکیبات استروژن و آندروژن و تستوسترون به‌تنهایی در زنان یائسه با اثرات بهبودی همراه است (۴۲)، لذا به‌نظر می‌رسد وجود عوامل خطر مشترک می‌تواند محرکی برای بروز همزمان این دو اختلال باشد.

همچنان که مطالعات موجود به ارتباط بین هیپرپرولاکتینمی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اشاره کرده‌اند (۴۳، ۴۴)، ارتباط پرولاکتین و برخی انواع سردردهای اولیه نیز در برخی مطالعات ذکر شده است. هورمون پرولاکتین ممکن است در بروز میگرن نقش داشته باشند. نقش پرولاکتین در تنظیم سیستم‌های غدد درون‌ریز، ایمنی و عصبی شناخته شده است. سطوح بالاتر پرولاکتین در افراد مبتلا به میگرن در

مطالعات قبلی، با روند غالب جنسیت زنان مشاهده شده است. مطالعاتی که اخیراً انجام شده‌اند، نشان داده‌اند که بیان گیرنده پرولاکتین در پاسخ به تحریک‌پذیری عصبی و استرس با نقش غالب در زنان بستگی دارد (۴۵). این یافته‌ها پتانسیل‌هایی برای توضیح پاتوفیزیولوژی مرتبط با پرولاکتین و بروز سردرد اولیه و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. میگرن، سردرد تنشی و کم‌کاری تیروئید، اختلالات بسیار شایعی هستند. سردرد، یکی از شایع‌ترین علائم کم‌کاری تیروئید است که تقریباً در یک سوم بیماران رخ می‌دهد. تا به امروز، داده‌های مربوط به رابطه بین میگرن و سردرد تنشی و اختلال عملکرد تیروئید و به‌ویژه کم‌کاری تیروئید متناقض بوده‌اند، در حالی که مبنای پاتوفیزیولوژیکی زمینه‌ای که این ارتباط را توضیح می‌دهد، هنوز نامشخص است (۴۶). برخی محققان شیوع بالای سردردهای نوع اولیه در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدیسم را گزارش کردند (۴۷). این در حالی است که تخمدان‌های پلی‌کیستیک ظاهر شده، یکی از ویژگی‌های بالینی کم‌کاری تیروئید هستند، اگرچه کم‌کاری تیروئید باید قبل از تشخیص PCOS کنار گذاشته شود. به‌نظر می‌رسد چاقی، افزایش مقاومت به انسولین، لپتین بالا، شواهدی از اختلال خودایمنی که همگی در هر دو حالت بیماری وجود دارند، نقش پیچیده‌ای در ارتباط بین این دو اختلال دارند (۴۸).

اختلالات روان‌شناختی: سندرم تخمدان پلی-

کیستیک و سردردهای اولیه

مطالعات نشان می‌دهند که زنان مبتلا به PCOS اغلب تحت تأثیر اختلالات روانی از نوع خفیف تا متوسط، مانند اختلالات خلقی و اختلالات خوردن هستند (۴۹). نتایج مطالعه یونگ و همکاران (۲۰۱۰) در زنان چینی نشان داد که زنان مبتلا به اختلال بی‌خوابی که اختلال بی‌خوابی در آن‌ها با شاخص شدت بی‌خوابی سنجیده شده بود، حدود ۲/۲ برابر با افزایش خطر ابتلاء به سردرد مکرر، ۳/۲ برابر افزایش خطر میگرن و ۲/۳ برابر افزایش خطر سردردهای تنشی مواجهه بودند (۵۰)، به‌طور کلی ارتباط بین سردرد و

