مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۹، مهر ۱۳۹۹، ۷۴۸-۷۲۷

نقش سیستم عصبی مرکزی و تغییرات محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) در ظهور سندرم تخمدان پلی کیستیک: یک مطالعه مروری روایی

ناهید سراحیان[۱]، مهسا نوروززاده[۲]، مصطفی چنگائی[۳]، فهیمه رمضانی تهرانی[۴]

دریافت مقاله: ۹۹/٤/٤ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۹/٤/۱۷ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۹/٦/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۹/٦/۱۷

چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome; PCOS) نوعی اختلال غدد درون‌ریز شایع و پیچیده است که تقریباً ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری با هایپراندروژنیسم، چاقی، بی نظمی قاعدگی و ناباروری همراه است. چندین فرضیه مبنی بر دلایل متابولیکی، ژنتیکی، اپی ژنتیکی و محیطی در ایجاد این بیماری وجود دارد. گرچه عامل اصلی ایجادکننده بیماری به درستی شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد اختلال در سیستم عصبی مرکزی و در نتیجه آن اختلال در تولید هورمون‌های غدد جنسی از علل اصلی بروز این سندرم می‌باشد.

ارتباط بین سیستم عصبی مرکزی و هورمون‌های استروئیدی غدد جنسی ارتباطی دو سویه است. همان‌گونه که اختلال در عملکرد این سیستم در بروز بیماری نقش دارد، تغییرات سطوح هورمون‌های استروئیدی نیز بر فعالیت و انعطاف‌پذیری اتصالات نورونی در مغز تأثیر می‌گذارند. هم‌چنین آندروژن‌ها نیز فیدبک حیاتی را به هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌فرستند و باعث تنظیم ترشح GnRH (Gonadotropin-releasing hormone)، می‌شوند.

آندروژن‌ها می‌توانند با تغییر در مدارهای مرکزی مغز، محور تولیدمثلی نوروآندوکرینی را مختل کنند. تجویز داروها در برابر فنوتیپ‌های نورونی که محرک بالقوه ترشح بیش از حد GnRH/LH شناخته می‌شوند، می‌تواند یک رویکرد جدید و انتخابی برای کاهش فرکانس هورمون لوتئین کننده (Luteinizing hormone; LH) در زنان مبتلا به PCOS باشد.

واژه‌های کلیدی: سیستم عصبی مرکزی، هایپرآندروژنیسم، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، غدد جنسی

۱- کارشناسی ارشد، مرکزتحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- کارشناسی ارشد، مرکزتحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- (نویسنده مسئول) استاد، مرکزتحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۲۲۴۳۲۵۰۰ دورنگار: ۲۲۴۱۶۲۶۴ آدرس پست الکترونیکی: ramezani@endocrine.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome; PCOS) اختلال غدد درون‌ریز بسیار شایع و یکی از دلایل اصلی ناباروری است که شیوع این سندرم ۱۸-۶ درصد در سرتاسر جهان [۱] و ۱۱/۴-۸/۳ درصد در ایران می باشد [۲]. این سندرم با اختلالاتی نظیر، تغییرات در سطوح هورمون‌های جنسی، کاهش یا عدم تخمک‌گذاری و تشکیل کیست‌های تخمدانی همراه می باشد [۲]. تشخیص PCOS طبق سه اصل روتردام صورت می‌گیرد و زنان مبتلا به این سندرم حداقل باید دو نشانه از سه نشانه تخمک‌گذاری نامنظم یا عدم تخمک‌گذاری، هایپراندروژنیسم بالینی و بیوشیمیایی و تخمدان پلی‌کیستیک را داشته باشند [۳]. PCOS دارای طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک است و معمولاً با چندین بیماری ازجمله چاقی، هایپراینسولینمی و مقاومت به انسولین همراه است، و زنان مبتلا به PCOS در معرض خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی-عروقی، اندام‌های تولید مثل و افسردگی و اختلالات اضطرابی قراردارند [۵-۴]. PCOS اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط دو دانشمند به نام‌های Stein and Leventhal مطرح گردید، با این‌که این سندرم یک اختلال غدد درون ریز شناخته شده است، اما چندین فرضیه مبنی بر دلایل متابولیکی، ژنتیکی، اپی‌ژنتیکی و محیطی در ایجاد این بیماری وجود دارد [۷-۶].

اگرچه علت اصلی این سندرم تا حد زیادی ناشناخته است و معمولاً یک بیماری تخمدان محسوب می‌شود، اما در حال حاضر مغز به علت ترشح هورمون های تأثیرگذار در ترشح هورمون‌های جنسی و کنترل میزان ترشح این هورمون‌ها یکی از دلایل اصلی در وجود و پاتولوژی PCOS است [۸]. از آن جایی که مغز در راس غدد تنظیم‌کننده عملکرد تخمدان قرار گرفته است، یکی از ویژگی‌های مهم آسیب شناختی PCOS, فیدبک هورمون‌های استروئیدی تخمدان به مدارهای مغزی است که باروری را تنظیم می‌کند [۹]. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی اساسی این سندرم ظاهراً با تعامل پیچیده بین عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان یا هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و اختلالات متابولیکی مانند چاقی، مقاومت به انسولین و هایپراینسولینمی تعیین می‌شود [۱۰]. هیپراینسولینمی به خودی‌خود یکی از دلایل احتمالی در افزایش میزان سطوح آندروژن تخمدان است که موجب تغییر در روند استروئیدوژنز غدد جنسی می‌شود به این صورت‌که هایپراینسولینمی باعث افزایش عملکرد هورمون لوتئین کننده (Luteinizing hormone; LH) می‌شود [۱۰].

از سویی دیگر تمامی هورمون‌های مهم استروئیدی غدد جنسی به طور قابل توجهی بر فعالیت و انعطاف پذیری اتصالات نورونی در مغز تأثیر می‌گذارند [۱۱]. هورمون های جنسی، استروژن و پروژسترون در زنان و تستوسترون در مردان، باعث انعطاف پذیری سیناپسی در نورون های مناطق مختلفی از مغز ازجمله هیپوکامپ، قشر و هیپوتالاموس می شوند. درمقابل، قرار گرفتن زنان در معرض آندروژن ارتباطات بین سیناپسی طبیعی بین نورون‌ها را مختل می‌کند [۱۲]. مشکلات باروری در زنان مبتلا به PCOS در اثر ترشح سطوح بالای آندروژن‌ها و LH است. زنان مبتلا به PCOS نه تنها سطح LH پایه بالاتری از زنان سالم دارند بلکه تعداد پالس‌های LH بیش‌تری نیز دارند که این‌ها در کنار هم موجب افزایش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

میزان ترشح LH می‌شوند، از سویی دیگر سطوح بالای LH نیز باعث تولید استروئیدهای جنسی (آندروژن و استروژن) توسط سلول‌های تخمدان شده و در نتیجه منجر به هیپراندروژنمی در PCOS می‌شود [۴].

