

Original Article

In Vitro Diagnostic Criterion of Androgen Excess in Polycystic Ovary Syndrome: A Community Based Study on Iranian Reproductive Aged Women

Somayeh Hashemi¹, Fahimeh Ramezani Tehrani^{*1}, Mahnaz Bahry Khomami¹, Fereidoun Azizi²

¹Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 6 May, 2014 Accepted: 14 Jul, 2014

Abstract

Backgrounds and Objectives: Androgen excess is a diagnostic criterion for PCOS. There are different cut off points to identify androgen excess in various societies. Since the mean levels of androgens among women of various races vary widely, it has been suggested that the normal ranges or limits of androgen levels should be determined specifically among well-characterized women of each population.

Materials and Methods: Data from the study of PCOS prevalence was analyzed for purpose of the present cross sectional study. The cut off point for androgen excess was defined using K-means cluster analysis according to the level of androgens among 923 women aged 18-45. Data analysis was performed using SPSS version 15.

Results: Serum concentration levels of early follicular phase equal or greater than 8.76, 1.331 nmol/L, 345.07 and 2.9 ng/mL for FAI, TT, DHEAS and A4, respectively were used as cut off levels for androgen excess. Subgroup analysis showed that androgen excess cut off point varies in age and BMI subgroups. FAI cut off for androgen excess in women aged less than 35 years were 5.1, 4.85 and 6.3 in normal weight, over weight and obese women, respectively.

Conclusion: According to the findings of present study hormonal components to define androgen excess vary in early and late ages of reproductive period. Results showed that androgen excess is diagnosed as lower levels of FAI, DHEAS and A4 in women older than 35 in comparison with women aged less than 35. This disorder should also be determined in normal weight, overweight and obese women separately.

Keywords: Androgen excess, Poly-Cystic Ovary Syndrome, Free testosterone, Dehydroepiandrosterone sulfate, Total testosterone, Biochemical markers

***Corresponding author:**

E-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

مقاله پژوهشی

معیارهای تشخیص آزمایشگاهی ازدیاد آندروژن در سندرم تخمدان پلی کیستیک: یک مطالعه مبتنی بر جمعیت بر روی زنان ایرانی سنین باروری

سمیه هاشمی^۱، فهیمه رضانی تهرانی^{۱*}، مهناز بحری خمایی^۱، فریدون عزیزی^۲

^۱مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
^۲مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران

دریافت: ۹۳/۲/۱۶ پذیرش: ۹۳/۴/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: ازدیاد آندروژن یکی از معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد. حد آستانه هورمون‌ها برای شناسایی PCOS در جوامع مختلف متفاوت است. از آنجائیکه میانگین سطح آندروژن‌ها در میان زنان نژادهای مختلف، تفاوت عمده ای دارد، پیشنهاد می شود که سطح نرمال و محدوده آندروژن‌ها بطور اختصاصی در زنان جمعیت‌های مختلف تعیین شود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی داده‌های مطالعه تعیین شیوع PCOS آنالیز شدند. حد آستانه برای تعریف ازدیاد آندروژن با استفاده از آنالیز آماری خوشه‌بندی K_means در میان ۹۲۳ زن ۱۸-۴۵ ساله تعیین گردید. آنالیزهای آماری با استفاده از نسخه ۱۵ نرم افزار آماری SPSS انجام گردید.

یافته‌ها: غلظت سرمی اوایل فاز فولیکولر مساوی یا بالاتر از ۱/۳۳، ۸/۷۶، ۳۴۵/۰۷ و ۲/۹ به ترتیب برای TT، FAI، DHEAS و A4 نشان‌دهنده ازدیاد آندروژن بودند. آنالیز زیرگروه‌ها نشان داد که حد آستانه برای تعریف ازدیاد آندروژن در زیرگروه‌های سنی و BMI متفاوت است. شاخص FAI برای تعریف ازدیاد آندروژن در زنان پایین تر از ۳۵ سال ۱/۵، ۴/۸۵ و ۶/۳ به ترتیب برای زنان با وزن نرمال، دارای اضافه وزن و چاق بود.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه حاضر، شاخص هورمون‌ها برای تعریف ازدیاد آندروژن در زنان سنین ابتدایی و پایانی دوره باروری متفاوت است. نتایج نشان داد که ازدیاد آندروژن در زنان سنین بالاتر از ۳۵ سال در مقادیر پایین تری از FAI، DHEAS و A4 نسبت به زنان سنین پایین تر از ۳۵ سال تشخیص داده می شود. همچنین این اختلال باید در زنان با وزن نرمال، دارای اضافه وزن و چاق بطور جداگانه تعیین شود.

