

بررسی ارتباط عوارض بارداری با سندرم تخمدان پلی کیستیک

دکتر شهلا یزدانی^۱، دکتر زینت السادات بوذری^{۲*}، دکتر صدیقه اسماعیل زاده^۳،
سوری نوائی^۴

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلولی بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۶/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۵

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از بیماری های شایع سیستم اندوکرین زنان در سنین باروری می باشد. در مطالعات دیگر PCOS یک عامل خطر برای افزایش شیوع عوارض بارداری مانند پره اکلامپسی و دیابت می باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه پیامدهای بارداری در زنان باردار با یا بدون PCOS انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی در سال های ۹۱-۱۳۸۹ بر روی ۱۲۰ زن باردار با یا بدون PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) و بیمارستان آیت الله روحانی شهر بابل انجام شد. مشخصات فردی و پیامدهای مادری و نوزادی دو گروه از پرونده بیماران استخراج و در پرسشنامه ثبت شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون های کای دو و تی تست مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۱۲۰ نفر ۶۰ زن مبتلا به PCOS و ۶۰ زن بدون سندرم PCOS بودند. میانگین سن افراد در گروه PCOS، $26/4 \pm 9/42$ سال و در گروه کنترل $26/18 \pm 5/43$ سال بود که دو گروه از نظر سن یکسان بودند ($p=0/81$). از بین پیامدهای بارداری، میزان مرگ جنین در داخل رحم ($p=0/09$)، رشد کمتر از حد طبیعی جنین در داخل رحم ($p=0/59$) و وزن نوزادان متولد شده ($p=0/1$) در دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. ۱۶ نفر (۳۲٪) از زنان مبتلا به PCOS و ۷ نفر (۱۱/۷٪) از گروه کنترل، زایمان زودرس کمتر از هفته ۳۷ بارداری داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری داشت ($p=0/009$). همچنین ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) سقط در گروه PCOS و ۲ مورد (۳/۳٪) در گروه کنترل اتفاق افتاد که از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/001$).

نتیجه گیری: برخی از عوارض بارداری مثل سقط و زایمان زودرس در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر دیده می شود که نیاز به توجه بیشتر در طی مراقبت های بارداری دارند.

کلمات کلیدی: پیامد بارداری، سندرم تخمدان پلی کیستیک، نوزاد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زینت السادات بوذری؛ مرکز تحقیقات سلولی بنیادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. تلفن:

۰۹۱۱۱۱۳۱۲۲۹؛ پست الکترونیک: Z_b412003@yahoo.com

مقدمه :

سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ (PCOS)، یکی از بیماری‌های شایع سیستم اندوکرین زنان در سنین باروری می‌باشد که میزان شیوع آن در مطالعات مختلف بین ۱۰-۵٪ گزارش شده است (۴-۱). حدود ۷۰٪ زنان با گنادوتروپین نرمال از این سندرم رنج می‌برند (۲) و ۵۰٪ افراد PCOS، دارای افزایش تودهٔ بدنی یا چاق می‌باشند (۵). علائم بالینی و آزمایشگاهی PCOS شامل الیگومنوره یا آمنوره، افزایش سطح آندروژن و وجود تصاویر تخمدان پلی کیستیک در اولتراسونوگرافی می‌باشد (۳). در مورد علت و درمان زنان ناباروری که از این سندرم رنج می‌برند، اختلاف نظر وجود دارد (۷-۶). مطالعات گذشته نگر و آینده نگر، PCOS را به عنوان یک عامل خطر برای افزایش شیوع عوارض بارداری گزارش کردند (۸-۱۱). مطالعه متاآنالیز کارلسین و همکاران افزایش خطر دیابت بارداری، پره اکلامپسی، فشار خون بارداری، زایمان زودتر از موعد، مورتالیتی و افزایش خطر بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را برای نوزادان، در بیماران باردار PCOS گزارش کردند (۱۲). گزارشی وجود دارد که نشان دهندهٔ افزایش میزان سقط خود به خودی در زنان مبتلا به PCOS می‌باشد (۱۴-۱۳).

عوارض سه ماههٔ اول بارداری در زنان مبتلا به PCOS شامل سقط و ناهنجاری مادرزادی جنین می‌باشد (۱۶-۱۵). بارداری، یکی از عوامل مستعد کنندهٔ افزایش مقاومت به انسولین است که حدود ۷۰-۲۵٪ زنان مبتلا به PCOS، دچار افزایش مقاومت به انسولین و افزایش عوارض حین بارداری به خصوص دیابت بارداری می‌شوند. مقاومت به انسولین و افزایش وزن بدن با PCOS در ارتباط می‌باشد و مطالعات اخیر، نشان دهندهٔ شیوع سقط در زنان مقاوم به انسولین است (۱۸-۱۷). عوارض سه ماههٔ دوم و سوم بارداری در زنان مبتلا به PCOS شامل: اختلال تست تحمل گلوکز، دیابت بارداری، فشارخون و پره اکلامپسی می‌باشد (۲۰-۱۹).