مشکلات عاطفی، استرس و سایر اختلالات روان‌شناختی به‌طور کامل تأیید نشده است (۵۱). اما همچنان مطالعات به ارتباط بین انواع سردردهای اولیه و افسردگی اشاره می‌کنند (۵۴-۵۲). به‌طور مثال سردردهای خوشه‌ای، یک اختلال عصبی-عروقی و یک اختلال سیستم عصبی مرکزی است که ساختارهایی در ساقه مغز و هیپوتالاموس را درگیر می‌کند که در افسردگی و اضطراب نیز نقش دارند (۵۵). همچنین در زمینه سردردهای تنشی نیز مطالعات گزارش کرده‌اند که فراوانی بروز افسردگی و اضطراب در افرادی که از سردردهای تنشی رنج می‌برند، شایع‌تر است (۵۶). در مورد میگرن به‌عنوان یکی دیگر از انواع سردردهای اولیه، مطالعات نشان می‌دهند که اکثریت بیماران مبتلا به میگرن را زنان تشکیل می‌دهند که اغلب با اختلال در فعالیت‌های روزمره زندگی، اوقات فراغت و کار همراه می‌باشد (۵۱). طبق مطالعات موجود، ارتباط نسبی بین سردردهای میگرنی و تغییرات هورمونی مربوط به منارک، بارداری و دوران قبل از یائسگی وجود دارد (۵۱). میگرن به‌ویژه نوع بدون اورا^۱، در زنان عمدتاً با اضطراب یا افسردگی مرتبط با استرس همراه است و زنان در دوره قبل از قاعدگی، بیشتر مستعد استرس هستند (۵۷). طبق شواهد موجود، قاعدگی به‌عنوان محرک قوی برای میگرن شناخته شده است و استرس نیز چنین نقشی دارد، اما تظاهر سردرد در هر دو مشابه است. همچنین زنان در برابر استرس و میگرن آسیب‌پذیرتر هستند و این باعث ایجاد رابطه پیچیده‌ای از قاعدگی، استرس و میگرن می‌شود (۵۷). سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز زنان در سنین باروری است که با اختلال قاعدگی همراه می‌باشد (۵۸). سردردهای اولیه -

عمدتاً سردرد تنشی و میگرن - بر بخش قابل توجهی از جمعیت تأثیر می‌گذارد. افسردگی نیز بسیار شایع است. بنابراین وجود همزمان سردرد اولیه و افسردگی در یک بیمار ممکن است به‌دلیل شیوع بالای این شرایط تصادفی باشد، اما ممکن است بین آنها رابطه علت و معلولی وجود داشته باشد یا سردرد و افسردگی زمینه

مشترکی داشته باشند (۵۹). این در حالی است که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک از وجود اختلال روان‌شناختی رنج برده (۶۰) و در پی آن ممکن است از انواع سردردهای اولیه رنج ببرند.

اختلالات متابولیک: سندرم تخمدان پلی-کیستیک و سردردهای اولیه

زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در معرض خطر مواجهه با انواع اختلالات متابولیک می‌باشند (۵۸). نتایج مطالعه متآنالیز امیری و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک در سنین باروری در معرض خطر بالای ابتلاء به فشارخون بالا هستند (۶۱). اگرچه پاتوژنز PCOS هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، اما گفته می‌شود مکانیسم‌های متعددی وجود دارد که به‌طور بالقوه مسئول ایجاد فشارخون در PCOS هستند، بنابراین، علت فشارخون بالا که در شرایط PCOS رخ می‌دهد نیز چندعاملی است؛ از جمله هیپراندرورژنی، مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک که ممکن است در آن مشارکت داشته باشند (۶۲). در مقابل تحقیقات نشان می‌دهند تعداد بروز حملات سردرد (در ماه) در افرادی که از سردردهای میگرنی رنج می‌برند، با خطر بروز عوارضی مانند دیابت، آسم، اضطراب، افسردگی و مشکلات گوارشی مرتبط می‌باشد (۶۳). لازم به ذکر است که رابطه بین میگرن و بیماری‌های عروقی مانند فشارخون بالا، اختلالات مغزی و عروقی مانند بیماری عروق کرونر قلب و سکتة مغزی به‌خوبی شناخته شده است (۶۴). همچنین نتایج مطالعه متآنالیز کاپونتو و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که بروز اضطراب، افسردگی، دیابت، فشارخون و بیماری‌های قلبی - عروقی در افرادی که از سردردهای اولیه رنج می‌برند، زیاد است (۶۵). دلیل ارتباط این شرایط مشخص نیست، اما به‌دلیل روابط دوطرفه بین بسیاری از این شرایط مزمن، یک مسیر نورواندوکرینی پیشنهاد شده است (۶۶).