از سویی‌دیگر، انسولین اعمال گنادوتروفیکی در تخمدان دارد و این امر از طریق تعامل بین مسیرهای سیگنالینگ مربوطه آنها مانند Akt و (mitogen-activated protein (MAPK kinase واسطه می‌شوند [۱۳] در یک سیکل معیوب ترشح و عملکرد بیش از حد انسولین نیز منجر به هایپرآندروژنیسم می‌شود [۱۴]. بنابراین، عملکرد انسولین نیز نقش مهمی در پاتوژنز PCOS بازی می‌کند. فرکانس بالای پالس LH، نشان دهنده فشار نورونی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (Gonadotropin-releasing hormone; GnRH) و مدارهای نورونی آوران بالادست به ترشح بیشتر LH است که یکی از نشانه‌های PCOS است [۱۵]. برخی از مدل‌های حیوانی PCOS افزایش فعالیت نورون GnRH را نشان می دهند که با افزایش درونی نوروترنسمیتر گابا و جریان‌های پس‌سیناپسی بر روی نورون‌های GnRH ارتباط دارد [۱۶]. از آن‌جایی‌که نورون‌های kisspeptin موجود در هیپوتالاموس نیز نقش مهمی در انتقال اثرات فیدبکی هورمون‌های استروئیدی غدد جنسی بر ترشح GnRH در دوران بلوغ دارند، برخی مطالعات نیز افزایش زیاد سطوح kisspeptin از هیپوتالاموس را یکی از محرک‌های قوی در میزان ترشح GnRH می‌دانند [۱۷]. هدف از انجام این مطالعه مروری، بررسی مدل‌های حیوانی و انسانی PCOS و تغییرات مختلف مغز و غدد درون ریز در محور تولید مثل در این سندرم بود.

مدل‌های حیوانی PCOS

مدل‌های حیوانی ابزار مهمی برای مطالعه نقش مغز در PCOS هستند. یکی از فرضیه‌های رایج در مورد منشأ PCOS، قرار گرفتن در معرض مقادیر بالای آندروژن در دوران جنینی و دوران رشد در زمان بارداری است [۱۹-۱۸]. این فرضیه نشان می‌دهد که زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان سالم و هم‌چنین زنان باردار، سطوح آندروژن بالاتری دارند و هم چنین مشخص گردید که در دختران متولد شده از زنان مبتلا به PCOS شیوع بالایی از PCOS وجود دارد [۱۸]. این مشاهدات منجر به پیدایش مدل‌های PNA prenatally – androgenized (قرار گرفتن در معرض آندروژن قبل از تولد) PCOS شد که در آن قرارگرفتن در معرض تستوسترون اگزوژن یا دی هیدروتستوسترون در اواخر بارداری منجر به یک فنوتیپ شبیه PCOS در فرزندان ماده در بزرگ‌سالی می شود [۲۱-۱۹].

علاوه بر تجویز قبل از تولد آندروژن‌ها به صورت اگزوژن برای تولید موش های مدل PCOS، مدل دیگری نیز وجود دارد که این مدل در اثر قرار گرفتن در معرض هورمون ضد مولر اگزوژن (Anti-Müllerian hormone; AMH) در دوران بارداری تولید می‌شود [۲۲]. به طورکلی AMH، که از تخمدان‌ها ترشح می‌شود در PCOS میزان آن افزایش یافته و در دوران بارداری نیز میزان آن افزایش پیدا می‌کند. AMH اگزوژن، نورون‌های GnRH را تحریک می‌کند و از این رو قرار گرفتن در معرض AMH بالا باعث افزایش هورمون‌های GnRH و LH می‌شود [۲۳]. موش‌های ماده بالغی که در معرض افزایش AMH در رحم قرار گرفتند (موش PAMH)

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

فنوتیپ تولید مثلی مانند موش‌های PNA را نشان می‌دهند که از نشانه‌های آن افزایش فرکانس LH، افزایش سطوح آندروژن و مختل شدن چرخه استروس (سیکل جنسی) در آن‌ها است [۲۳].

تغییرات محور HPG در ظهور PCOS

توانایی تولید مثل خانم‌ها به شدت بستگی به رشد مناسب و تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان (Hypothalamic-Pituitary-Ovarian axis; HPO) دارد [۲۴]. تغییراتی که در تخمدان‌ها روی می‌دهد، ازجمله استروئیدوژنز و فولیکولوژنز، وابسته به سیگنال‌های بالادست از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز است [۲۵]. نورون‌های هورمون آزاد کننده گنادوتروپین، توزیع پراکنده‌ای در سراسر بخش پیشین مغز دارند و در بالادست این محور قرار گرفتند و خروجی نهایی، یک شبکه بزرگ از نورون‌ها هستند که وظیفه واسطه‌ای در عملکرد تولید مثلی موفق را دارند [۲۷-۲۶].

باروری در نهایت به شبکه نورونی GnRH بستگی دارد. این شبکه بزرگ شامل نورون‌های GnRH، جمعیت کمی از نورون‌های پراکنده در نواحی منقاری مغز پیشین و آوران‌های نورونی آن‌ها و سلول‌های گلیال است که هر دو سیگنال‌های مهم هورمونی، متابولیک، شبانه‌روزی و سیگنال‌های مربوط به استرس را به محور تولید مثل منتقل می‌کنند [۲۸].

نورون‌های GnRH به‌مدت طولانی به بخش median eminence هیپوتالاموس عصب‌دهی می‌کنند و موجب ترشح هورمون GnRH به صورت مستقیم به درون سیستم پورتال هیپوفیز می شوند و به‌دنبال آن هورمون LH و هورمون تحریک کننده فولیکول (Follicle-stimulating hormone; FSH) از غده هیپوفیز ترشح می‌شود [۲۹]. برای اینکه دو رویداد اصلی تخمدان یعنی فولیکولوژنز و استروئیدوژنز صورت‌گیرد، سیگنال‌دهی GnRH در هیپوفیز قدامی الگوی خاصی از ترشح LH و FSH را ایجاد می‌کند که روی فعالیت های بافت تخمدان تأثیر می‌گذارد [۳۰]. به این صورت که افزایش میزان ترشح LH موجب تولید هورمون استروئیدی به خصوص آندروژن شده، در حالی که سطوح FSH کاهش پیدا می‌کند و منجر به رشد فولیکولار می‌شود [۸].

هورمون‌های جنسی استروئیدی تخمدان، از جمله استروژن‌ها، پروژسترون‌ها و آندروژن‌ها، به نوبه خود، فیدبک حیاتی را به هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌فرستند و در نتیجه یک حلقه فیدبک همئوستاتیک را ایجاد می‌کنند که ترشح GnRH، LH و FSH را تنظیم کند [۳۱- ۶]. افزایش آندروژن های تخمدان موجب لانه گزینی و ایجاد کیست تخمدان شده در حالی‌که افزایش آندروژن‌های محیطی موجب علائم قابل مشاهده PCOS مانند هیرسوتیسم و آکنه می‌شود [۱۸]. در مجموع می توان گفت، عدم تعادل در ترشح گنادوتروپین‌ها منجر به تولید بیش از حد آندروژن، عدم تخمک‌گذاری و پدید آمدن تخمدان‌های پلی‌کیستیک می‌شود که به آن PCOS می‌گویند [۳].

افزایش ترشح LH و PCOS

FSH و LH موجب بلوغ فولیکول‌های تخمدان و استروئیدوژنز می‌شوند [۳۲]. زنان مبتلا به PCOS افزایش سطوح LH بالایی دارند و این افزایش سطوح LH یا افزایش سطوح نسبت LH به FSH یکی از ویژگی‌های بالینی رایج در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

PCOS است که این امر می‌تواند یکی از عوامل مهم در اختلالات نورواندوکرینی شناخته شود [۳۳]. در بیماران مبتلا به PCOS میزان سطوح LH افزایش می‌یابد و این امر به دلیل افزایش دامنه و فرکانس پالس‌های LH است که به احتمال زیاد در اثر افزایش میزان GnRH که یک شاخص اصلی در عملکرد نورو اندوکرین است، صورت می‌گیرد [۳۴-۲۵]. همان‌طور که قبلاً گفته شد، تصور می‌شود که ترشح بیش از حد آندروژن در PCOS در نتیجه افزایش میزان سطوح LH صورت می‌گیرد، در همین راستا نیز مطالعات بالینی در زنان PCOS نشان داد که در این افراد میزان سطوح LH بالاتر از افراد سالم است [۳۵]. مطالعات متعددی نیز نشان‌دادند که غلظت سطوح LH در ۶۰-۴۰ درصد از بیماران PCOS به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم است [۳۷- ۳۶]. گفته می‌شود که سطوح بالای ترشح LH در زنان مبتلا به PCOS و مدل های حیوانی PCOS به عملکرد غیر طبیعی و افزایش در فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و درنتیجه سیکل معیوب فیدبک منفی در این محور بستگی دارد [۲۵].