با توجه به شیوع PCOS و نداشتن اطلاعات کافی بر روی پیامد بارداری مادران با سابقهٔ PCOS، مطالعه

حاضر با هدف بررسی نتایج بارداری در زنان PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا (س) و درمانگاه پره ناتال بیمارستان آیت الله روحانی شهر بابل انجام شد.

روش کار :

این مطالعه مورد-شاهدی بین سال‌های ۱۳۹۱-۱۳۸۹ بر روی ۶۰ زن با سابقهٔ PCOS که بر اساس معیار روتردام تشخیص داده شده بودند و در مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه الزهرا (س) تحت درمان نازایی قرار گرفته و باردار شده بودند و یا به درمانگاه پره ناتال بیمارستان روحانی مراجعه کرده بودند و ۶۰ زن بارداری که بر اساس سابقه شرح حال و معاینه بالینی علائمی از PCOS نداشتند و به درمانگاه پره ناتال بیمارستان آموزشی درمانی آیت الله روحانی بابل مراجعه کرده بودند، انجام شد. دو گروه از نظر سن مادر، شاخص توده بدنی، پاریتی، سابقه سقط و زایمان زودرس همسان بودند. تشخیص PCOS بر اساس معیار روتردام ۲۰۰۳ بود که شامل ۲ مورد از ۳ مورد : ۱- وجود سیکل قاعدگی نامنظم (الیگومنوره: کمتر از ۶ دوره قاعدگی در طی یک سال) و آمنوره (فقدان قاعدگی پس از ۶ ماه)، ۲- علائم بالینی و بیوشیمیایی هیپراندرونیسم و هیرسوتیسم ، ۳- وجود تخمدان‌های پلی کیستیک در اولتراسونوگرافی شامل ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکول در هر تخمدان با دیامتر ۹-۲ میلی متر یا بدون افزایش حجم تخمدان (بیش از ۱۰ میلی متر) و ۴- رد سایر علل نامنظمی قاعدگی و هیپراندرونیسم مانند هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای ترشح کننده آندروژن و هیپرپرولاکتینمی قطعی بود. بیماران با سابقه سقط‌های مکرر، ناهنجاری رحمی، پاریتی بالا، سن بالای ۴۰ سال و سابقه بیماری‌های مزمن مانند لوپوس و نارسایی کلیه از مطالعه خارج شدند. نمونه گیری به روش در دسترس و آسان انجام شد. حجم نمونه بر اساس میزان شیوع عوارض مانند پره اکلامپسی، زایمان زودرس و فشار خون بالا در بیماران پره اکلامپسی که تا حد ۳۰٪ گزارش شده است در مقابل گروه کنترل که این عوارض حدود ۵-۳٪ می‌باشد

^۱ Polycystic ovarian syndrome

نرمال از آزمون تی تست استفاده شد. میزان p کمتر از $0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها :

مطالعه حاضر بر روی ۶۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و ۶۰ زن سالم انجام شد که محدوده سنی افراد بین ۱۶-۳۹ سال بود. میانگین سن افراد مبتلا به PCOS $26/40 \pm 9/4$ سال و افراد گروه کنترل $26/18 \pm 5/43$ سال بود که دو گروه از این نظر تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p=0/81$).

مشخصات فردی مادران شامل: سن بارداری، شاخص توده بدنی، پاریتی، سابقه سقط و زایمان زودرس دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن بارداری در گروه مبتلا به PCOS، $38/73 \pm 1/74$ هفته و در گروه کنترل $38/73 \pm 1/74$ بود که دو گروه از این نظر تفاوت آماری معنی داری نداشتند ($p < 0/001$).

و با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و قدرت $\beta = 0/80$ ، حدود ۶۰ نفر محاسبه شد.