حدود ۷۵-۵۰٪ افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ممکن است دچار مقاومت به انسولین شوند (۸). در واقع در زنان مبتلا به سندرم تخمدان

مشکلات عاطفی، استرس و سایر اختلالات روان‌شناختی به‌طور کامل تأیید نشده است (۵۱). اما همچنان مطالعات به ارتباط بین انواع سردردهای اولیه و افسردگی اشاره می‌کنند (۵۴-۵۲). به‌طور مثال سردردهای خوشه‌ای، یک اختلال عصبی-عروقی و یک اختلال سیستم عصبی مرکزی است که ساختارهایی در ساقه مغز و هیپوتالاموس را درگیر می‌کند که در افسردگی و اضطراب نیز نقش دارند (۵۵). همچنین در زمینه سردردهای تنشی نیز مطالعات گزارش کرده‌اند که فراوانی بروز افسردگی و اضطراب در افرادی که از سردردهای تنشی رنج می‌برند، شایع‌تر است (۵۶). در مورد میگرن به‌عنوان یکی دیگر از انواع سردردهای اولیه، مطالعات نشان می‌دهند که اکثریت بیماران مبتلا به میگرن را زنان تشکیل می‌دهند که اغلب با اختلال در فعالیت‌های روزمره زندگی، اوقات فراغت و کار همراه می‌باشد (۵۱). طبق مطالعات موجود، ارتباط نسبی بین سردردهای میگرنی و تغییرات هورمونی مربوط به منارک، بارداری و دوران قبل از یائسگی وجود دارد (۵۱). میگرن به‌ویژه نوع بدون اورا^۱، در زنان عمدتاً با اضطراب یا افسردگی مرتبط با استرس همراه است و زنان در دوره قبل از قاعدگی، بیشتر مستعد استرس هستند (۵۷). طبق شواهد موجود، قاعدگی به‌عنوان محرک قوی برای میگرن شناخته شده است و استرس نیز چنین نقشی دارد، اما تظاهر سردرد در هر دو مشابه است. همچنین زنان در برابر استرس و میگرن آسیب‌پذیرتر هستند و این باعث ایجاد رابطه پیچیده‌ای از قاعدگی، استرس و میگرن می‌شود (۵۷). سندرم تخمدان پلی کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز زنان در سنین باروری است که با اختلال قاعدگی همراه می‌باشد (۵۸). سردردهای اولیه -

¹ Migraine without aura

پلی‌کیستیک میزان حساسیت انسولین ۴۰-۳۵٪ کاهش می‌یابد. بیش از ۳۵٪ زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از اختلال تحمل گلوکز رنج می‌برند، حدود ۱۰-۷٪ نیز ممکن است معیارهای ابتلاء به دیابت نوع ۲ را داشته باشند. به‌طور معکوس زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ در مقایسه با زنان سالم حدود ۶ برابر بیشتر ممکن است مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشند (۸). از سوی دیگر، ارتباط بین میگردن و اختلالات متابولیک در بیماران با سطح گلوکز و انسولین بالا (مقاومت به انسولین) و هایپرانسولینمی، اختلال چربی خون و افزایش شاخص توده بدنی گزارش شده است (۶۷). یافته‌های برخی دیگر از مطالعات حاکی از کاهش شیوع میگردن در افراد مبتلا به دیابت که سبک زندگی خود را اصلاح کرده‌اند، می‌باشد، یا برعکس، افراد مبتلا به میگردن ممکن است مجبور به سبک زندگی محافظت کننده در برابر دیابت شوند (۶۸). برخی مطالعات به ارتباط بین میگردن و بروز دیابت اشاره کرده‌اند (۶۹). برخی دیگر از مطالعات حاکی از نقش مهم انسولین در پاتوژنز میگردن می‌باشد (۷۰). گفته می‌شود در بیماران مبتلا به میگردن، مقاومت به انسولین شایع‌تر است که این مقاومت به انسولین، زمینه‌ساز پاتوژنز چاقی، دیابت و فشارخون بالا است که از اجزای سندرم متابولیک هستند (۷۱). شباهت در بروز عوارض در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و میگردن می‌تواند بیانگر شباهت‌های احتمالی در مسیر بروز این دو باشد.

