دراسة فعالية تأثير الأدوية(مضادات الاندروجين Androgen وMetformin وVit.D) على مستويات الدهون ومضادات الاكسدة في تحريض الاباضة للنساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض المتعدد في محافظة صلاح الدين/العراق

اشواق حامد خلف القيسي

أ.م.د. ساريا ناجي محسن صالح*

*كلية العلوم / جامعة تكريت- العراق

Studying of Effeciency of Drugs Effect (Androgen anti-androgens, Metformin and Vit.D) on Lipids levels and Antioxidant in Inducing Women ovulation infected with Sclero Cystic Ovary Syndrome in Saladdin Province/ Iraq

Ashwaq H. Khalaf and Saria N. Mohsen*

College of Science , Tikrit University , Iraq

الملخص

متلازمة تكيس المتعدد للمبايض (Polycystic Ovarian Syndrome PCOS) احدى اضطرابات الغدد الصم الاكثر شيوعاً في الاناث خلال عمر الإنجاب ,تصيب ما يقرب 5–10% من النساء بين (12–45 سنة) , وقد حددت الإصابة بالمتلازمة استنادا لظهور اثنين على الأقل من الأعراض الاتية: عدم انتظام الدورة الشهرية(انقطاع الطمث او انحباس الطمث) , ارتفاع الاندروجينات البايوكيمياوي السريري, فيلاحظ ارتفاع الهرمون اللوتيني LH مقارنه مع هرمون محفز الجريبات FSH حيت تكون نسبه FSH/LH بمعدل 1:2 أو اكثر فضلاً عن ارتفاع هرمون البرولاكتين ارتفاع هرمون الشحمون الخصوي بالاضافه الى اعراض سريرية مثل السمنهObsity و الشعرانية Hirsutisim وعدم الاباضة An ovulation(AN) ورؤية التكيسات عند الفحص بالموجات فوق الصوتية ,على الرغم من ارتفاع معدل انتشار متلازمة تكيس المبايض المتعدد, لا تزال العديد من النساء المصابات بتكيس المبايض غير مشخصة و ترتبط متلازمة تكيس المبايض بالسمنة وداء السكري من النوع الثاني ومقاومة الانسولين وامراض القلب والاوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم والعقم والاضطرابات النفسية. هدفت الدراسة الى معرفة تأثير الادوية على مستويات الدهون والمضادات في صلاح الدين/العراق. بدأت هذه الدراسة من كانون الثاني2019 لغايه مايو 2019 في مستشفى صلاح الدين العام العسكري وفي العيادات النسائية الخارجية ، شملت على(50) عينه دم من النساء المصابات بتكيس المبايض و(50)عينه دم من النساء غير المصابات بتكيس المبايض تراوحت أعمارهن مابين (20-45) سنة . أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P\leq0.05$) في تراكيز كل من الكليسيريدات الثلاثية والكوليسترول وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة والمنخفض جداً ,بينما أظهرت ارتفاعاً معنوياً ($P\leq0.05$) في تركيز كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة بالنسبة للنساء المستخدمات علاج مضادات الاندروجين لوحدة مقارنة مع بقية الادوية ومستويات مضادات الأكسدة لم يلاحظ أي تأثير معنوياً.

الكلمات المفتاحية

متلازمة تكيس المبايض المتعدد Polycystic Ovarian Syndrome PCOS , Metformin , Spironolactone.

Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) , one of the most common endocrine disorders in females during childbearing age, affects approximately 5- 10% of women between (12-45 years) , and the incidence of the syndrome has been determined based on the appearance of at least two symptoms The following : menstrual irregularities (menopause or amenorrhea) , clinical and biochemical chemical androgens rise, so LH increases compared to follicle-stimulating hormone FSH, where the FSH / LH ratio is at a rate of 1: 2 or more, in addition to the prolactin hormone. Symptoms Rirea such as obesity, Obsity and Hirsutisim, and an ovulation and vision of cysts when examining by ultrasound, despite the high prevalence of PCOS, many women with PCOS remain undiagnosed and correlated with ovarian cysts. Type 2 diabetes, insulin resistance, cardiovascular disease, high blood pressure, and M and mental disorders. The study aimed to know the effect of drugs on the levels of fats and antihistamines in Salah al-Din / Iraq. This study started from January 2019 until May 2019 in Salah al-Din General Military Hospital and in external women's clinics, it included (50) blood samples from women with PCOS and (50) blood samples from women without PCOS whose ages ranged between (45-) 20 years . The results showed a significant decrease ($P\leq0.05$) in the concentrations of triglycerides, cholesterol and LDL cholesterol as well as very low, while it showed a significant increase ($P\leq0.05$) in the concentration of high density lipoprotein cholesterol for women using anti-androgen therapy unit per unit compared with the rest of Medications and antioxidant levels were not significantly reported.