کلید واژه‌ها: ازدیاد آندروژن، سندرم تخمدان پلی کیستیک، تستوسترون آزاد، دهیدرواپی آندروستندیون سولفات، تستوسترون کل، نشانگرهای بیوشیمیایی

* ایمیل نویسنده رابط: ramezani@endocrine.ac.ir

مقدمه

آندروژن شامل سنجش تستوسترون کل، تستوسترون آزاد، آندروستندیون و دهیدرواپی آندروستندیون سولفات می باشد (۱). شواهد آشکاری وجود دارد مبنی بر اینکه محدوده طبیعی برای تعیین ازدیاد آندروژن در جمعیت‌های مختلف متفاوت است (۱۰). علی‌رغم اینکه ۹۰-۸۰ درصد زنان مبتلا به هیرسوتیسم، ازدیاد آندروژن شناخته شده دارند (۱۱)، با توجه به تفاوت در شدت رشد مو و در نتیجه تفاوت در آستانه تعیین هیرسوتیسم در نژادها و اقوام مختلف، سطح ازدیاد آندروژن نیز بطور آشکاری تحت تاثیر فاکتور نژاد و قومیت قرار می گیرد (۱۲). از آنجائیکه سطح آندروژن در میان زنان نژادهای مختلف تفاوت عمده‌ای دارد، به نظر می رسد که محدوده نرمال سطح آندروژن باید بطور ویژه در

منظور از ازدیاد آندروژن سطوح غیرطبیعی بالای آندروژن می باشد که توسط تخمدان‌ها یا غده آدرنال تولید می شود و در واقع در نتیجه سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS, Polycystic Ovary Syndrome) می باشد (۱). PCOS یک اختلال شایع مرتبط با آندروژن می باشد که حدود ۱۲-۷ درصد زنان سنین باروری را درگیر می کند (۲). زنان مبتلا به PCOS در معرض خطر بالای نازایی، کارسینوم آندومتر، دیابت تیپ ۲، فشارخون بالا و بیماری های قلبی عروقی می باشند (۷-۳). این سندرم در ۸۲٪ افراد با ازدیاد آندروژن تشخیص داده می شود و بارزترین معیار بالینی ازدیاد آندروژن در این زنان هیرسوتیسم، آکنه مداوم و کچلی می باشد (۹-۸). ارزیابی های آزمایشگاهی برای تشخیص ازدیاد