اختلال در لیپیدها، یکی از شایع‌ترین اختلالات متابولیکی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. در حدود ۷۰٪ زنان مبتلا به این سندرم، حداقل یک افزایش در حد متوسط تا زیاد در سطح لیپیدها مشاهده می‌شود (۸). مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی (بالا بودن سطح انسولین) منجر به کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و افزایش سطح تری‌گلیسیرید می‌شود (۸). در برخی افراد ممکن است سطح لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) افزایش یابد که می‌تواند ناشی از هایپراندرژیسم یا ناشی از علل ژنتیکی و یا به‌علت نوع تغذیه فرد باشد.

لازم به ذکر است این نوع تغییر می‌تواند هم در افراد لاغر و هم افراد چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده شود (۸). در همین راستا، اخیراً نتایج مطالعه متآنالیز لیامپاس و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که در افرادی که از سردردهای میگرنی رنج می‌برند، اختلالات مرتبط به لیپیدها مشاهده می‌شود (۷۲).

چاقی و التهاب: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و سردردهای اولیه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، یک وضعیت پیش‌التهابی است و شواهد نشان می‌دهد میزان برخی شاخص‌های التهابی در افراد مبتلا به این سندرم افزایش می‌یابد (۸)، همچنین شواهدی وجود دارد که ارتباط بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و التهاب مزمن درجه پایین را گزارش کرده‌اند. بر اساس داده‌های موجود، نشانگرهای التهابی یا نشانگرهای ژنی آنها در بیماران مبتلا به PCOS بیشتر است. در مجموعه‌ای از مطالعات انجام شده، ارتباط بین افزایش سطح پروتئین واکنشی (CRP)، اینترلوکین-۱۸ (IL-18)، فاکتور نکروز تومور (TNF- α)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، تعداد گلبول‌های سفید خون (WBC)، مونوسیت، پروتئین جذب کننده شیمیایی-۱ (MCP-1) و پروتئین التهابی ماکروفاژ- α ۱ (MIP-1 α) در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت. یافته‌های این مطالعه مروری، نشانگر این بودند که این حالت التهابی مزمن با چاقی و هایپرانسولینمی تشدید می‌شود (۷۴). در همین راستا، مطالعه مارتیمی و همکاران (۲۰۱۸) نیز به نقش مارکر التهابی در پاتوژنز سردرد میگرنی اشاره کرده‌اند (۷۵).

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پیامدهای بالینی قابل توجهی دارد و می‌تواند منجر به مشکلات سلامتی مرتبط با تجمع بافت چربی مانند چاقی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ شود (۷۵). چاقی به‌تنهایی خود می‌تواند با مقاومت به انسولین همراه باشد. مقاومت به انسولین نیز خود می‌تواند با چاقی شکمی همراه باشد (۸). چاقی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بیشتر مرکزی می‌باشد و

نتیجه گیری

شواهد متعدد حاکی از آن بود که سبک زندگی و فاکتورهای روان‌شناختی، از جمله فاکتورهای مهمی هستند که در بروز هر دو اختلال سندرم تخمدان پلی کیستیک و سردردهای اولیه، نقش دارند. بنابراین یکی از گام‌های مهم در کاهش بروز این دو اختلال، اصلاح سبک زندگی می‌باشد. به علاوه از دیگر مسیرهای پاتولوژیک احتمالی مشترک بین این دو اختلال می‌توان به اختلالات هورمونی (هورمون‌های جنسی، هورمون تیروئیدی، پرولاکتین)، فاکتورهای خطر مربوط به اختلالات متابولیک (مقاومت به انسولین، فشارخون بالا، اختلال لیپیدی)، چاقی و فاکتورهای التهابی اشاره کرد. شناسایی دقیق این مسیرها در مطالعات آینده می‌تواند در مدیریت بهتر این دو اختلال مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به پاس مساعدت‌های مربوطه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تضاد منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