در مطالعه ای که توسط Esparza و همکاران در سال ۲۰۲۰ صورت‌گرفت، میزان ترشح LH در حیوانات مدل PCOS و حیوانات گروه کنترل اندازه‌گیری شد و مشخص شد میزان ترشح LH به طور معنی‌داری در حیوانات مدل PCOS نسبت به گروه کنترل افزایش یافت [۳۸]. از آنجا که میزان فرکانس LH می‌تواند هم توسط میزان GnRH هیپوتالاموسی و هم توسط گنادوتروپ هیپوفیز تنظیم شود، بنابراین تغییر در سطوح LH پایه یا دامنه پالس LH ممکن است به دلیل تغییر در هر یک از این بافت‌ها باشد [۳۹]. با این‌حال، میزان ترشح LH وابسته به GnRH است، که ممکن است توسط تغییرات میزان ترشح GnRH و یا تغییرات ذاتی در نورون‌های GnRH میزان ترشح LH هم تحت تأثیر قرارگیرد [۳۹].

میزان ترشح GnRH در افراد مبتلا به PCOS

LH و FSH عملکرد غدد جنسی ازجمله استروئیدوژنز را تحریک می‌کنند باعث رشد فولیکول، سنتز استروئید گنادی و تخمک‌گذاری می‌شوند [۴۰]. فرکانس پالس GnRH/LH غیرطبیعی موجب بسیاری از اختلالات تولید مثلی، از جمله PCOS می‌شود [۴۱]. نتایج تحقیقات Chaudhari و همکاران نیز نشان‌داد افزایش پالس GnRH و LH در شرایط PCOS احتمالاً ناشی از اثر تجمعی انتقال دهنده‌های عصبی تحریکی و مهاری تغییر یافته GnRH در مرکز هیپوتالاموس-هیپوفیز است [۴۲]. در اشکال هایپراندروژنیک این عارضه، تقریباً نیمی از کل زنان مبتلا به PCOS فرکانس پایدار LH و احتمالا GnRH بالا، پالس‌های سطوح آندروژن را افزایش می‌دهند و موجب کاهش کارآیی فیدبک منفی پروژسترون و در نتیجه اختلال در چرخه‌های تولید مثلی می‌شوند [۴۳].

مطالعه مکانیسم‌های عصبی مرکزی که به تغییر فرکانس پالس GnRH/LH در بیماران مبتلا به PCOS کمک می‌کنند امکان‌پذیر نیست، بنابراین از مدل‌های حیوانی PCOS (که در دوران بارداری در معرض آندروژن قرار گرفتند)، در تحقیقات در این زمینه استفاده می‌شود. در موش‌های PNA بالغ، میزان رهاسازی نورون GnRH افزایش می‌یابد، که احتمالاً این امر تا حدودی در اثر افزایش ورودی GABAergic صورت می‌گیرد [۴۵- ۴۴]. تغییرات در نورون‌های آوران در مدار نورونی GnRH که بیان‌گر گیرنده‌های هورمون استروئیدی است

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

ممکن است منجر به فعالیت بیش از حد نورون‌های GnRH شود [۴۶ -۴]. افزایش در هر دو فرکانس و اندازه جریان GABAergic (PSCs) پس‌سیناپسی به نورون‌های GnRH در زنان PNA وجود دارد که این نشان‌دهنده تحریک GABAergic به نورون‌های GnRH است. علاوه بر افزایش سیگنال‌های تحریک‌کننده گابا به نورون‌های GnRH، کاهش فیدبک هورمون استروئیدی مهاری نیز ممکن است دلیلی بر افزایش فعالیت GnRH باشد [۴۴-۴۰].

GnRH منجر به کاهش پاسخگویی به فیدبک منفی هورمون استروئید گناد در بیماران مبتلا به PCOS می‌شود از سویی دیگر افزایش میزان ترشح LH در بیماران PCOS احتمالاً به دلیل افزایش ترشح GnRH از پایانه های نورونی ترشح‌کننده GnRH از هیپوتالاموس صورت می‌گیرد [۴۷]. هم‌چنین بسیاری از فاکتورهای دیگر نیز بر فعالیت GnRH تأثیر می‌گذارند که این فاکتورها شامل β-اندورفین و پپتیدهای اپیوییدی، آنژیوتانسین II، سروتونین، نوروپپتید-Y، نوروتنسین، سوماتوستاتین، عامل آزاد کننده کورتیکوتروپین، دوپامین، ملاتونین، نوراپی‌نفرین، اکسی توسین و ماده P می شود [۲۵].

نقش گلوتامات و گابا در ترشح GnRH / LH در PCOS

گلوتامات، یک نوروترنسمیتر تحریکی است که در کنترل فیدبک هورمون استروئیدی نورون‌های GnRH نقش دارد [۴۸] اطلاعات کمی در مورد تغییر تنظیم گلوتاماترژیک ترشح GnRH / LH در افراد مبتلا به PCOS وجود دارد. تحقیقات نشان دادند که در زنان مبتلا به PCOS، سطوح گلوتامات مایع مغزی نخاعی با زنان سالم (کنترل) تفاوت ندارد [۶]. در مقابل، یافته های اخیر نشان داده‌است که سطوح GABA در مایع مغزی نخاعی زنان PCOS افزایش می‌یابد [۴۹].

در مغز پیشین و بسیاری از مناطق دیگر مغز، GABA اصلی‌ترین انتقال دهنده عصبی مهاری است. با این حال، به دلیل غلظت بالای کلرید داخل سلولی در نورون‌های GnRH، گابا در واقع باعث تحریک این نورون‌ها می شود و مهار صورت نمی‌گیرد، که این تحریک نورون‌های GnRH از طریق گیرنده $GABA_A$ ($GABA_A$ receptor) اتفاق می‌افتد [۵۰]. شواهد سلولی از عملکرد گابا بر روی گیرنده‌های $GABA_A$ در نورون های GnRH به عنوان یک مکانیسم مهم فیدبک منفی پروژسترون بر نورون‌های GnRH شناخته می‌شود [۵۱]. بنابراین، تغییر در تنظیم GABAergic نورون‌های GnRH ممکن است باعث ایجاد اختلال در فیدبک هورمون‌های استروئیدی و افزایش عملکرد GnRH / LH در PCOS شود [۵۱]. افزایش ورودی تحریکی GABAergic ممکن است منجر به افزایش رها سازی نورون GnRH و در نتیجه آزاد شدن LH از غده هیپوفیز شود که این امر باعث افزایش هیپرآندروژنیسم و مختل شدن چرخه استروس در PCOS می‌شود [۳۳].