زنان هر جمعیتی تعیین شود (۱۰). تاکنون روشهای مختلفی برای تعیین محدوده هورمون‌ها در جمعیت‌های گوناگون استفاده شده است. اگرچه صدک ۹۵ بطور رایجی برای تعیین سطوح بالاتر از نرمال هورمون‌ها استفاده می‌شود (۱۳)، نتایج بررسی‌های پیشین شیوع بالای هیرسوتیسم و PCOS را در جمعیت ایرانی نشان می‌دهد (۱۴) که بیانگر آن است که برای اجتناب از نتایج جانبدارانه، نمی‌توان از این روش در جمعیت ایرانی استفاده کرد. با وجود اینکه استفاده از یک استاندارد بالینی برای تعیین محدوده بالاتر از حد نرمال بسیار شایع می‌باشد ولی متأسفانه هیچ معیار بالینی استاندارد قطعی برای تشخیص ازدیاد آندروژن وجود ندارد. به نظر می‌رسد که استفاده از روش‌های آنالیز خوشه‌ای برای رسیدن به این هدف مفید باشد و خوشه‌بندی K_means, K-means cluster analysis یکی از ساده‌ترین و رایجترین تکنیک‌های خوشه‌بندی است که در مطالعات پیشین مورد استفاده قرار گرفته است (۱۶-۱۵). در مطالعه حاضر، هدف تعیین سطوح آندروژن‌ها برای تعریف ازدیاد آندروژن به عنوان یک فاکتور تشخیصی مهم برای PCOS در زنان سنین باروری ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه مقطعی حاضر برگرفته از طرح مبتنی بر جمعیت تعیین شیوع PCOS در جمعیت ایرانی می‌باشد که در سال ۲۰۱۰-۲۰۰۹ در نواحی مختلف جغرافیایی ایران انجام شده است (۱۴). در این بررسی زنان واجد شرایط برای مصاحبه جامع و نیز سنجش فشارخون و ارزیابی‌های متابولیک، تن سنجی و هورمونی دعوت شدند. از میان ۱۱۲۶ زن ۴۵-۱۸ ساله دعوت شده برای شرکت در مطالعه مذکور، ۹۷ زن مراجعه نکردند و پروفایل هورمونی و متابولیک نیز برای ۲۶ نفر از زنان کامل نشد. از میان افراد مورد مطالعه، زنان باردار (۴۳ نفر) و زنان یائسه (۳۷ نفر) از مطالعه خارج شدند. در نهایت اطلاعات مربوط به ۹۲۳ زن تکمیل گردید. همه شرکت‌کنندگان در مطالعه تحت معاینات بالینی قرار گرفتند و وزن، قد، دور کمر، دور باسن و فشار خون آنها توسط پرسنل آموزش دیده اندازه‌گیری شد. قد و وزن افراد با لباس کم و سبک و بدون کفش و با استفاده از ابزار استاندارد سنجیده شد. سنجش وزن با استفاده از ترازوی مدرج شده با دقت ۰/۱ کیلوگرم انجام شد. قد و دور کمر با دقت ۰/۵ سانتی‌متر و با استفاده از یک نوار اندازه‌گیری سنجیده شدند. دور کمر حد فاصل میانی بین پایین‌ترین دنده و ستیغ ایلیاک و در پایان یک بازدم آرام سنجیده شد. نمایه توده بدنی با تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) محاسبه شد. نمونه خون افراد در ابتدای صبح بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در روز دوم یا سوم سبک قاعدگی هر فرد برای اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی گرفته شد. نمونه‌های خون در لوله‌های آزمایشی EDTA جمع‌آوری شدند و بررسی تمام نمونه‌ها در شرایط قابل قبول معیارهای کنترل کیفیت درونی انجام شد. ضریب تغییرات برون آزمونی و درون آزمونی به ترتیب کمتر از ۲/۵٪ و ۳/۲٪ بود. دهیدرواپی اندروسترون سولفات و آندروستندیون با روش

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار سن و BMI شرکت‌کنندگان به ترتیب ۳۴/۳±۷/۶ سال و ۲۶/۸±۵ بود. میانگین، میان و صدک‌های ۵، ۱۰، ۹۰ و ۹۵ برای FAI، (Total testosterone, TT)، DHEAS و Androstendion, A4) در جدول ۱ نمایش داده شده است. آنالیز خوشه‌ای k-means برای تعیین آستانه بالاتر از سطح نرمال برای FAI، TT، DHEAS و A4 مورد استفاده قرار گرفت که صدک‌های بدست آمده تقریباً نزدیک به صدک ۹۵ بودند. همه نشانگرهای فوق ارتباطی با سن را نشان دادند. سطح FAI، TT، DHEAS و A4 بطور معنی‌داری در دو گروه کمتر از ۳۵ سال و بیشتر یا مساوی ۳۵ سال متفاوت بود (جدول ۲). مقایسه بین ۳ گروه متفاوت BMI بیانگر افزایش DHEAS و A4 با افزایش شاخص توده بدنی بودند (جدول ۳). جدول ۴ حد آستانه برای تعیین ازدیاد آندروژن را براساس گروه‌های سنی و BMI نشان داده است. اگرچه حد آستانه برای FAI در زنان نرمال و چاق در دو گروه سنی متفاوت است، این میزان برای زنان دارای وزن بالا در دو گروه سنی تفاوتی را نشان نمی‌دهد. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که حد آستانه بالاتر از نرمال برای FAI در زنان نرمال، دارای اضافه وزن و چاق کمتر از ۳۵ سال به ترتیب ۵/۱، ۴/۸۵ و ۶/۳ می‌باشد در حالیکه برای زنان بالاتر از ۳۵ سال به ترتیب ۴/۴۸، ۴/۸۶ و ۴/۷۹ می‌باشد.