افراد مورد مطالعه در ابتدای دوره پره ناتال تا زمان زایمان پیگیری شدند. اطلاعات اولیه مادری مانند: سن، پاریتی، گراویدیتی، شاخص توده بدنی (ابتدای بارداری)، سابقه سقط، سطح تحصیلات، شغل، سابقه نازایی، میزان درآمد، مصرف سیگار و مواد مخدر، سن بارداری، سابقه و وجود بیماری ها (دیابت فشار خون تیروئید و روانی)، سابقه جراحی، آنمی (هموگلوبین کمتر از ۱۰)، عفونت ادراری، اولیگوهایدروآمینوس، رشد کم داخل رحمی جنین، ناهنجاری جنین، پارگی زودرس پرده، خونریزی واژینال، نحوه زایمان، علت زایمان سزارین و اطلاعات نوزادی شامل: وزن نوزاد، نیاز به احیاء نوزاد، نیاز به بستری، علت بستری و مرگ و میر نوزاد در پرسشنامه ثبت شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و جداول فراوانی و نمودارهای مربوطه مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. جهت مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و جهت تعیین ارتباط بین متغیرهای کمی در صورت داشتن توزیع

جدول ۱- میانگین مشخصات مادری در زنان باردار مبتلا به PCOS و گروه کنترل

متغیر	گروه	PCOS	کنترل	سطح معنی داری
سن مادر		$26/4 \pm 9/42$	$26/18 \pm 5/43$	$0/81^*$
سن حاملگی در زمان ختم بارداری		$32/40 \pm 10/86$	$38/73 \pm 1/74$	$< 0/001^*$
شاخص توده بدنی	کمتر از ۲۵	$5 (8/3)$	$11 (18/3)$	$0/1^{**}$
	بیشتر از ۲۵	$55 (91/6)$	$49 (81/7)$	
نولی پار		$48 (80)$	$43 (71/7)$	$0/28^{**}$
	مولتی پار	$12 (20)$	$17 (28/3)$	
سابقه زایمان زودرس		$3 (5)$	$1 (1/7)$	$0/61^*$
سابقه سقط مثبت		$19 (31/7)$	$15 (25)$	$0/41^*$

*آزمون تی، **آزمون کای اسکوئر

شده بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p = 0/001$).

مقایسه میزان پیامدهای بارداری دو گروه مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

در این مطالعه از ۶۰ زن باردار مبتلا به PCOS، ۱۰ مورد بارداری منجر به سقط شده بود ($16/7$) و در مقابل در گروه کنترل ۲ مورد ($3/3$) منجر به سقط

جدول ۲- مقایسه عوارض مادری در گروه بیماران PCOS و گروه کنترل

سطح معنی داری	کنترل	PCOS	گروه
			متغیر
*۰/۸۲	۱۱ (/۱۸/۳)	۱۰ (/۲۰)	دیابت
**۰/۵۰	۴ (/۶/۷)	۶ (/۱۲)	فشار خون بارداری
**۰/۲۴	۲ (/۳/۳)	۵ (/۱۰)	پره اکلامپسی
*۰/۰۰۹	۷ (/۱۱/۷)	۱۶ (/۳۲)	زایمان زودرس
**۰/۶۸	۴ (/۶/۷)	۲ (/۴)	اولیگوهایدر و آمنیوس
**۰/۲۴	۲ (/۳/۳)	۵ (/۱۰)	خونریزی حین بارداری
*۰/۰۸۴	۱۰ (/۱۶/۷)	۳ (/۶)	پارگی زودرس کیسه آب
**۰/۱۷	۳۶ (/۶۰)	۴۳ (/۷۱/۷)	سزارین

*آزمون کای اسکور، **تست دقیق فیشر

آمنیوتیک ($p = 0/68$)، خونریزی در حین بارداری ($p = 0/24$) و پارگی زودرس پرده ($p = 0/084$) تفاوت آماری معنی داری نداشتند. پیامدهای نوزادی در زنان باردار مبتلا به PCOS و گروه کنترل در جدول ۳ نشان داده شده است.

۱۶ نفر (۳۲٪) از زنان مبتلا به PCOS و ۷ نفر (۱۱/۷٪) از گروه کنترل، زایمان زودرس کمتر از هفته ۳۷ بارداری داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی داری داشت ($p = 0/009$)، اما دو گروه از نظر سایر پیامدهای بارداری شامل: دیابت بارداری، ($p = 0/82$) پره اکلامپسی ($p = 0/24$)، فشار خون بارداری ($p = 0/5$)، کاهش مایع

جدول ۳- مقایسه پیامد و وزن نوزادی در زنان باردار PCOS و گروه کنترل

سطح معنی داری	کنترل	PCOS	گروه
			متغیر
*۰/۵۹	۱ (/۱/۷)	۲ (/۴)	رشد کم داخل رحمی جنین
*۰/۰۹	۰ (/۰)	۳ (/۶)	مرگ جنین داخل رحم
*۰/۶۹	۴ (/۶/۷)	۲ (/۴/۴)	بستری به دلیل زردی
**۰/۱	۳۳۶۲/۸±۴۳۲/۵	۳۱۶۴/۷±۷۵۲/۷	وزن نوزادان