المقدمة

يعد تكيس المبايض المتعدد احد الامراض المعقدة غير المتجانسة التي تسبب العديد من العوامل الوراثية والبيئية والاجهاد التاكسدي ***(Fatima et al,2019)***, وهي من الأسباب الشائعة لانعدام الاباضة والعقم ***(Jabbar et al,2019)*** يشير اسم "Polycystic" عادة إلى تطور العديد من الجريبات في المبايض لدى المرأة المصابة, وتحتوي هذه الجريبات (الأكياس المملوءة بالسوائل) على بيض

, ولكن في النساء المصابات بـ PCOS لا ينتج المبيض ما يكفي من الهرمونات لنضوج البيض فتبقى الحويصلات أو الجريبات وتتراكم في المبايض وبالتالي تمنع الإباضة بالإضافة إلى ذلك تميل المبايض إلى إنتاج مستويات زائدة من الأندروجينات عند النساء المصابات بـ PCOS ، وبالتالي تؤثر سلبًا على الإباضة والخصوبة ***(Balen,2017)*** . تظهر النساء المصابات بـ PCOS زيادة حجم المبيض, اذ يصل إلى الحد الأقصى خلال فترة المراهقة ويتقلص أثناء وبعد انقطاع الطمث ***(Dewailly,2014)***. وهناك ادلة تثبت بأنه مرض وراثي يكون جينياً هجيناً يقترن بزيادة الامراض الايضية وعوامل إضافية للاصابه بإمراض القلب والاوعية الدموية, هذه العوامل ترتبط بمقاومة الانسولين وبالبدانة ولا شك ان مقاومة الانسولين تحصل في النساء غير البدينات والمصابات بالمتلازمة, اذ تعد احد الاسباب الرئيسية للعقم ونزف الرحم غير المنتظم والاجهاض ***(Salman et al,2017)***, غالـبًا مـا يكون مـن المستحيل تحديـد السبب بشكل قاطع ومـا هو التـأثير فـي تطور متلازمة تكيس المبايض ***(Dumont,2018)***.

ويمكن الكشف على حالة تكيس المبايض وتشخيصها عن طريق الفحص بالموجات الفوق الصوتية فانه يمكن ملاحظة تضخم المبيض اي يكون اكبر من الحجم الطبيعي وكذلك يمكن رؤية عدد من البيوض تصل الى 14 بيضة او كثر ذات الحجم الصغير ولا يمكن ان تنطبق هذه الحالة على النساء المتعاطيات حبوب مانع الحمل لان هذه الحبوب يكون اصلا اساس عملها هو تصغير حجم البيضة***(Ehrmann et al,2015)***.

تنوعت الاراء في وصف المظهر الخارجي ل PCOS في السنوات الاخيرة واول من وصفها العالمان ستيف وليفنتال ***Baby et al., (2016)*** , إذ وصفا المبايض في حالة التكيس بانها تكون على شكل كروي متسع ومشدود اما الوصف النسيجي فانها تتميز بوجود تكيسات متعددة نادرا ماتكون اكبر من 15 ملم وهذه التكيسات تصطف تحت طبقة خلايا القراب المتضخمة, وقد لاحظا ان الغلالة البيضاء Tunica albuginea(وهي الحشوة الغنية بالكولاجين وتقع مباشرة تحت الطبقة الطلائية لسطح المبيض) تكون اوسع بكثير مما كان عليه في المبايض الطبيعية وكذلك فان المبايض في حالة التكيس تكون خالية من الجسم الاصفر Corpus Luteum ***(Schmidt,2011)*** .