جدول ۱: صدک و مقادیر حد آستانه برای FAI, TT, DHEAS, A4 در زنان سنین باروری جمعیت عمومی

FAI	TT	DHEAS	A4	اندروژن ها
۳/۶	۰/۶۳	۱۶۴/۳	۱/۵۳	میانگین
۳/۰۴	۰/۵۹	۱۶۳	۱/۴	میانه
۲/۶	۰/۶	۱۰۵/۱	۰/۶۴	انحراف معیار
۰/۸۳	۰/۱۸	۳۹/۵	۰/۸	صدک ۵
۱/۰۴	۰/۲۲	۴۵/۷	۰/۹	صدک ۱۰
۶/۶	۰/۹۳	۲۴۷/۰۲	۲/۴	صدک ۹۰
۸/۸	۱/۱۹	۳۳۰/۰۸	۲/۶۳	صدک ۹۵
۸۷۶	۱/۳۳	۳۴۵/۰۷	۲/۹	حد آستانه خوشه‌ها
۹۵	۹۶/۱	۹۵/۰۴	۹۹/۱	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها

FAI= Free Androgen Index; TT= Total testosterone; DHEAS= Dehydroepiandrosterone sulfate; A4= Androstendion

جدول ۲: صدک و مقادیر حد آستانه برای FAI, TT, DHEAS, A4 در زنان سنین باروری جمعیت عمومی در دو گروه سنی

سن کمتر از ۳۵ سال				سن بیشتر یا مساوی ۳۵ سال				اندروژن ها
FAI	TT	DHEAS	A4	FAI	TT	DHEAS	A4	
۳/۸	۰/۶۸	۲۰۱/۲	۱/۷۳	۳/۳۱	۰/۵۹	۱۳۰/۶	۱/۳۳	میانگین
۳/۸۳	۰/۶۶	۱۹۳	۱/۷	۲/۶۸	۰/۵	۱۲۶	۱/۱	میانه
۲/۷	۰/۳۵	۱۱۵/۳	۰/۶۵	۲/۵۱	۰/۸۷	۸۱/۴	۰/۵۷	انحراف معیار
۰/۹	۰/۲۲	۴۶/۸	۰/۹	۰/۷	۰/۱۵	۳۶/۴	۰/۷	صدک ۵
۱/۳	۰/۲۶	۶۹	۰/۹	۰/۹۳	۰/۲۱	۴۲/۴	۰/۸	صدک ۱۰
۷/۰۲	۰/۹۸	۳۱۹/۷	۲/۶	۶/۳	۰/۸۸	۲۲۵/۵	۲/۱	صدک ۹۰
۹/۵	۱/۲۸	۴۱۶/۲	۲/۸	۸/۱	۰/۹۸	۲۴۰/۹	۲/۳	صدک ۹۵
۵/۴۷	۰/۸۱	۲۱۹	۲/۲۱	۵/۰۳	۶/۶۸	۱۹۰/۷	۲	حد آستانه خوشه‌ها
۸۰/۵	۷۳/۲	۶۷/۷	۷۵/۹	۸۱/۶	۹۹/۸	۷۶/۱	۸۶/۷	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها

FAI= Free Androgen Index; TT= Total testosterone; DHEAS= Dehydroepiandrosterone sulfate; A4= Androstendion

جدول ۳: مقادیر صدک‌های مختلف برای FAI, TT, DHEAS, A4 در جمعیت عمومی زنان سنین باروری بر اساس گروه‌بندی BMI