چربی احشایی افزایش می‌یابد (۸). در واقع چاقی مرتبط با عوامل ژنتیکی و یا محیطی، یکی از تظاهرات شایع و اما نه ضروری سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد (۸). چاقی می‌تواند خطر بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک را در زنان بالا ببرد (۸). در مقابل سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌تواند فرد را مستعد افزایش وزن و چاقی کند (۸). در مطالعه زابولینه و همکاران (۲۰۲۰) زنان مبتلا به PCOS دارای اضافه وزن و چاقی بیشتر از زنان مبتلا به PCOS با وزن طبیعی سردرد تنشی را تجربه کردند (۸۱/۵٪ در مقابل ۶۱/۲٪). همچنین اضافه وزن یا چاقی نسبت شانس ابتلاء به سردرد را ۲/۸ برابر افزایش داد (۱۴). همچنین مطالعات به ارتباط بین چاقی و بروز سردردها اشاره کرده‌اند (۷۶-۷۸)؛ به طوری که مطالعات مبتنی بر جمعیت به طور مداوم ارتباط بین چاقی و سردرد و همچنین به طور خاص ارتباط بین میگرن و چاقی را شناسایی کرده‌اند (۷۹). چاقی ممکن است بزرگ‌ترین اپیدمی دوران مدرن باشد که منجر به دیابت و بیماری قلبی می‌شود، اگرچه یک عامل خطر برای میگرن نیست، اما با افزایش فراوانی و شدت میگرن همراه است. چاقی همچنین با سردرد مزمن روزانه همراه است و یک عامل خطر اصلی برای مزمن شدن میگرن اپیزودیک در بزرگسالان و کودکان است. اگرچه چاقی، عاملی در اثربخشی درمان میگرن نیست، اما عوامل عصبی محیطی و مرکزی درگیر در میگرن را افزایش می‌دهد (۸۰).

منابع

- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2020; 13(4):261.
- Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9(1):1-7.
- Naz MS, Tehrani FR, Majd HA, Ahmadi F, Ozgoli G, Fakari FR, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2019; 17(8):533.
- 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.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction* 2004; 19(1):41-7.
- Berek JS. *Berek and Novak's Gynecology*. 15nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

7. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Current opinion in pediatrics* 2020; 32(5):698.
8. Taylor HS, Pal L, Sell E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
9. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International journal of women's health* 2015; 7:745.
10. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International journal of environmental research and public health* 2018; 15(11):2589.
11. 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.
12. Rostami Dovom M, Behboudi Gandavani S, Farahmand M, Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Comparison of maternal and fetal complications in women with various phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol InfertilThe*. 2020; 23(3):58-67.
13. Forouhari S, Heidari Z, Tavana Z, Mihanpour H, Sayadi M, Shayan A, et al. Effect of some hormones related to polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(186):17-27.
14. Zabuliene L, Saukaityte BE, Hendrixon V, Urbonas M, Jatuzis D. Headache in patients with polycystic ovary syndrome. *InEndocrine Abstracts* 2020; 70.
15. Mier RW, Dhadwal S. Primary Headaches. *Dent Clin North Am* 2018; 62(4):611-628.
16. Delaruelle Z, Ivanova TA, Khan S, Negro A, Ornello R, Raffaelli B, et al. Male and female sex hormones in primary headaches. *The journal of Headache and Pain* 2018; 19(1):1-2.
17. Pourabolghasem S, Najmi S, Arami MA. Polycystic ovary syndrome and migraine headache, is there any correlation?. *European Neurology* 2009; 61(1):42-5.
18. Glintborg D, Hass Rubin K, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(5):627-38.
19. Sarahian N, Noroozadeh M, Saei Ghare Naz M, Eskandari-Roozbahani N, Mahboobifard F, Ramezani Tehrani F. Is there any association between migraine headache and polycystic ovary syndrome (PCOS)? A review article. *Molecular biology reports* 2021: 1-9.
20. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Research integrity and peer review* 2019; 4(1):1-7.
21. Couch JR, Wortsman J, Bearss C. Anovulatory state as a factor in occurrence of migraine. *InMigraine 1985* (pp. 50-55). Karger Publishers; 1985.
22. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton RB, Scher AI, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27(3):193-210.
23. Togha M, Haghdoost F, Khorsha F, Ghorbani Z. Body Mass Index and its Association with Migraine Characteristics in Female Patients. *Archives of Iranian medicine* 2019; 22(10):554-9.
24. Hashmat A, Jamil H, Inam SH, Alamgir W, Hamid S. Association between migraine and Body Mass Index in patients reporting at a military hospital, Rawalpindi. *JPMA J Pakistan Med Assoc* 2019; 69:1888-90.
25. Olesen J. International classification of headache disorders. *The Lancet Neurology* 2018; 17(5):396-7.
26. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, Lampl C, Togha M. Association of diet and headache. *The journal of Headache and Pain* 2019; 20(1):1-11.
27. 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.
28. Glintborg D, Andersen M. Management of Endocrine Disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 2017; 176(2):R53-65.
29. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M, Kurth T, Maassen Van Den Brink A, Rohmann JL. Giving researchers a headache—sex and gender differences in migraine. *Frontiers in neurology* 2020; 11:549038.
30. Ganie MA, Kalra S. Polycystic ovary syndrome—A metabolic malady, the mother of all lifestyle disorders in women—Can Indian health budget tackle it in future?. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2011; 15(4):239-41.
31. Minen MT, Weissman J, Tietjen GE. The relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions: a cross-sectional study from the national health interview survey 2013–2015. *Pain Medicine* 2019; 20(11):2263-71.
32. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive biomedicine online* 2006; 12(5):569-78.
33. Allena M, De Icco R, Sances G, Ahmad L, Putorti A, Pucci E, et al. Gender differences in the clinical presentation of cluster headache: a role for sexual hormones?. *Frontiers in Neurology* 2019: 1220.
34. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(2):453-62.
35. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. *International Journal of Women's Health* 2015; 7:773-82.