ان الاستراتيجيات المستخدمة حاليا في علاج المتلازمة تشمل تحسين الاندروجين الزائد باستخدام مضادات الاندروجين مثل Spironolactone تكون فعالة لعلاج الشعرانية والمظاهر الجلدية ل PCOS , ويفضل اشراكه مع الميتفورمين Metformin لما لهما من تأثير ايجابي لتحسين إنتاج المبايض من خلال تثبيط عمل الاندروجينات بتأثيرهما غير المباشر على المستقبلات الاندروجينية ***(Adil ,et al. 2005)*** . يستخدم Metformin عادة كعلاج الخط الاول لـــــدى الفتيات والمراهقات المصـــابات ب PCOS او مجتمعة مـــــع الادوية المضـــــادة للأندروجين وتحسين فـــــرط الاندروجين والمساعدة فـــــي خفض الوزن وخفض فـــــي التمثيل الغذائي لمقاومة الانسولين. إذ يعد الـ Metformin العقـــــار الأوسع انتشاراً بسبب تأثيره الفعال لاستعادة عملية التبويض والحساسـية للأنسولين (insulin sensitivity) والتقليل مـن فرط الأندروجنية , بالإضافة لـى عملية انقاص الوزن الزائد عـن طريق النظام الغذائي والتمارين الرياضية يحسن مـن الحساسية للأنسـولين Insulin sensetivity أومعـدل التبويض ovulation rate) ***Jiskoot et al; 2017)***. يستخدم العلاج الجراحي للمبيض متعدد الأكياس في حالة الفشل في العلاج بالأدوية ويتم ذلك عن طريق عملية استئصال المبايض والرحم وطبقة من الأنسجة الدهنية وبعض العقد اللمفاوية في الحالات الشديدة أو تنظيرر البطن Laparoscpy (فتح البطن Laprotomy) في حالة الأكياس الكبيرة أو استخدام عملية كي(Cautery) المبايض بالناظور الجراحي تستخدم في حالة عدم الاستجابة للعلاج بواسطة الكلوميد , وقد وجد أنها فعال جداً لعلاج ال PCOS ***Mitra and Nayak et al,2015)*** . وتم تحسين المتـــــلازمة باستخدام ادوية مثل مضادات الاندروجين و metformin و Inisitol في اشكال مختلفة او مجموعات او جرعات مختلفة***(Naderpoor et al,2015 and Genazzani et al,2016)***, حيث يحتوي Inisitol على عائلة من الكاربوهيدرات ذات خصائص حساسة للأنسولين ومن اكثر اشكالها شيوعاً هي (Myo وDCI) ***(Vitagliano et al,2019 and Nas etal,2017)***.

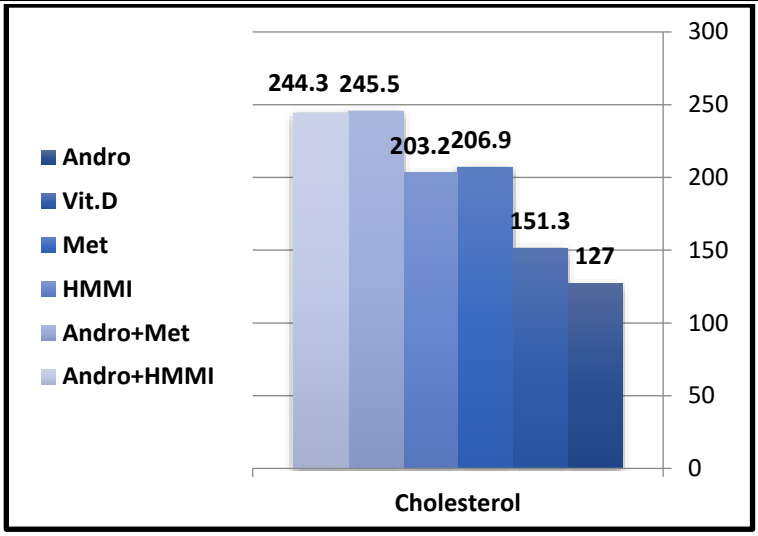
المواد وطرائق العمل

وقد أجريت هذه الدراسة في في مستشفى صلاح الدين العام العسكري وفي العيادات النسائية الخارجية من كانون الثاني2019 لغايه مايو 2019. وقد تم إجراء البحث مع 50 مريضة و 50 مجموعات المراقبة الذين تم قبولهم في مستشفى صلاح الدين. تم جمع

عينات الدم في انابيب بلاستيكية (plain tupe) ذات غطاء محكم وخالي من مادة EDTA وترك الدم لمدة (15min) في درجة حرارة الغرفة لحين تخثره بعد ذلك وضع بجهاز الطرد المركزي بسرعة (3000 rpm) دورة في الدقيقة لمدة (10min) ثم سحب مصل الدم بواسطة الماصة الدقيقة ووضع في انبوبة اختبار, وثم حفظه عند درجة (-20°C) لحين اجراء الفحوصات المطلوبة. تم تقدير مستوى تراكيز Lipid profile(الكولسترول وTG وHDL-C وLDL-C وVLDL-C وتراكيز مضادات الاكسدة(الكتاليز Catalase,الكلوتاثيون بيروكسديز Gluthione preoxidase).