داروهایی که باعث افزایش تون GABAergic در مغز می‌شوند از قبیل داروهای ضد صرع که آگونیست گابا هستند، با افزایش خطر ابتلاء به ویژگی‌های شبیه PCOS ازجمله هایپراندروژنیسم، اختلال در عملکرد قاعدگی و تخمدان‌های پلی کیستیک همراه هستند [۶]. افزایش ورودی‌های GABA به طور خاص از سلول‌های موجود در هسته قوسی هیپوتالاموس (ARC- arcuate nucleus) سرچشمه می‌گیرد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[۴۴]. این یافته‌ها به نقش احتمالی نورون‌های گابا در افزایش فعالیت نورون‌های GnRH در PCOS، حداقل در مدل‌های PNA و PAMH اشاره می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که گابا در واقع بازدارنده محور تولید مثل است و PCOS سیگنال دهی مهاری GABA را کاهش می‌دهد. یعنی GABA می تواند بر روی جمعیت‌های مختلف نورونی در مغز عمل کرده و در برخی تحریک‌کننده (نورون‌های GnRH) و در برخی دیگر مهار کننده باشد [۴]. مطالعات نشان داده‌اند که در زنان مبتلا به PCOS تون گابا افزایش پیدا می‌کند و میزان گلوتامات در مایع مغزی نخاعی نیز در این افراد افزایش می‌یابد [۴۹]. با این حال، هنوز شواهد بالینی برای افزایش عملکرد GABA که به طور مستقیم موجب افزایش فرکانس LH در این بیماران می‌شود محدود است.

از سویی‌دیگر، کاهش سطوح GABA می‌تواند به افزایش فعالیت سلول‌های عصبی آوران مانند نورون‌های کیسپپتین که تحریک کننده نورون‌های GnRH هستند، منجر شود [۴]. با این حال این فقط یک فرضیه است و برای آزمایش این فرضیه نیاز به تحقیقات بیشتری است.

افزایش فعالیت گابا به واسطه نورون های کیسپپتین

کیسپپتین (Kisspeptin) نوروپپتید هیپوتالاموسی است که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بلوغ شناخته شده و یک تنظیم‌کننده قوی فعالیت نورون‌های GnRH است و برای شروع بلوغ و باروری بسیار مهم است [۵۲]. شواهد نشان می دهد که نورون‌های کپسپتین نقش مهمی در انتقال اثرات فیدبکی هورمون‌های استروئیدی غدد جنسی بر ترشح GnRH در دوران بلوغ و سیکل استروس دارند [۵۳].کیسپپتین می تواند از طریق افزایش ترشح LH در عملکرد تخمدان نقش داشته باشد، یعنی با افزایش LH باعث افزایش ترشح آندروژن از سلول‌های theca در فولیکول‌های تخمدان می‌شود. این افزایش در ترشح آندروژن مانع از رشد فولیکول می‌شود و احتمال تخمک‌گذاری را کاهش می‌دهد و در نتیجه، مهار کلینیکی GnRH را از طریق پروژسترون کاهش می‌دهد [۵۴]. با این وجود، نمی‌توان با قطعیت گفت که هایپرآندروژنیسم به طور قطع به دلیل افزایش میزان کپسپتین است [۵۵].

کیسپپتین توسط ژن Kiss1 کدگذاری شده و یک پروتئین ۵۴ اسید آمینه است که از طریق گیرنده غشایی Kiss1r عمل می‌کند [۵۶]. دو گروه مجزا از نورون‌های کپسپتین /Anteroventral periventricular nucleus) AVPV / PeN Preoptic periventricular nucleus) و ARC در ناحیه پره اپتیک مغز در جوندگان و هسته اینفوندیبولار هیپوتالاموسی در انسان وجود دارد [۵۸-۵۷]. ARC kisspeptin، که معمولاً به‌عنوان نورون‌های /kisspeptin neurokinin B/dynorphin KNDy شناخته می‌شود، اخیراً به‌عنوان تولید کننده پالس GnRH طولانی مدت، شناخته شده‌است، در حالی‌که گروه کپسپتین AVPV / PeN تا حد زیادی مسئول GnRH/LH است [۳۹].

در زنان PCOS، ارتباط مثبتی بین سطوح کپسپتین با سطوح بالای LH در گردش خون وجود دارد، اگرچه منبع این کپسپتین در گردش (مغز، کبد، لوزالمعده، چربی، گناد و غیره) به درستی مشخص نیست [۵۹]. Panidis و همکاران نشان‌دادند که از بین دوازده مطالعه که بر روی زنان PCOS انجام گرفت هشت مطالعه سطح کپسپتین بالاتری را در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

مقایسه با گروه کنترل گزارش داشتند [۶۰]. البته این‌که چرا همه گروه‌های PCOS نمی‌توانند سطح کپسپتین بالاتری نشان دهند، هنوز مشخص نیست. کیسپتین در بافت مغز و چندین بافت محیطی بیان شده است، اما مطالعات نشان داده اند که سیگنال‌دهی کیسپتین نورونی به طور خاص به نورون-های GnRH می‌رود که به وسیله آن کیسپتین محور تولید مثل را تحریک می‌کند [۶۱].

درون مغز، کیسپتین در درجه اول در هسته قوسی هیپوتالاموس و هسته پری ونتریکولار شکمی-قدامی و هسته پری ونتریکولار، مناطقی که در تنظیم ترشح GnRH نقش دارند، بیان می‌شود. درجه‌های پایین تر بیان کیسپتین در آمیگدال میانی، هسته خوابیده solitary tract (BNST) و سپتوم جانبی رخ می‌دهد، اما نقش این نورون‌های کیسپتین خارج از هیپوتالاموس هنوز ناشناخته است [۶۳-۶۲].

یافته‌های اخیر نشان داده است که نورون‌های کپسپتین در ARC دو نوروپپتید، دینورفین A (Dyn) و نوروکینین B (NKB) را بیان می‌کنند [۶۴]. مطالعات متعددی نشان داده‌است که ترشح کپسپتین به ترتیب توسط NKB و Dyn تحریک و مهار می‌شود و به دلیل ارتباط عملکردی آن‌ها، به این‌ها نورون‌های Kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin (KNDy) می‌گویند [۶۵]. با توجه به نقش حیاتی که نوروپپتیدهای KNDy در تنظیم نورون‌های GnRH و باروری متعاقب آن بازی می‌کنند، این امکان وجود دارد که فعالیت گیرنده‌های آندروژنی در این نورون‌ها منجر به فعالیت بیش از حد نورون GnRH در PCOS می‌شود [۶۶]. در همین راستا مطالعات نشان‌دادند که کیسپتین محرک قوی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در هر دو مدل حیوانی و انسان است و مستقیماً بر نورون‌های GnRH اثر می‌گذارد و موجب تحریک ترشح LH و FSH از سلول‌های گنادوتروپ هیپوفیز قدامی می‌شود [۶۷]. بر اساس داده‌های PCOS در مدل‌های حیوانات و بیماران، تغییر در سیگنال‌دهی کیسپتین ممکن است در تولید فنوتیپ PCOS نقش داشته باشد [۶۸]. در متاآنالیزی که توسط de Assis Rodrigues و همکاران در سال ۲۰۱۹ صورت گرفت مشخص شد سطح کیسپتین در گروه کنترل نسبت به گروهی که PCOS داشتند، پایین‌تر بود (تفاوت استاندارد میانگین: فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۳۵-۰/۱۷: ۰/۷۶)، به جز تنها یک مطالعه که سطح کیسپتین در گروه کنترل بالاتر بود [۶۹].