36. Kobus M, Sitek A, Antoszewski B, Rożniecki J, Pełka J, Żądzińska E. Prenatal oestrogen-testosterone balance as a risk factor of migraine in adults. *The Journal of Headache and Pain* 2021; 22(1):1-8.
37. Roy R, Kundu R, Sengupta M, Som P. Association between digit length ratio (2D: 4D) and polycystic ovarian syndrome (PCOS)—A study among eastern Indian population. *Journal of the Anatomical Society of India* 2018; 67:S14-9.
38. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: understanding mechanisms and pathogenesis—part 2. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2006; 46(3):365-86.
39. van Vliet JA, Favier I, Helmerhorst FM, Haan J, Ferrari MD. Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77(5):690-2.
40. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Hormone Research in Paediatrics* 2007; 68(5):209-17.
41. Karlı N, Baykan B, Ertaş N, Zarifoğlu M, Siva A, Saip S, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *The journal of headache and pain* 2012; 13(7):557-65.
42. Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, Martin V. Testosterone pellet implants and migraine headaches: a pilot study. *Maturitas* 2012; 71(4):385-8.
43. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 13:1179558119871921.
44. Glintborg D, Altinok M, Mumm H, Buch K, Ravn P, Andersen M. Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2014; 29(8):1773-9.
45. Gazerani P. A link between migraine and prolactin: the way forward. *Future Science OA* 2021; 7(9):FSO748.
46. Spanou I, Bougea A, Liakakis G, Rizonaki K, Anagnostou E, Duntas L, et al. Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism: A Literature Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2019; 59(8):1174-86.
47. Spanou I, Christidi F, Liakakis G, Rizonaki K, Bougea A, Anagnostou E, et al. Primary headache subtypes and thyroid dysfunction: Is there any association?. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2020; 78:695-9.
48. Singla R, Gupta Y, Khemani M, Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: An emerging relationship. *Indian journal of endocrinology and metabolism* 2015; 19(1):25.
49. Steegers-Theunissen RP, Wiegel RE, Jansen PW, Laven JS, Sinclair KD. Polycystic ovary syndrome: a brain disorder characterized by eating problems originating during puberty and adolescence. *International journal of molecular sciences* 2020; 21(21):8211.
50. Yeung WF, Chung KF, Wong CY. Relationship between insomnia and headache in community-based middle-aged Hong Kong Chinese women. *The journal of headache and pain* 2010; 11(3):187-95.
51. Diamond M. The impact of migraine on the health and well-being of women. *Journal of Women's Health* 2007; 16(9):1269-80.
52. Desouky DE, Zaid HA, Taha AA. Migraine, tension-type headache, and depression among Saudi female students in Taif University. *Journal of the Egyptian Public Health Association* 2019; 94(1):1-9.
53. Falavigna A, Teles AR, Braga GL, Conzatti LP, Ruschel LG, da Silva PG. Association between primary headaches and depression in young adults in southern Brazil. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)* 2013; 59(6):589-93.
54. Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WP, Zitman FG, et al. Cluster headache and depression. *Neurology* 2016; 87(18):1899-906.
55. Robbins MS. The psychiatric comorbidities of cluster headache. *Current pain and headache reports* 2013; 17(2):1-8.
56. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Anxiety and depression in tension-type headache: a population-based study. *PloS one* 2016; 11(10):e0165316.
57. Parashar R, Bhalla P, Rai NK, Pakhare A, Babbar R. Migraine: is it related to hormonal disturbances or stress?. *International journal of women's health* 2014; 6:921-5.
58. Ali AT. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska gynekologie* 2015; 80(4):279-89.
59. Gesztelyi G. Primary headache and depression. *Orvosi hetilap* 2004; 145(48):2419-24.
60. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian journal of psychological medicine* 2018; 40(3):239-46.
61. 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. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2020; 18(1):1-5.
62. Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension: polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2011; 40(2):433-49.
63. Buse DC, Reed ML, Fanning KM, Bostic R, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *The journal of headache and pain* 2020; 21(1):1-6.
64. Gretchen E, Tietjen MD. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia* 2007; 27(8):981-7.