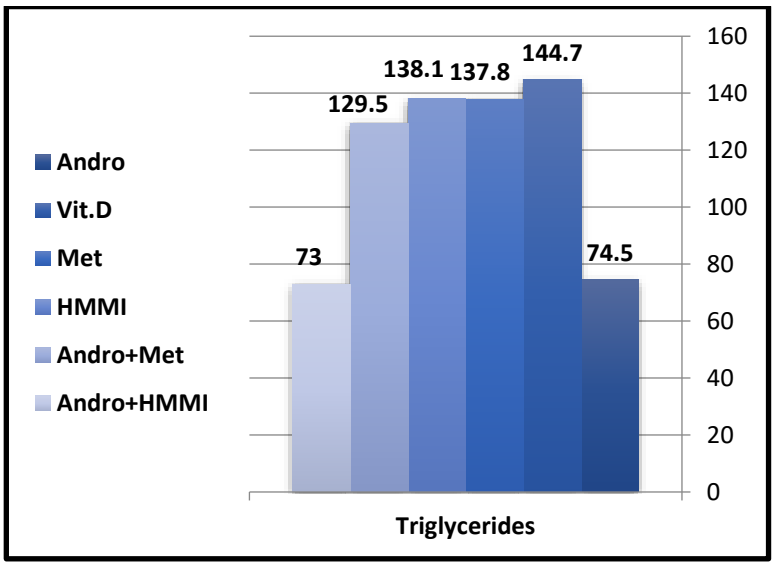
النتائج والمناقشة

يتبين من الشكل (1-1) و (1-3) و (1-4) وجود انخفاض معنوي لمستوى كل من الكوليسترول وLDL وارتفاع HDL خاصة عند استخدام علاج مضادات الاندروجين , توافقت نتائج دراستنا مع ***(Banaszewska et al,2006)*** ودراسة **محيميد *(2019)*** التي اظهرت فعالية علاج الميتفورمين في تقليل الكوليسترول الكلي وLDL وخاصة الدهون الثلاثية, واختلفت دراستنا مع ***(Maktabi et al,2017)*** التي اظهرت عدم وجود فرق معنوي في مستوى الكوليسترول وLDL وHDL عند استخدام علاج فيتامينD , اما بالنسبة لمستوى كل من الكليسيريدات الثلاثية وVLDL-C التي تبين في الشكل (1-2) و (1-5) فقد اظهر انخفاض معنوياً عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) عند استخدام علاج الأندروجين لوحده أو مع علاج الميتفورمين, إذ وجد ان فعالية علاج Herbal medicine inositol مع مضادات الأندروجين اكثر فعالية من لوحدهُ وكذلك الميتفورمين مع الأندروجين اكثر فاعلية من لوحدهُ , تتوافق هذه الدراسة مع ***Hariprasath*** وآخرون (***2018***) و***Robinson*** وآخرون (***1998***) ودراسة **محيميد *(2019)*** , ولكنها لا تتفق مع ***(Abootorabi et al,2017)*** التي اظهرت عدم وجود فرق معنوي عند استخدام علاج فيتامين Dبجرعة (60.000IU/W), المعروف أن الميتفورمين يخفض مستويات الأنسولين ويخفض مؤشر كتلة الجسم على حد سواء وقد تؤدي هذه التأثيرات دوراً في التحسن الناتج في مستوى الدهون ***(Banaszewska etal;2006)*** . يمكن أن يؤثر الميتفورمين على اضطراب شحوم الدم إما مباشرة من خلال عمله على ايض الأحماض الدهنية في الكبد أو بشكل غير مباشر عن طريق تحسين فرط الأنسولين وقد أفادت العديد من الدراسات إن الميتفورمين كان له تأثير إيجابي على اضطراب الدهون dyslipidaemia في النساء المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الأكياس كما أن التوقف عن أخذ الميتفورمين أدى إلى تفاقم LDL-C الكلي الذي عاد بسرعة إلى مستويات ما قبل المعالجة ***(Lashen,2010)*** وقد أشار ***(Irani)*** واخرون (***2017***) في دراسته أن المعالجة بفيتامين D اظهرت عدم وجود فرق معنوي في مستوى HDL-C وCH وLDL-C وانخفاض في مستوى TG, كما اشار **عبد** (***2017***) أن المعالجة بالميتفورمين أظهرت انخفاضاً في مستوى TG وCH وLDL-C وVLDL-C وارتفاعاً في مستوى HDL-C , كما اشار ***(Jamilian et al,2017)***أن المعالجة بفيتامين D أظهرت انخفاضاً في مستوى TG وCH وLDL-C وVLDL-C وعدم وجود فرق معنوياً في مستوى HDL-C , إن اضطراب مستويات الدهون في الدم هو الشذوذ الأكثر شيوعاً في مريضات PCOS وقد يحدث هذا بسبب مقاومة الأنسولين وكذلك من خلال هدم جسيمات HDL-C وتشكل LDL-C كذلك فرط الأندروجينية , إذ إن زيادة تراكم الدهون الثلاثية نتيجة لعمليات تكون الدهون (Lipogenesis) وانخفاض أكسدة الأحماض الدهنية وزيادة إفراز جزيئات الـ C-VLDL هي من نتائج الكبد بسبب تركيز بلازما الدم بالـ TG وقد يحدث بسبب مقاومة الأنسولين وكذلك من خلال هدم جسيمات HDL-C وبناء الـ LDL-C , وكذلك فرط الأندروجينة مع زيادة نشاط اللايبيز الكبدي الذي له دور في هدم جزيئات HDL-C وكل هذا يثبت أن علاج مقاومة الأنسولين وعلاج ارتفاع الأندروجينات يساهم في خفض مستويات الدهون الضارة ورفع مستويات HDL-C ***(Barter,etal,2003)*** بالاضافة الى Herbal medicine inistol يعالج ارتفاع الدهون الثلاثية, كما اظهرت دراسة(***Moran et al,2007***) انخفاض في مستوى TG عند المعالجة بالميتفورمين . وقد أظهرت دراسة حديثة لاستخدام الميتفورمين في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض تحسنًا كبيرًا في HDL-C ولكن ليس له تأثير كبير على الكوليسترول الكلي أو الدهون الثلاثية ***(Moghetti et al,2000)***.