کیسپتین به‌عنوان تنظیم کننده اصلی در مهار ترشح و یا تحریک ترشح استروژن نیز شناخته شده است. استروژن رهایی کیسپتین و نوروکینین B از نورون‌های KNDy را سرکوب می‌کند و باعث تحریک سیگنال‌دهی کیسپتین می شود [۷۰]. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت کیسپتین می‌تواند نقش واسطه‌گری در انتقال اثرات استروژن در نورون‌های GnRH داشته باشد.

نقش سیگنال‌دهی آندروژن در مغز در افراد PCOS

میزان حداقل سیگنال‌دهی آندروژن و استروژن در مغز زنان در دوران جنینی و در زمان رشد در رحم، موجب ویژگی‌های زنانه می‌شود [۷۱]. سیگنال‌دهی آندروژن در مغز که از طریق گیرنده آندروژن رخ می‌دهد احتمالاً در PCOS نقش اساسی و فعال‌سازی ایفاء می‌کند و منجر به پیشرفت و ظهور PCOS و بیماری‌های مرتبط با آن می‌شود [۸]. قرار گرفتن در معرض

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

آندروژن اضافی در دوران بارداری می‌تواند موجب تغییراتی در مغز شود که به واسطه این تغییرات افراد در بزرگ‌سالی دچار PCOS شوند [۷۲]. علاوه بر این، هایپراندروژنیسم که با شروع PCOS در اکثر زنان مبتلا به PCOS رخ می‌دهد، می‌تواند با اثر بر مدارهای مغزی بر جنبه‌های عصبی و غدد درون ریز این سندرم اثر گذاشته و همچنین منجر به اختلالات شناختی مرتبط شود [۸].

میزان بالای آندروژن در گردش خون به طور معمول در افراد مبتلا به PCOS شایع است [۷۳]. بحث این است که آیا میزان آندروژن‌های بالا در زنان PCOS صرفاً پاسخ غدد درون ریز به ترشح بیش از حد GnRH و LH است که تخمدان را تحت تأثیر قرار می‌دهد، یا این‌که افزایش آندروژن‌ها خود در طول رشد و یا بزرگ‌سالی در مغز (یا هیپوفیز) عمل می‌کنند تا ترشح GnRH و LH را حفظ کنند؟

به طور معمول، زنان در طی مراحل اولیه رشد در معرض سطوح کمی از آندروژن قرار دارند. قرار گرفتن در معرض مقادیر بالایی از آندروژن‌ها در طول رشد باعث ایجاد تغییراتی در مغز می‌شود که به پیشرفت ویژگی‌های PCOS در آغاز بلوغ کمک می‌کند [۷۲]. افزایش درون‌زا در سطوح آندروژن در شروع بلوغ به احتمال زیاد موجب ایجاد اختلال در عملکرد تولید مثل می‌شود [۸].

اکثریت قریب به اتفاق تمایز جنسی مغز توسط آنزیم آروماتاز صورت می‌گیرد که این آنزیم باعث تبدیل آندروژن به استروژن می‌شود. در شرایط عادی، جنین ماده در معرض سطوح آندروژن بسیار کم قرار دارد که این امر نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض مقادیر بالای آندروژن می‌تواند منجر به تغییرات مغزی شود که عواقب پاتولوژیک ایجاد می‌کند [۷۴]. از عواقب پاتولوژیک سطوح بالای آندروژن‌ها می‌توان به سرطان‌ها ازجمله سرطان پستان، هیرسوتیسم، آکنه، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال را می‌توان نام برد [۷۵].

هنگامی که میزان تستوسترون مادر در زنان مبتلا به PCOS و هم‌چنین میزان تستوسترون در ورید ناف فرزندان دختر مادران مبتلا به PCOS سنجیده شد، مشخص‌گردید که میزان تستوسترون آن‌ها مشابه با سطوح تستوسترون در مردان است [۷۶]. این امر این فرضیه را پشتیبانی می‌کند که اتیولوژی PCOS ممکن است در رحم به‌وجود آید، و این نشان می‌دهد که هایپراندروژنیسم در بیماران باردار PCOS می‌تواند مسئول انتقال این سندرم به فرزندان دختر آن‌ها باشد. سطوح تستوسترون افزایش یافته مادر منجر به پیشرفت PCOS در فرزندان دختر می‌شود، با این وجود مسیر قرار گرفتن جنین در معرض آندروژن در انسان هنوز روشن نیست، زیرا احتمالاً آنزیم‌های آروماتاز جفت از جنین در برابر تستوسترون مادر محافظت می‌کنند [۷۷]. باید در نظر داشت در افراد مبتلا به PCOS بیان آروماتاز کاهش می‌یابد، بنابراین تبدیل آندروژن به استروژن نیز صورت نمی گیرد که این امر منجر به افزایش آندروژن و در نهایت موجب PCOS می‌گردد [۷۸].

مطالعات نشان می‌دهند که اعمال آندروژن در مغز ممکن است در تظاهر PCOS نقش داشته باشد و تغییرات ناشی از آندروژن در شبکه عصبی GnRH احتمالاً در پاتوژنز بسیاری از موارد PCOS مهم است و می‌تواند منجر به اختلالات شناختی مرتبط با PCOS نیز شود [۸۰-۷۹].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

اثر آندروژن‌ها بر اختلالات روان در افراد مبتلا به PCOS

تمام هورمون‌های مهم استروئیدی غدد جنسی به طور قابل توجهی بر فعالیت و انعطاف‌پذیری اتصالات عصبی در مغز تأثیر می‌گذارند. استروژن و پروژسترون غالباً در زنان و تستوسترون در مردان باعث انعطاف‌پذیری سیناپسی در جمعیت‌های نورونی متعدد در مناطق مختلف مغزی ازجمله هیپوکامپ، قشر و هیپوتالاموس می‌شود [۸۱، ۱۲]. در نورون‌های هیپوکامپ، تراکم خارهای دندریتی در طول فاز پرواستروس سیکل جنسی به دلیل بالا رفتن سطح استروژن افزایش حداکثری پیدا می‌کند، در حالی‌که پروژسترون تراکم خارهای دندریتی را در طول چرخه استروس کاهش می‌دهد. به طور مشابه، درمان با استروژن تراکم خارهای دندریتی را در یک زیربخش هیپوتالاموس شکمی میانی در موش صحرایی ماده افزایش می‌دهد [۸۲]. درمقابل، قرار گرفتن در معرض آندروژن در زنان ارتباط بین سیناپسی طبیعی بین نورون‌ها را مختل می‌کند [۸۳].

در شبکه بالادست حساس به هورمون استروئیدی، نورون های GnRH، فعال‌شدن گیرنده آندروژن در زنان ممکن است با تنظیم رونویسی گیرنده‌های هورمون استروئید گنادی، که برای فیدبک هورمون استروئیدی حیاتی هستند، تداخل داشته باشد. تغییر در بیان گیرنده‌های هورمون استروئیدی در شبکه عصبی آوران GnRH به طور مستقیم منجر به افزایش GnRH/LH و فنوتیپ PCOS می‌شود [۸۴]. این تغییرات هم چنین می‌تواند با افزایش بیش از حد آندروژن در دوران جنینی تکرار شود [۷۶].