*تست دقیق فیشر، **آزمون تی

وراکیت و همکاران (۲۰۰۴)، زایمان زودرس در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر از گروه کنترل بود (۲۳-۲۲). ولی در مطالعه هاگوا و همکاران (۲۰۰۳) که به مقایسه نتایج بارداری در زنان مبتلا به PCOS بر اساس سن و وزن با گروه کنترل پرداخت، بین دو گروه ارتباط آماری معنی داری از نظر شیوع زایمان زودرس وجود نداشت (۹).

در این مطالعه دو گروه PCOS و کنترل از نظر میزان زایمان منجر به سقط تفاوت آماری معنی داری نداشتند. در مطالعه جاکوبوویز و همکاران افزایش سقط خود به خودی در زنان مبتلا به PCOS گزارش شد (۱۳). برخلاف مطالعات فوق، مطالعه قازری و همکاران

دو گروه مورد مطالعه از نظر پیامدهای نوزادی از جمله کاهش رشد داخل رحمی ($p = 0/59$) و مرگ داخل رحمی ($p = 0/09$) تفاوت معنی داری نداشتند.

بحث:

در مطالعه حاضر زایمان زودرس در زنان مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری معنی داری بود. در مطالعه کیرلوف و همکاران (۲۰۱۱) که بر روی زنان باردار مبتلا به PCOS انجام شد، زایمان زودرس در گروه PCOS بیشتر از گروه کنترل بود (۲۱) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه لاوازو و همکار (۲۰۱۰) و

(۲۰۱۲) نشان داد احتمالاً میزان سقط در سندروم PCOS تفاوتی با گروه کنترل ندارند (۲۴).

در مطالعه حاضر تنها ۳ مورد مرگ داخل رحمی در گروه PCOS گزارش شد که با گروه کنترل تفاوت آماری معنی داری نداشت. در مطالعه رز و همکاران (۲۰۱۱) نیز میزان مرگ داخل رحمی در دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت (۲۵) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه حاضر میزان زایمان سزارین (الکتیو و اورژانسی) در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل از نظر تعداد بیشتر بود ولی تفاوت آماری معنی داری نداشت، اما در مطالعه رز و همکاران (۲۰۱۱) خطر زایمان سزارین در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر بود و از نظر آماری معنی دار بود (۲۵).

در مطالعه حاضر زنان باردار مبتلا به PCOS و کنترل از نظر افزایش فشار خون بارداری و پره اکلایمپسی تفاوت آماری معنی داری نداشتند. در مطالعه میکولا و همکاران (۲۰۰۱) نیز هیچگونه ارتباط معنی داری بین PCOS با پره اکلایمپسی وجود نداشت (۲۶). در مطالعه هاوکوا و همکاران (۲۰۰۳) ارتباط آماری معنی داری بین افزایش فشارخون بارداری و PCOS وجود نداشت (۹).

برخلاف مطالعات فوق، در مطالعه کیرلوف و همکاران (۲۰۱۱)، رز و کین و همکاران (۲۰۱۳) فشار خون بالا و پره اکلایمپسی بین زنان باردار مبتلا به PCOS و کنترل تفاوت آماری معنی داری داشت (۲۱، ۲۵، ۲۷). در مطالعه وراکیت و همکاران (۲۰۰۴) شیوع فشار خون بارداری از نظر تعداد در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر از گروه کنترل بود (۲۳). تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با مطالعات دیگر می تواند ناشی از مسن تر بودن زنان باردار مبتلا به PCOS در مطالعات قبلی نسبت به گروه کنترل باشد، زیرا سن بالا نیز نقش مخربی در زمینه افزایش عوارض بارداری دارد.

در مطالعه حاضر دو گروه از نظر دیابت بارداری تفاوت آماری معنی داری نداشتند که با نتایج مطالعه هاوکوا و همکاران (۲۰۰۳) همخوانی داشت (۹). ولی در مطالعه وراکیت و همکاران (۲۰۰۴) و کین و همکاران (۲۰۱۳)، شیوع دیابت بارداری در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر از گروه کنترل بود (۲۳، ۲۵). همچنین در مطالعه

بومسما و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی زنان مبتلا به PCOS انجام شد، ۹۵٪ افراد مورد مطالعه به دیابت بارداری مبتلا بودند (۲۰). گزارشات دیگر نیز PCOS را یکی از عوامل مستعد کننده دیابت بارداری در زنان دانسته اند که علت آن می تواند ناشی از تعداد اندک حجم نمونه در مطالعه حاضر باشد (۲۲-۲۱، ۲۵).