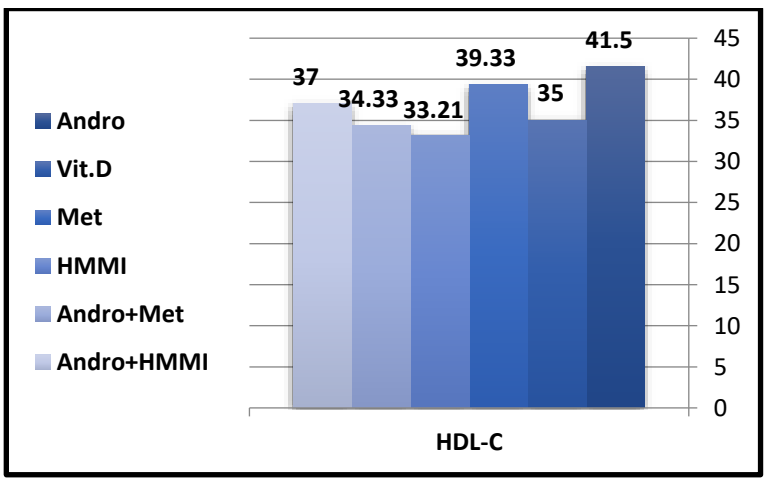
شكل (1-1): تأثير الأدوية على الكولسترول لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

*Andro= Androgen , V it.D=Vitamin D ,Met= Metformin , HMMI =Herbal medicine myo inositol