با وزن نرمال				دارای اضافه وزن				چاق				Variables
FAI	TT	DHEAS	A4	FAI	TT	DHEAS	A4	FAI	TT	DHEAS	A4	
۳/۵۴	۰/۶۵	۱۸۴/۲	۱/۶	۳/۵	۰/۶۵	۱۶۲/۷	۱/۴۹	۳/۷۴	۰/۵۸	۱۴۰/۱	۱/۴	میانگین
۳/۱	۰/۶۴	۱۸۱/۴	۱/۶	۲/۸	۰/۵۸	۱۶۶/۴	۱/۴	۳/۱	۰/۵۵	۱۳۳	۱/۳	میانه
۲/۵	۰/۴	۱۱۷	۰/۶	۲/۶	۰/۸	۹۸/۸	۰/۶	۲/۸	۰/۳۴	۸۹/۴	۰/۶۱	انحراف معیار
۰/۶۶	۰/۱۹	۴۰/۵	۰/۸	۰/۷۷	۰/۱۸	۴۲/۴	۰/۷۴	۰/۸۸	۰/۱۸	۳۶/۹	۰/۷	صدک ۵
۱/۰۱	۰/۲۲	۴۸/۴	۰/۹	۱/۰۶	۰/۲۲	۴۶/۳	۰/۸	۱/۰۴	۰/۲۱	۴۳	۰/۸	صدک ۱۰
۶/۵	۰/۹۴	۳۰۰/۱	۲/۵	۶/۵	۰/۹۲	۲۴۲/۹	۲/۴	۶/۹	۰/۹۱	۲۳۶/۸	۲/۲	صدک ۹۰
۸/۲	۱/۲۹	۴۱۴/۹	۲/۷	۹/۴	۱/۱	۳۰۰/۸	۲/۶	۹/۰۶	۱/۱	۲۴۹/۶	۲/۴	صدک ۹۵
۴/۹	۱/۶	۲۱۴/۸	۲/۱	۴/۷	۲	۱۹۸/۶	۱/۸۷	۷/۵	۰/۷۶	۱۹۵/۳	۱/۹	حد آستانه خوشه‌ها
۸۰	۹۸	۸۴	۷۳/۳	۷۸/۸	۹۸	۶۷	۷۲	۹۳/۲	۷۷	۷۴/۲	۸۴	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها

FAI= Free Androgen Index; TT= Total testosterone; DHEAS= Dehydroepiandrosterone sulfate; A4= Androstendion

جدول ۴: مقادیر حد آستانه برای FAI, TT, DHEAS, A4 در گروه‌های سن و BMI در جمعیت عمومی زنان سنین باروری

سن کمتر از ۳۵ سال			سن بیشتر یا مساوی ۳۵ سال			اندروژن ها
با وزن نرمال	دارای اضافه وزن	چاق	با وزن نرمال	دارای اضافه وزن	چاق	
۵/۱	۴/۸۵	۶/۳	۴/۴۸	۴/۸۶	۴/۷۹	حد آستانه خوشه‌ها
۸۰/۹	۷۶/۴	۸۱	۷۴/۳	۸۲	۷۸	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها
۰/۷۸	۱	۰/۸۷	۱/۸۴	۲/۱	۰/۷	حد آستانه خوشه‌ها
۶۵/۶	۹۱/۷	۸۲/۳	۹۸	۹۸	۷۶/۳	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها
۲۲۶/۰۲	۲۱۲/۲	۲۱۲/۸	۱۸۱/۲	۱۹۴	۱۴۸/۹	حد آستانه خوشه‌ها
۶۹/۳	۶۳/۴	۷۱/۴	۷۳/۸	۷۶/۷	۶۳/۸	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها
۲/۳۱	۱/۹۸	۲/۰۸	۱/۶۱	۲/۰۱	۱/۹	حد آستانه خوشه‌ها
۷۸	۶۴	۷۷	۶۸/۹	۸۶/۶	۸۳/۱	صدک مربوط به حد آستانه خوشه‌ها

FAI= Free Androgen Index; TT= Total testosterone; DHEAS= Dehydroepiandrosterone sulfate; A4= Androstendion

بحث

از دید آندروژن هنوز نامشخص است. تاکنون روش‌های متفاوتی برای تشخیص حد بالاتر از نرمال آندروژن بکار رفته‌اند (۱۷ و ۳)؛ از آنجاییکه ارتباط آشکاری بین شدت هیرسوتیسم به عنوان بارزترین علامت بالینی افزایش آندروژن- و سطح سرمی آندروژن وجود ندارد (۱۸)، دقت استفاده از ROC-Curve مورد بحث است.