تداخل آندروژن با مدارهای اکسترا هیپوتالاموسی با اختلالات روان‌پزشکی از جمله افسردگی، اختلال دو قطبی و اضطراب همراه است که همه این اختلالات در زنان مبتلا به PCOS گزارش شده است. تعدادی از مطالعات نشان‌داده‌اند که شیوع اضطراب و افسردگی در بیماران مبتلا به PCOS بیشتر از گروه کنترل هم‌سنشان است و زنان مبتلا به PCOS برای طیف وسیعی از اختلالات روان‌پزشکی ریسک قابل توجهی دارند [۸۵- ۷۹]. در مطالعه‌ای که بین افراد مبتلا به PCOS و دارای اضافه وزن و زنان مبتلا به PCOS با وزن نرمال صورت‌گرفت، مشخص‌گردید این افراد میزان افسردگی بالاتری نسبت به زنان مبتلا به PCOS با وزن نرمال داشتند [۸۰].

بسیاری از بیماری‌های مشترک PCOS، از جمله چاقی، هیرسوتیسم، آلوپسی و آکنه، می‌توانند تأثیر عمده‌ای روی ظاهر بدن داشته باشند و به احتمال زیاد در استرس روانی نقش‌دارند [۸۶]. از آن‌جایی‌که افزایش آندروژن از مشخصه افراد مبتلا به PCOS است و آندروژن‌ها موجب چاق احشایی می‌شوند، معمولاً افراد مبتلا به این سندرم دارای اضافه وزن هستند [۸۷]. هیرسوتیسم یکی از علائم افزایش میزان آندروژن است که در PCOS و انواع دیگر اختلالات هایپرآندروژنیک برجسته‌تر است [۸۸]. یکی دیگر از علائم هایپرآندروژنیک آکنه است، هنگامی که آکنه در اواسط دهه ۲۰ یا ۳۰ سالگی تشدید شود، ممکن است یکی از علائم بالینی هیپرآندروژنیسم محسوب شود [۸۸]. این علائم در رضایت از تصویر بدن، عزت نفس و کیفیت زندگی در چنین بیمارانی تأثیر منفی می‌گذارد [۸۹]. در PCOS، هیرسوتیسم به تدریج

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

افزایش می‌یابد و با افزایش وزن بر شدت آن افزوده می‌شود [۹۰].

با این‌وجود، احتمالاً مکانیسم‌های فیزیولوژیکی اساسی وجود دارد که زنان مبتلا به PCOS را به عواقب روانپزشکی مانند افسردگی و اضطراب مستعد می‌کند. به‌گونه‌ای که باید توجه داشت PCOS هم می‌تواند به‌واسطه اختلالات هورمونی بر روان تأثیرگذار باشد و هم به‌صورت غیر مستقیم به‌واسطه عوارض ثانویه این بیماری از قبیل چاقی، آکنه، هیرسوتیسم و اختلال هویت زنانگی بر روان این افراد اثرگذار باشد و باعث به‌وجود آمدن اختلالات روحی و روانی مانند افسردگی و اضطراب در این افراد شود [۹۱]. بنابراین علائم PCOS ممکن‌است جنبه‌های فیزیولوژیکی نوجوانان مبتلا به PCOS و پس از آن جنبه‌های مختلف کیفیت زندگی آن‌ها را تحت تأثیر قراردهد [۹۲]. در مطالعه‌ای که توسط Nasari و همکاران بر روی افراد مبتلا به PCOS صورت‌گرفت مشخص گردید که مهم‌ترین دغدغه زنان مجرد مبتلا به PCOS، اثرات منفی این سندرم بر زیبایی ظاهری است که توسط چاقی و افزایش موهای زائد، ریزش موی سر و آکنه ایجاد می‌شود که منجر به احساس شرمندگی و کاهش اعتماد به نفس در این افراد می‌شود [۹۳].

از سویی‌دیگر، افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (یا "محور استرس")، که با افزایش تولید آن[۸۷]دروژن آدرنال و افزایش گردش کورتیزول مشخص می‌شود، در برخی از زنان مبتلا به PCOS علاوه بر ایجاد هایپرآندروژنیسم ممکن‌است موجب افزایش اضطراب نیز در این افراد شود [۹۴]. با توجه به اینکه کورتیزول فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را در مغز تنظیم می‌کند، افزایش گردش کورتیزول ممکن‌است منجر به کاهش فیدبک منفی کورتیزول و افزایش حساسیت مدارهای مرکزی شود [۹۵].

نتیجه گیری

با وجود شیوع بالای PCOS هنوز درمانی برای آن وجود ندارد. به دلیل چالش‌های قانونی و مسائل اخلاقی، پیشرفت کمی در شناسایی علل اصلی PCOS، به ویژه در سطح مغز و هیپوفیز صورت‌گرفته‌است. با این وجود سهم مدل‌های حیوانی در پرداختن به فرضیه‌های مربوط به اعصاب و غدد درون‌ریز در PCOS بسیار مفید بوده است. تحقیقات نشان می‌دهند که آندروژن‌ها باعث تغییر در مدارهای مرکزی مغز می‌شوند و محور تولید مثلی نوروآندوکرین را مختل می‌کنند. هدف قرار دادن داروها در برابر فنوتیپ‌های نورونی که در آزمایشگاه به عنوان محرک بالقوه ترشح بیش از حد GnRH/LH شناخته می‌شوند می‌توانند یک رویکرد جدید و انتخابی برای کاهش فرکانس پالس LH در زنان مبتلا به PCOS ارائه‌دهد.

اگرچه در حال‌حاضر داده‌های زیادی در بیماران PCOS با این رویکرد در دسترس نیست اما شاید بتوان گفت با شناخت و درک سیستم عصبی مرکزی و مکانیسم های مسیر تولید GnRH، LH و هورمون‌های ترشح شده در این مسیر منجر به شناخت و درک بیشتر این سندرم و دست یافتن به راه‌کارهای مناسب برای درمان آن شد.

تشکر و قدردانی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشگی شهید بهشتی به دلیل حمایت های مالی این پژوهشکده ابراز می‌دارند.

References

[1] Jobira B, Frank DN, Pyle L, Silveira LJ, Kelsey MM, Garcia-Reyes Y, et al. Obese Adolescents With PCOS Have Altered Biodiversity and Relative Abundance in Gastrointestinal Microbiota. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2020; 105(6): e2134–e2144.

[2] Naz MSG, 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. *Int J Reprod Biomed.* 2019; 17(8): 533-542.

[3] Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the un]derstanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* 2019; 8.

[4] Coutinho EA, Kauffman AS. The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Medical Sciences (Basel, Switzerland)* 2019; 7(8): 84.

[5] Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106(1): 6-15.

[6] Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 2019; 160(10): 2230-42.

[7] Ramezani Tehrani F, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Hashemi S, Azizi F. The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary syndrome-like phenotype in adulthood in female rats. *Int J Endocrinol Metab* 2014; 12(2): e16502.

[8] Moore AM, Campbell RE. Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Front Neuroendocrinol* 2017; 46: 1-14.

[9] Pastor CL, Griffin-Korf ML, Aloi JA, Evans WS, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(2): 582-90.

[10] Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo P, et al. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 10(4): 611-8.

[11] Spritzer MD, Roy EA. Testosterone and Adult Neurogenesis. *Biomolecules* 2020; 10(2).

[12] Segal M, Murphy D. Estradiol induces formation of dendritic spines in hippocampal neurons: functional correlates. *Horm Behav* 2001; 40(2): 156-9.

[13] Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *The Biochemical Journal* 2016; 473(11): 1483-501.

[14] Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome .*Steroids* 2012; 77(4): 332-7.

[15] Patel R, Shah G. Insulin Sensitizers Modulate GnRH Receptor Expression in PCOS Rats. *Arch Med Res* 2018; 49(3): 154-63.

[16] Han S-K, Abraham IM, Herbison AE. Effect of GABA on GnRH Neurons Switches from Depolarization to Hyperpolarization at Puberty in the Female Mouse. *Endocrinology* 2002; 143(4): 1459-66.