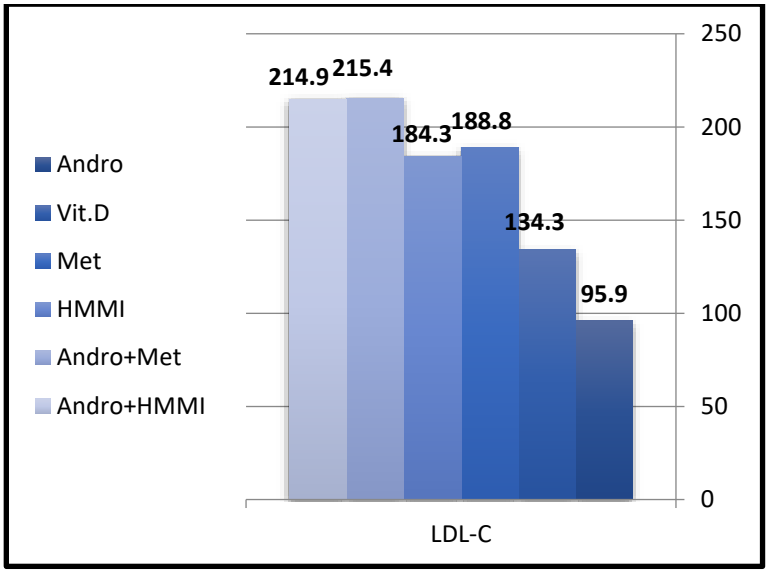


شكل (1-2): تأثير الأدوية على الكليسيريدات الثلاثية لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

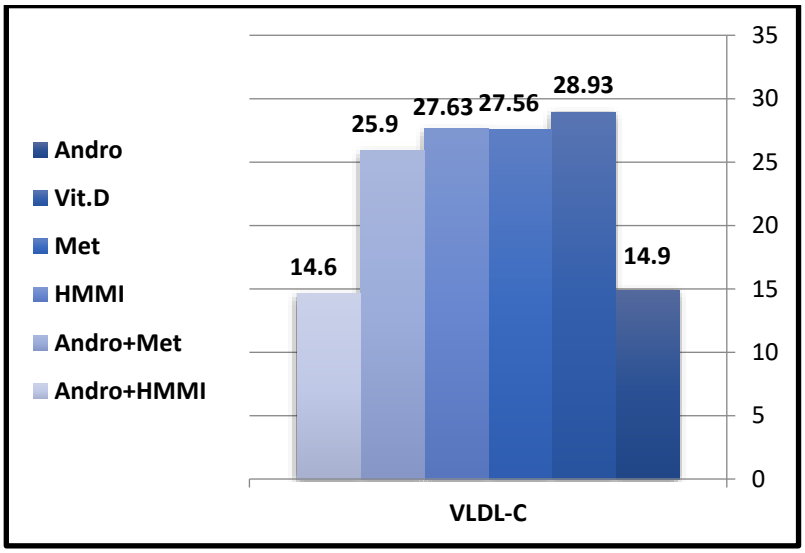
*Andro= Androgen , V it.D=Vitamin D ,Met= Metformin , HMMI =Herbal medicine myo inositol



شكل (1-3): تأثير الأدوية علىHDL-C لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض



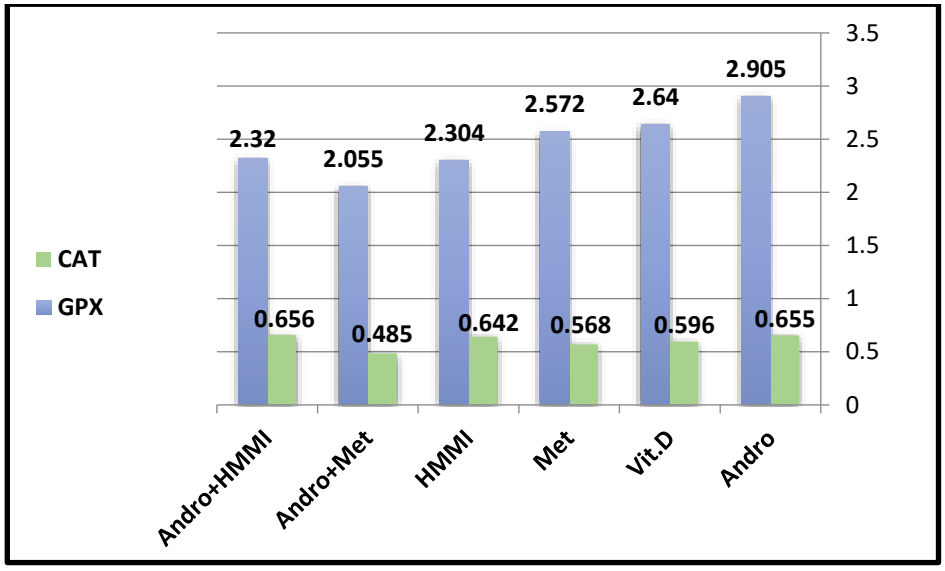
شكل (1-4): تأثير الأدوية على LDL-C لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض



شكل (1-5): تأثير الأدوية على VLDL-C لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