تعیین حد آستانه برای کیت‌های آزمایشگاهی گوناگون مورد بحث است و روش‌های آماری متفاوت برای دستیابی به این هدف مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به نظر می‌رسد که ROC یک روش عملی و منطقی برای متغیرهای دارای پیامد خاص می‌باشد، با این حال بهترین روش برای شاخص‌های بدون پیامد واضح مانند

بود (۲۴). با تعیین حد آستانه برای آندروژن‌ها، دریافتیم که آنها در زنان بیشتر یا مساوی ۳۵ سال بالاتر از زنان کمتر از ۳۵ سال است که این یافته مشابه برخی مطالعات دیگر می‌باشد (۲۷-۲۵). نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تعیین حد آستانه ازدیاد آندروژن برای هر کدام از آندروژن‌ها باید در زیرگروه‌های سنی و BMI و در جمعیت عمومی تعیین شود. براساس یافته‌ها، حد آستانه FAI برای تعریف ازدیاد آندروژن در زنان با وزن نرمال در هر گروه سنی حدود ۵ می‌باشد، درحالی‌که این میزان برای زنان چاق کمتر از ۳۵ سال ۶/۳ و برای زنان چاق بیشتر یا مساوی ۳۵ سال حدود ۴/۸ می‌باشد. به طور مشابهی Barth و همکاران نشان دادند که FAI در زنان بدون PCOS ۳/۳-۰/۳ است در حالی‌که وقتی با زنان دارای BMI بالاتر از ۳۰ از مطالعه کنار گذاشته شدند، نتایج کاملاً متفاوت بود (۲۸). در مطالعه حاضر برخی محدودیت‌ها وجود داشت؛ برای تعیین عدم تخمک‌گذاری شواهد اندوکرینولوژیک تخمک‌گذاری ارزیابی نشدند. از آنجایی‌که سنجش مستقیم غلظت تستوسترون آزاد با برخی دشواری‌ها همراه بود (۲۹)، از FAI استفاده شد. اگرچه نشان داده شده است که FAI همبستگی خوبی با تستوسترون آزاد دارد (۳۱ و ۳۰). همچنین سطح هورمون‌ها برای تعریف ازدیاد آندروژن در جمعیت ایرانی گزارش گردید که در نتیجه نتایج قابل تعمیم به دیگر نژادها نمی‌باشد. نقطه قوت مطالعه حاضر نمونه‌گیری به روش مبتنی بر جمعیت می‌باشد.

نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های مطالعه حاضر، تعیین حد آستانه سطوح آندروژن‌ها برای تشخیص ازدیاد آندروژن بهتر است با طبقه‌بندی بر اساس سن و BMI در جمعیت عمومی زنان سنین باروری باشد تا مقادیر دقیق‌تری بدست آید. در زنانیکه وزن نرمال دارند، بدون در نظر گرفتن سن، می‌توان FAI بیشتر از ۵ را به عنوان ازدیاد آندروژن تشخیص داد و در زنان چاق این سطح آستانه بستگی به سن آنها دارد.

علاوه براین، استفاده از روشهای معمول مانند صدک ۹۵ برای بیماریهایی با شیوع بیش از ۵ درصد هنوز مورد سوال است. از آنجایی‌که هیرسوتیسم در بیش از ۱۵ درصد زنان مشاهده می‌شود، استفاده از حد آستانه صدک ۹۵، نمی‌تواند به درستی بیانگر حد بالاتر از نرمال آندروژن باشد. شایان ذکر است که معیار صدک ۹۵ نمی‌تواند الزاماً بیانگر حد آستانه نرمال باشد. از میان روش‌های مطرح شده به نظر می‌رسد که روش آنالیز خوشه‌بندی K-means مناسب‌ترین گزینه باشد؛ این روش شامل اختصاص دادن مجموعه‌ای از مشاهدات به یک زیرگروه (به نام خوشه) می‌باشد که مشاهدات درون یک خوشه در برخی جنبه‌ها مشابه هم هستند. این روش قادر به تقسیم‌کردن نمونه‌ها به دو گروه کاملاً مستقل نرمال و غیر نرمال می‌باشد و قابل استفاده در زمینه‌های بیولوژیکی و پزشکی است (۱۹ و ۱۳). خوشه‌بندی K-means یک روش ساده و سریع و قابل استفاده برای مجموعه داده‌های بزرگ می‌باشد. یکی از چالش‌های مهم در استفاده از این روش تعیین عدد k می‌باشد که بیانگر تعداد خوشه‌ها می‌باشد و باید قبل از آنالیز مشخص شود (۲۰). روش خوشه‌بندی K-means در گذشته نیز برای تعیین حد آستانه ازدیاد آندروژن توسط Zhao و همکاران و نیز برای تعیین حد آستانه MFG توسط De Ugarte و همکاران استفاده شده است (۱۶ و ۱۳). برای تعیین مناسب‌ترین حد آستانه، علاوه بر روش مورد استفاده، مشخصات جمعیت هدف نیز بسیار مهم و تعیین‌کننده می‌باشد؛ استفاده از یک گروه سالم و همگون و بدون هیچ عامل خطری و یا بررسی جمعیت عمومی، هنوز نامشخص است. بررسی‌های پیشین بیانگر آن بود که آنالیز جمعیت نرمال، نتایج دقیق‌تری را بدست می‌دهد (۱۶). در کنار استفاده از یک روش و یک جمعیت هدف مناسب برای تعیین حد آستانه برای تعریف ازدیاد آندروژن، توجه به عواملی که مستقیماً بر روی سطح آندروژن موثر می‌باشند ضروری به نظر می‌رسد. از آنجایی‌که سطوح آندروژن به سن (۲۲ و ۲۱) و وزن (۲۳) افراد بستگی دارد، ازدیاد آندروژن باید با در نظر گرفتن گروه‌های سنی و براساس BMI تعریف شود. در مطالعه حاضر سطح FAI، TT و A4 برای تعریف ازدیاد آندروژن در گروه چاق در مقایسه با گروه نرمال یا دارای اضافه وزن کاملاً متفاوت بود، که مشابه یافته مطالعات پیشین