[17] Caldwell ASL, Edwards MC, Desai R, Jimenez M, Gilchrist RB, Handelsman DJ, et al. Neuroendocrine androgen action is a key extraovarian mediator in the development of polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(16): E3334-e43.

[18] Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11(4): 357-74.

[19] Noroozzadeh M, Raoufy MR, Bidhendi Yarandi R, Faraji Shahrivar F, Ramezani Tehrani F. The effects of prenatal androgen exposure on cardiac function and tolerance to ischemia/reperfusion injury in male and female rats during adulthood. *Life Sci* 2019; 229: 251-60.

[20] Roland AV, Nunemaker CS, Keller SR, Moenter SM. Prenatal androgen exposure programs metabolic dysfunction in female mice. *J Endocrinol* 2010; 207(2): 213-23.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[21] Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Azizi F. Introducing a rat model of prenatal androgen-induced polycystic ovary syndrome in adulthood. *Experimental Physiology* 2014; 99(5): 792-801.

[22] Cimino I, Casoni F, Liu X, Messina A, Parkash J, Jamin SP, et al. Novel role for anti-Mullerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 2016; 7: 10055.

[23] Tata B, Mimouni NEH, Barbotin AL, Malone SA, Loyens A, Pigny P, et al. Elevated prenatal anti-Mullerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med* 2018; 24(6): 834-46.

[24] Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. *Fertil Steril* 2013; 100(1): 12-22.

[25] Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best practice & research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2016; 37: 80-97.

[26] Merchenthaler I, Setalo G, Csontos C, Petrusz P, Flerko B, Negro-Vilar A. Combined retrograde tracing and immunocytochemical identification of luteinizing hormone-releasing hormone- and somatostatin-containing neurons projecting to the median eminence of the rat. *Endocrinology* 1989; 125(6): 2812-21.

[27] Silverman AJ, Jhamandas J, Renaud LP. Localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons that project to the median eminence. *J Neurosci* 1987; 7(8): 2312-9.

[28] Hrabovszky E, Liposits Z. Afferent neuronal control of type-I gonadotropin releasing hormone neurons in the human. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 130.

[29] Kaiser UB, Jakubowiak A, Steinberger A, Chin WW. Differential effects of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency on gonadotropin subunit and GnRH receptor messenger ribonucleic acid levels in vitro. *Endocrinology* 1997; 138(3): 1224-31.

[30] Singh P, Krishna A. Effects of GnRH agonist treatment on steroidogenesis and folliculogenesis in the ovary of cyclic mice. *J Ovarian Res* 2010; 3: 26.

[31] Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(12): 4179-83.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[32] Berg T, Silveira MA, Moenter SM. Prepubertal Development of GABAergic Transmission to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons and Postsynaptic Response Are Altered by Prenatal Androgenization. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2018; 38(9): 2283-93.

[33] Moore AM, Campbell RE. The neuroendocrine genesis of polycystic ovary syndrome: A role for arcuate nucleus GABA neurons. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 160: 106-17.

[34] Knobil E, Plant TM, Wildt L, Belchetz PE, Marshall G. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science* 1980; 207(4437): 1371-3.

[35] Deswal R, Nanda S, Dang AS. Association of Luteinizing hormone and LH receptor gene polymorphism with susceptibility of Polycystic ovary syndrome. *Syst Biol Reprod Med* 2019; 65(5): 400-408.

[36] Patel R, Shah G. Evaluation of ovarian and metabolic effects of GnRH modulators in two rat models of polycystic ovary syndrome. *Mol Reprod Dev* 2018; 85(10): 778-89.

[37] Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al .Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(7): 2248-56.

[38] Esparza LA, Schafer D, Ho BS, Thackray VG, Kauffman AS. Hyperactive LH Pulses and Elevated Kisspeptin and NKB Gene Expression in the Arcuate Nucleus of a PCOS Mouse Model. *Endocrinology* 2020; 161(4).

[39] Clarkson J, Han SY, Piet R, McLennan T, Kane GM, Ng J, et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(47): E10216-e23.

[40] Marques P, Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. Physiology of GNRH and Gonadotropin Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

[41] McCartney CR, Eagleson CA, Marshall JC. Regulation of gonadotropin secretion: implications for polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2002; 20(4): 317-26.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[42] Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E* 2018; 16(1): 37.

[43] Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85(11): 4047-52.

[44] Moore AM, Prescott M, Marshall CJ, Yip SH, Campbell RE. Enhancement of a robust arcuate GABAergic input to gonadotropin-releasing hormone neurons in a model of polycystic ovarian syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(2): 596-601.

[45] Roland AV, Moenter SM. Prenatal androgenization of female mice programs an increase in firing activity of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons that is reversed by metformin treatment in adulthood. *Endocrinology* 2011; 152(2): 618-28.

[46] Hrabovszky E, Steinhauser A ,Barabas K, Shughrue PJ, Petersen SL, Merchenthaler I, et al. Estrogen receptor-beta immunoreactivity in luteinizing hormone-releasing hormone neurons of the rat brain. *Endocrinology* 2001; 142(7): 3261-4.

[47] Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 498: 110561.

[48] Moenter SM, Chu Z, Christian CA. Neurobiological mechanisms underlying oestradiol negative and positive feedback regulation of gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 2009; 21(4): 327-33.

[49] Kawwass JF, Sanders KM, Loucks TL, Rohan LC, Berga SL. Increased cerebrospinal fluid levels of GABA, testosterone and estradiol in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2017; 32(7): 1450-6.

[50] DeFazio RA, Heger S, Ojeda SR, Moenter SM. Activation of A-type gamma-aminobutyric acid receptors excites gonadotropin-releasing hormone neurons. *Mol Endocrinol* 2002; 16(12): 2872-91.

[51] Sullivan SD, Moenter SM. GABAergic integration of progesterone and androgen feedback to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod* 2005; 72(1): 33-41.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[52] Kauffman AS. Coming of age in the kisspeptin era: sex differences, development, and puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 324(1-2): 51-63.

[53] Porter DT, Moore AM, Cobern JA, Padmanabhan V, Goodman RL, Coolen LM, et al. Prenatal Testosterone Exposure Alters GABAergic Synaptic Inputs to GnRH and KNDy Neurons in a Sheep Model of Polycystic Ovarian Syndrome. *Endocrinology* 2019; 160(11): 2529-42.

[54] Araujo BS, Baracat MCP, Dos Santos Simoes R, de Oliveira Nunes C, Maciel GAR, Lobo RA, et al. Kisspeptin Influence on Polycystic Ovary Syndrome-a Mini Review. *Reprod Sci* 2020; 27(2): 455-60.

[55] Lopes IM, Maganhin CC, Oliveira-Filho RM, Simoes RS, Simoes MJ, Iwata MC, et al. Histomorphometric Analysis and Markers of Endometrial Receptivity Embryonic Implantation in Women With Polycystic Ovary Syndrome During the Treatment With Progesterone. *Reprod Sci* 2014; 21(7): 930-8.

[56] de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(19): 10972-6.

[57] Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology* 2004; 145(9): 4073-7.

[58] Hrabovszky E, Ciofi P, Vida B, Horvath MC, Keller E, Caraty A, et al. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci* 2010; 31(11): 1984-98.

[59] Wang T, Han S, Tian W, Zhao M, Zhang H. Effects of kisspeptin on pathogenesis and energy metabolism in polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(9): 807-10.

[60] Panidis D, Rousso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2006; 85(6): 1778-83.