ويبين الشكل (1-6) إنَّ العلاج الخاص بـ PCOS لم يحدث أي تغير معنوي(N.S.) في مستوى كل من Catalase و Gluthione peroxidase,حيث اشار ***Daneasa et al,2014)*** في دراسته ان المعالجة بسبيرونولاكتون على ايض الجلوكوز ومعلمات الإجهاد التأكسدي في نموذج الفئران الناجم عن PCOS , وقد اظهرت تحسن من قدرة مضادات الأكسدة وكان له تأثير مفيد على إزالة التمثيل الغذائي في PCOS, وقد اقترح أن سبيرونولاكتون يقوم بتصحيح جزئيًا التشوهات التي يسببها أنجيوتنسين II عن طريق تثبيط عمل الألدوستيرون وارتبطت هذه مع انخفاض نشاط الأوكسيديز NADPH وانخفاض علامات البلازما من الإجهاد التأكسدي.كما أشار ***(Anedda et al,2008)*** ان المعالجة بالميتفورمين اظهرت ارتفاع الاجهاد التاكسدي ,إذ انه يزيد من مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ويقلل من نشاط الأكونيتاز aconitase, بينما دراسة ***Chakraborty et al,2011)*** وجدت أنه علاج الميتفورمين في مرضى السكري من النوع الثاني ، يعيد حالة مضادات الأكسدة والنشاط الأنزيمي , إلى جانب أنهم أظهروا أن الميتفورمين يحسن حالة الإجهاد التأكسدي, وفي دراسة ***(Kocer et al,2014)*** ،أظهرت ان المعالجة

بالميتفورمين يقلل من الإجهاد التأكسدي ويحسن مقاومة الأنسولين ، واضطرابات الدهون لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض. كما يُعد فرط الانسولين هو المسؤول عن ارتفاع ROSهي الانواع الاوكسجينية الفعالة وبالتالي احداث مقاومة الانسولين وفرط الأندروجينية و ROS يتكون كاستجابة لارتفاع السكر في الدم لدى النساء مع متلازمة التكيس المتعدد للمبايض واعتبرت هذه الزيادة في ROS موجودة سواء في النساء اللواتي يعانين من PCOSمع السمنة المفرطة او الهزيل (Gonzalez,et al,2006), وأظهرت نتائج الدراسات التي اختلفت دراستنا معها إن زيادة الاجهاد التأكسدي الناتج عن السمنة تترافق معه مقاومة الانسولين ***(Sabuncu ,et al,2001)*** وفي دراسة ***(Abed,2017)*** اظهرت إن الحمية الغذائية المتبعة والعلاج المستخدم في تقليل مقاومة الإنسولين ساعد على مدى 6 أشهر في خفض الاجهاد ورفع مستويات مضادات الأكسدة .



الشكل (1-6): تأثير الأدوية على مستويات مضادات الأكسدة للنساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

المصادر

Abootorabi, M.S., Ayremlou, P., Behroozi-Lak, T., & Nourisaeidlou, S. (2018). The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. Gynecological Endocrinology, 34(6), 489-494.

Adil , F, Ansar, H, and Munir, A.A (2005). Polycystic ovarian syndrome and Hyperinsulinemia - J Liaqat Uni Med Health Sci, *4*(3): 89-93 .

Anedda, A., Rial, E., & González-Barroso, M. M. (2008). Metformin induces oxidative stress in white adipocytes and raises uncoupling protein 2 levels. Journal of Endocrinology, 199(1), 33-40.

Baby, T.B.; Rani, S.; Rmya,K.; Rasheed, P.Sh. and Azeem,A.K. (2016). Polycystic ovarian syndrome: Therapeutic potential of herbal remdies-A reviow.Flora journal, 4(5):91-96.

Balen AH. Polycystic ovary syndrome (PCOS). Obstet Gynaecol. 2017 Jan 1.

Banaszewska ,B.;Duleba, A.J.;Spaczynski, R.Z.;Pawelczyk, L.(2006). lipid in polycystic ovary syndrome :Role of hyperinsulinemia and effects of metformine .American Journal of obstetrics and Gynecology 194,1266-1277.

Barter, P.J .; Brewer, J.H.B.; Chapman, M.J.; Henneckens ,C.H.; Rader, D.J.;Tall A.R . etal .(2003). Cholesteryl ester transfer protein ,anovel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis .Anterioscler Thromb Vasc Biol ,23:160-167 .