References

1. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**(2): 810-819.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**(9): 3078-3082.
3. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(6): 2745-2749.
4. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; **77**(6): 1095-1105.
5. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; **8**(3): 231-241.
6. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; **24**(3): 302-312.
7. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; **361**(9371): 1810-1812.

8. Stanczyk FZ. Diagnosis of androgen excess : biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; **20**(2): 177-191.
9. Masharani U, Gjerde C, Evans JL, Youngren JF, Goldfine ID. Effects of controlled-release alpha lipoic acid in lean, nondiabetic patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol* 2010; **4**(2): 359-364.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et. al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**(11): 4237-4245.
11. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et.al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(2): 453-462.
12. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; **16**(1): 51-64.
13. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**(4): 1345-1350.
14. 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. *Reprod Bi ol Endocrinol* 2011; **9**: 39.
15. Eisen, Michael. "Cluster 3.0 Manual." <http://bonsai.ims.u-tokyo.ac.jp/~mdehoon/software/cluster/cluster3.pdf>.
16. Zhao X, He Z, Mo Y, Chen X, Chen Y, Yang D. Determining the normal cut-off levels for hyperandrogenemia in Chinese women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **154**(2): 187-191.
17. Hahn S, Kuehnel W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, et.al. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2007; **45**(2): 202-207.
18. Demir B, Pasa S, Demir S, Tumer C, Atay AE, Gul T, et.al. Hirsutism score and the severity of androgen excess associated with polycystic ovary syndrome in the southeastern region of Turkey. *J Int Med Res* 2011; **39**(4): 1529-1535.
19. Sireci SG. Using cluster analysis to solve the problem of standard setting. In: *The Annual Meeting of the American Psychological Association*. 1995.
20. <http://www.cgl.ucsf.edu/cytoscape/cluster/clusterMaker.html>.
21. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**(7): 3847-3853.
22. Guay A, Munarriz R, Jacobson J, Talakoub L, Traish A, Quirk F, et.al. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20-49 years with no complaints of sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 2004; **16**(2): 112-120.
23. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil Steril* 2006; **85**(5): 1319-1340.
24. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res* 2010; **1364**: 186-197.
25. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**(8): 2396-2402.
26. Sulcova J, Hill M, Hampl R, Starka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997; **154**(1): 57-62.
27. Ferrari E, Casarotti D, Muzzoni B, Albertelli N, Cravello L, Fioravanti M, et.al. Age-related changes of the adrenal secretory pattern: possible role in pathological brain aging. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; **37**(1-3): 294-300.
28. Barth JH, Field HP, Yasmin E, Balen AH. Defining androgen excess in polycystic ovary syndrome: measurement of testosterone and androstenedione by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and analysis by receiver operator characteristic plots. *Eur J Endocrinol* 2010; **162**: 611-615.
29. Al Kindi MK, Al Essry FS, Mula-Abed WA. Validity of serum testosterone, free androgen index, and calculated free testosterone in women with suspected androgen excess. *Oman Med J* 2012; **27**(6): 471-474.
30. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**(2): 405-413.