65. Caponnetto V, Deodato M, Robotti M, Koutsokera M, Pozzilli V, Galati C, et al. Comorbidities of primary headache disorders: a literature review with meta-analysis. *The journal of headache and pain* 2021; 22(1):1-8.
66. Warnock JK, Clayton AH. Chronic episodic disorders in women. *Psychiatric Clinics* 2003; 26(3):725-40.
67. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006; 66(4):545-50.
68. Aamodt AH, Stovner LJ, Midthjell K, Hagen K, Zwart JA. Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT study. *European journal of neurology* 2007; 14(7):738-44.
69. Minen MT, Weissman J, Tietjen GE. The relationship between migraine or severe headache and chronic health conditions: a cross-sectional study from the national health interview survey 2013–2015. *Pain Medicine* 2019; 20(11):2263-71.
70. Hosseinpour M, Maleki F, Khoramdad M, Sullman MJ, Nejadghaderi SA, Kolahi AA, et al. A systematic literature review of observational studies of the bilateral association between diabetes and migraine. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021; 15(3):673-8.
71. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, et al. Migraine in metabolic syndrome. *The neurologist* 2009; 15(2):55-8.
72. Liampas I, Mylonas KS, Brotis A, Dervenis P, Siokas V, Mentis AF, et al. Serum lipid abnormalities in migraine: A meta-analysis of observational studies. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2021; 61(1):44-59.
73. Zafari Zangeneh F, Abdollahi A, Naghizadeh MM, Bagheri M. A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNF α . *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 17(135):9-15.
74. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of pcos. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(7):3789.
75. Martami F, Razeghi Jahromi S, Togha M, Ghorbani Z, Seifishahpar M, Saidpour A. The serum level of inflammatory markers in chronic and episodic migraine: a case-control study. *Neurological Sciences* 2018; 39(10):1741-9.
76. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. *Cephalalgia* 2008; 28(12):1270-6.
77. Verrotti A, Di Fonzo A, Penta L, Agostinelli S, Parisi P. Obesity and headache/migraine: the importance of weight reduction through lifestyle modifications. *BioMed research international* 2014; 2014.
78. Nuaman BN, Sadik AM. Migraine is Strongly Associated with Central Obesity Than with General Obesity: A Case-Control Study. *Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism* 2019; 23(1).
79. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: part I—a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2014; 54(2):219-34.
80. Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and chronic daily headache. *Current Pain and Headache Reports* 2012; 16(1):101-9.
81. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019?. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* 2019; 13:1179558119871921.
82. Chai NC, Scher AI, Moghekar A, Bond DS, Peterlin BL. Obesity and headache: part I—a systematic review of the epidemiology of obesity and headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2014; 54(2):219-34.