[61] Katulski K, Podfigurna A, Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine* 2018; 61(1): 149-57.

[62] Stephens SB, Chahal N, Munaganuru N, Parra RA, Kauffman AS. Estrogen Stimulation of Kiss1

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

Expression in the Medial Amygdala Involves Estrogen Receptor-alpha But Not Estrogen Receptor-beta. *Endocrinology* 2016; 157(10): 4021-31.

[63] Stephens SBZ, Di Giorgio NP, Liaw RB, Parra RA, Yang JA, Chahal N, et al. Estradiol-Dependent and -Independent Stimulation of Kiss1 Expression in the Amygdala, BNST, and Lateral Septum of Mice. *Endocrinology* 2018; 159(9): 3389-402.

[64] Osuka S, Iwase A, Nakahara T, Kondo M, Saito A, Bayasula, et al. Kisspeptin in the Hypothalamus of 2 Rat Models of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology* 2017; 158(2): 367-77.

[65] Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, et al. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci* 2010; 30(8): 3124-32.

[66] Goodman RL, Lehman MN, Smith JT, Coolen LM, de Oliveira CV, Jafarzadehshirazi MR, et al. Kisspeptin neurons in the arcuate nucleus of the ewe express both dynorphin A and neurokinin B. *Endocrinology* 2007; 148(12): 5752-60.

[67] Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update* 2014; 20(4): 485-500.

[68] Zeydabadi Nejad S, Ramezani Tehrani F, Zadeh-Vakili A. The Role of Kisspeptin in Female Reproduction. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2017; 15(3): e44337-e.

[69] de Assis Rodrigues NP, Lagana AS, Zaia V, Vitagliano A, Barbosa CP, de Oliveira R, et al. The role of Kisspeptin levels in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(5): 1423-34.

[70 Skorupskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Human Reproduction Update* 2014; 20(4): 485-500.

[71] Campbell RE, Herbison AE. Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 29: 96-102.

[72] Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

association studies. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(5): 1660-6.

[73] Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism* 2020; 35: 100937.

[74] Wilson CA, Davies DC. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. *Reproduction* 2007; 133(2): 331-359.

[75] Pignatelli D, Pereira SS, Pasquali R. Androgens in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Frontiers of Hormone Research* 2019; 53: 65-76.

[76] Sir-Petermann T, Codner E, Perez V, Echiburu B, Maliqueo M, Ladron de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(6): 1923-30.

[77] Kragie L. Aromatase in primate pregnancy: a review. *Endocr Res* 2002; 28(3): 121-8.

[78] Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: Cd010287.

[79] Davari-Tanha F, Hosseini Rashidi B, Ghajarzadeh M , Noorbala AA. Bipolar disorder in women with polycystic ovarian syndrome (PCO). *Acta Med Iran* 2014; 52(1): 46-8.

[80] Cinar N, Kizilarslanoglu MC, Harmanci A, Aksoy DY, Bozdag G, Demir B, et al. Depression, anxiety and cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2011; 26(12): 3339-45.

[81] Matsumoto A, Micevych PE, Arnold AP. Androgen regulates synaptic input to motoneurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci* 1988; 8(11): 4168-76.

[82] Calizo LH, Flanagan-Cato LM. Estrogen selectively regulates spine density within the dendritic arbor of rat ventromedial hypothalamic neurons. *J Neurosci* 2000; 20(4): 1589-96.

[83] Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16(1-3): 25-40.

[84] Turgeon JL, Waring DW. Androgen modulation of luteinizing hormone secretion by female rat gonadotropes. *Endocrinology* 1999; 140(4): 1767-74.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

[85] Annagur BB, Kerimoglu OS, Tazegul A, Gunduz S, Gencoglu BB. Psychiatric comorbidity in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(8): 1229-33.

[86] Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90(4): 1929-35.

[87] Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Frontiers of hormone research* 2019; 53: 120-34.

[88] Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--part 1. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2015; 21(11): 1291-300.

[89] Moradi F, Ghadiri-Anari A, Dehghani A, Reza Vaziri S, Enjezab B. The effectiveness of counseling based on acceptance and commitment therapy on body image and self-esteem in polycystic ovary syndrome: An RCT. *International Journal of Reproductive Biomedicine (Yazd, Iran)* 2020; 18(4): 243-52.

[90] Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - parT 2. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2015; 21(12): 1415-26.

[91] Bishop SC, Basch S, Futterweit W. Polycystic ovary syndrome, depression, and affective disorders. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009; 15(5): 475-82.

[92] Saei Ghare Naz M, Ramezani Tehrani F, Behroozi Lak T, Mohammadzadeh F, Nasiri M, Kholosi Badr F, et al. Quality of Life and Emotional States of Depression, Anxiety and Stress in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

Psychology Research and Behavior Management 2020; 13: 203-9.

[93] Nasiri-Amiri F, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Montazeri A ,Mohammadpour RA. The Polycystic Ovary Syndrome Health-Related Quality-of-Life Questionnaire: Confirmatory Factor Analysis. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2018; 16(2): e12400-e.

[94] Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, McCarthy MI ,Wass JA, Franks S, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94(9): 3558-66.

[95] Ferrer A, Costas J, Labad J, Salvat-Pujol N, Segalàs C, Urretavizcaya M, et al. FKBP5 polymorphisms and hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback in major depression and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2018; 104: 227-34.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]
[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]

The Role of Central Nervous System and Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis Changes in the Occurrence of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review Article

N. Sarahian[1], M. Noroozzadeh[2], M. Changaei[3], F. Ramezani Tehrani[4]

Received: 24/06/2020 Sent for Revision: 07/07/2020 Received Revised Manuscript: 05/09/2020 Accepted: 07/09/2020

Background and Objectives: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common reproductive endocrine disorder, affecting at least 10% of women in reproductive age. It is associated with hyperandrogenism, obesity, menstrual iregularity and infertility. There are several hypotheses regarding the metabolic, genetic, epigenetic, and environmental causes of the disease. Although the main cause of the disease is not well known, it seems that the disorder in the central nervous system (CNS) and as a result, the disruption in the production of gonadal hormones is one of the main causes of this syndrome.

The relationship between CNS and gonadal steroid hormones is bilateral. As dysfunction of this system plays a role in the development of the disease, alterations in the levels of steroid hormones also affect the activity and flexibility of neuronal connections in the brain. Androgens also send critical feedback to the hypothalamus and pituitary glands and regulate the secretion of GnRH (gonadotropin-releasing hormone).

Androgens can disrupt the neuroendocrine reproductive axis by altering the central circuits of the brain. Prescribing drugs against neuronal phenotypes that potentially stimulate excessive GnRH / LH (Luteinizing hormone) secretion could be a new and selective approach to reducing LH frequency in women with PCOS.

Key words: Central nervous system (CNS), Hyperandrogenism, Polycystic ovary syndrome, Gonad

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: Not applicated.

How to cite this article: Sarahian N, Noroozzadeh M, Changaei M, Ramezani Tehrani F. The Role of Central Nervous System and Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis Changes in the Occurrence of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review Article. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2020; 19 (7): 727-48. [Farsi]

1- MSc, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences and Metabolism, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ORCID:0000-0002-7915-7355

2- MSc, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences and Metabolism, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ORCID:0000-0003-4561-8472

3- MSc, Dept. of Immunology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ORCID:0000-0003-0573-6554

4- Prof., Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences and Metabolism, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ORCID:0000-0002-4609-065x

(Corresponding Author) Tel: (021) 22432500, Fax: (021) 22416264, E-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-26]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.7.7.2]

[DOI: 10.29252/jrums.19.7.727]