Chakraborty, A., Chowdhury, S., & Bhattacharyya, M. (2011). Effect of metformin on oxidative stress, nitrosative stress and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes patients. Diabetes research and clinical practice, 93(1), 56-62.

Dăneasă, A., Cucolaș, C., Furcea, M., Bolfa, P., Dudea, S., Olteanu, D., ... & Filip, G. A. (2014). Spironolactone and dimethylsulfoxide effect on glucose metabolism and oxidative stress markers in polycystic ovarian syndrome rat model. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 122(03), 154-162.

Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, *et al*. Definition and significance of polycysticovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and PolycysticOvary Syndrome Society. Hum Reprod Update 2014;20(3):334–52.

Dumont A, Plouvier P, Dewailly D. Follicle Excess and Abnormalities in Women with PCOS: Pathophysiology, Assessment and Clinical Role.In Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome 2018 (pp. 89-105). Springer, Cham.

Ehrmann , D. (2015) . polycystic ovary syndrome. N. Engl. T. Med. 352:1223-36.

Fatima, Q., Amin, S., Kawa, I. A., Jeelani, H., Manzoor, S., Rizvi, S. M., & Rashid, F. (2019). Evaluation of antioxidant defense markers in relation to hormonal and insulin parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A case-control study. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13(3), 1957-1961.

Genazzani, A. D. (2016). Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reproductive BioMedicine Online, 33(6), 770-780.

Gonzalez F, Rote NS, Minium J and Kirwan JP.,(2006) "Reactive Oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome". J Clin Endocrinol Metab.; Vol.91, No.1, pp.336-340 .

Hariprasath ,G.; Sakila ,S,Lavaynakumari ,K.; Sethupathy, S. (2018) . Metformin treatment reduces insulin resistance and also corrects dyslipidemia in pcos women . Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 17(1) 15-17.

Irani, M., Seifer, D., Grazi, R., Irani, S., Rosenwaks, Z., & Tal, R. (2017). Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. Nutrients, 9(4), 334.

Jabbar, R. M., Ahmed, B. A., & Jawad, E. S. (2019). Serum levels of Paraoxonase 1 activity and total antioxidant capacity relationship with anti-mullerian hormone in polycystic ovary syndrome. Eurasian Journal of Biosciences, 13(1), 425-430.

Jamilian, M., Foroozanfard, F., Rahmani, E., Talebi, M., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2017). Effect of two different doses of vitamin d supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome. Nutrients, 9(12), 1280.

Jiskoot, G.; Benneheij ,S.H.; Beerthuizen, A.; de Niet ,J.E.; de Klerk, C.; Timman, R.etal .(2017). Athree –component cognitive behavioural lifestyle preconceptional weight –loss in women with polycystic ovary syndrome (pcos):a protocol for a randomized controlled trial .Reprod Health;14:34.

Kocer, D., Bayram, F., & Diri, H. (2014). The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology, 30(5), 367-371.

Lashen ,H. (2010).Role of metaformin in the mangment ofpolycystic ovary syndrome therapeutic advances in endocrinology and metabolism ,1(3): 117-128.

Maktabi, M., Chamani, M., & Asemi, Z. (2017). The effects of vitamin D supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Hormone and Metabolic Research, 49(07), 493-498.

Moghetti, P., Castello, R., Negri, C., Tosi, F., Perrone, F., Caputo, M., ... & Muggeo, M. (2000). Metformin effects on clinical features,

endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 85(1), 139-146.

Moran LJ, Misso ML, Wild RA and Norman RJ: Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 16: 347-363, 2010.

Naderpoor, N., Shorakae, S., de Courten, B., Misso, M. L., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2015). Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Human reproduction update, 21(5), 560-574.

Nas, K., & Tűű, L. (2017). A comparative study between myo-inositol and metformin in the treatment of insulin-resistant women. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 21(2 Suppl), 77-82.

Robinson, A.C.;Burk, J. and Robinson ,S.(1998) .the effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control .Diabetes Care ,21:701-705 .

Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M.(2001), Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. Clin Biochem; 34(5): 407-13.

Schmidt, J. (2011). Polycystic ovary syndrome.: Ovarian pathophysiology and consequences after the menopause. University of Gothenburg, Sweden.

Vitagliano, A., Saccone, G., Cosmi, E., Visentin, S., Dessole, F., Ambrosini, G., & Berghella, V. (2019). Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of gynecology and obstetrics, 299(1), 55-68.