در مطالعه حاضر بستری نوزادان به دلیل زردی در گروه کنترل از لحاظ تعداد بیشتر از گروه PCOS بوده اما دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشتند که با نتایج مطالعه هاوکوا و همکاران (۲۰۰۳) همخوانی داشت (۹). در مطالعه حاضر وزن نوزادان متولد شده در گروه PCOS و کنترل برابر بود و تفاوت آماری معنی داری نداشت. در مطالعه سیرپترمن و همکاران (۲۰۰۵) در دو گروه مورد مطالعه درصد نوزادان درشت یکسان گزارش شده است (۱۱) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت اما در مطالعه کیرلوف و همکاران (۲۰۱۱) و سیرپترمن و همکاران (۲۰۰۵) نوزادان کم وزن در مادران مبتلا به PCOS ۱۲/۸٪ و در گروه کنترل ۲/۸٪ بود، که دو گروه از این لحاظ تفاوت آماری معنی داری داشتند (۱۱، ۲۱) پیشنهاد می شود که مطالعه با تعداد نمونه بیشتر و در مراکز درمانی متعدد انجام شود.

نتیجه گیری :

بر اساس این مطالعه برخی از عوارض بارداری از جمله زایمان زودرس و سقط در زنان باردار مبتلا به PCOS بیشتر دیده می شود که برای جلوگیری از عوارض جدی برای مادر و نوزاد نیاز به توجه بیشتر در طی مراقبت های بارداری دارند.

تشکر و قدردانی :

بدین وسیله از تمامی همکاران درمانگاه پره ناتال بیمارستان آیت الله روحانی و درمانگاه PCOS بیمارستان فاطمه الزهراء شهر بابل که ما را در جمع آوری نمونه ها یاری کردند، همچنین از بیماران مورد مطالعه که حاضر به همکاری در انجام این طرح شدند، تشکر و قدردانی می شود.

1. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 2006 Feb;61(2):125-35.
2. Azziz R. PCOS: a diagnostic challenge. *Reprod Biomed Online* 2004 Jun;8(6):644-8.
3. 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). *Hum Reprod* 2004 Jan;19(1):41-7.
4. Ott J, Kuiz C, Nouri K, Wirth S, Vytiska-Binstorfer E, Huber JC, et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome comparing the effects of laparoscopic ovarian drilling and clomiphene citrate stimulation in women pre-treated with metformin: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010 May 13;8(1):45.
5. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.
6. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006 Jul;274(4):187-97.
7. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008 Mar;23(3):462-77.
8. Wortsman J, de Angeles S, Futterweit W, Singh KB, Kaufmann RC. Gestational diabetes and neonatal macrosomia in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1991 Sep;36(9):659-61.
9. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003 Jul;18(7):1438-41.
10. Bjercke S, Date PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(2):94-8.
11. Sir-Petermann T, Hittschfeld C, Maliqueo M, Condner E, Echiburu B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2122-6.
12. Carlsen SM, Vanky E. Metformin influence on hormone on hormone levels at birth, in PCOS mothers and their newborns. *Hum Reprod* 2010 Mar;25(3):786-90.
13. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2):524-29.
14. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal. *Hum Reprod* 2000 Mar;15(3):612-5.
15. Ibxpez L, Jaramillo AM, Ferrer A, de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperadroganism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod* 2005 Sep;20(9):2457-62.
16. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanovu L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Jan;90(1):2-5.
17. Sugiura-Ogasawara M, Sato T, Suzumori N, Kitaori T, Kumagai K, Ozaki Y. The polycystic ovary syndrome does not predict further miscarriage in Japanese couples experiencing recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2009 Jan;61(1):62-7.
18. Tian L, Shen H, Lu Q, Norman RJ, Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Apr;92(4):1430-3.
19. Holte J. Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest* 1998 Oct;21(9):589-601.
20. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008 Jan;26(1):72-84.
21. Kierulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndromes: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jun;204(6):558.e1-6.
22. Iavazzo C, Vitoratos N. Polycystic ovarian syndrome and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010 Sep;282(3):235-9.
23. Weerakiet S, Srisombut C, Rojanasakul A, Panburana P, Thakkinstian A, Herabutya Y. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004 Sep;19(3):134-40.
24. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Jun;91(6):658-78.
25. Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *BMJ* 2011 Oct 13;343:d6309.
26. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and metaanalysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013 Jun 26;11:56.

27. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod 2001 Feb;16(2):226-9.