# ارتباط مقاومت به انسولین با دریافت غذایی ویتامین‌های D و E در زنان PCOS بر اساس معیار روتردام

مریم موحدی‌نژاد[۱]، دکتر سعیده ضیایی[۲*]، دکتر انوشیروان کاظم‌نژاد[۳]، زهرا کمالی[۴]

۱. کارشناس ارشد مامایی، گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استاد گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران.
۳. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، تهران، ایران.
۴. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران.

**تاریخ دریافت:** ۱۳۹۹/۰۹/۱۵ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۹/۱۲/۱۰

## خلاصه

**مقدمه**: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، شایع‌ترین اختلال اندوکرین با زمینه استرس اکسیداتیو در زنان سنین باروری است. استرس اکسیداتیو یک عامل تأثیرگذار در ایجاد مقاومت به انسولین است. برخی عناصر غذایی با استرس اکسیداتیو در ارتباط است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط مقاومت به انسولین با دریافت غذایی ویتامین‌های D و E در زیرگروه‌های PCOS انجام شد.

**روش‌کار:** این مطالعه مورد- شاهدی در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۱۵۱ زن مبتلا به PCOS که بر اساس معیار تشخیصی روتردام به ۴ گروه، A (H+P+O)=۴۱، B (H+P)=۳۳، C (P+O)=۴۰، D (H+O)=۳۷ و ۳۱ زن در گروه شاهد انجام شد. دریافت روزانه ویتامین‌های D و E با پرسشنامه بسامد خوراک ۱۶۸ آیتمی PPQ انجام شد. تشخیص مقاومت به انسولین، با شاخص HOMA (Cut off >۲/۵) صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کروسکال والیس، آنووای یک‌طرفه، کای اسکوئر و اسپیرمن انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در زیرگروه‌های A، D و گروه شاهد، ارتباط منفی و معناداری بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با ویتامین D (به‌ترتیب p=۰/۰۲۲، p=۰/۰۴۹ و p=۰/۰۲۵) و ویتامین E (به‌ترتیب p=۰/۰۳۶، p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۱) مشاهده شد. در زیرگروه‌های B و C بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با هیچ‌یک از ویتامین‌های D و E ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به وجود ارتباط بین مقاومت به انسولین با ویتامین‌های D و E در زیرگروه‌های PCOS، افزایش مصرف غذایی حاوی ویتامین‌های D و E در بهبود پارامترهای سلامتی این افراد پیشنهاد می‌شود.

**کلمات‌کلیدی**: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، مقاومت به انسولین، ویتامین‌های D و E

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکترسعیده ضیایی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران، تهران، ایران. **تلفن:** ۸۲۸۸۰-۰۲۱؛ **پست الکترونیک:** ziaei_sa@modares.ac.ir

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)[1] شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنان است (۱). تشخیص PCOS به‌علت ماهیت ناهمگن و تغییرات احتمالی در وضعیت بیمار، دشوار است. در حال حاضر، شایع‌ترین معیار مورد استفاده برای تشخیص، معیار روتردام بر اساس توافق سال ۲۰۰۳ می‌باشد. در این روش، وجود ۲ مورد از ۳ مورد اختلالات (هایپراندروژنیسم، عدم تخمک‌گذاری مزمن و الگوی سونوگرافیک تخمدان‌های پلی‌کیستیک) ضروری است (۲). این سندرم ممکن است با برخی یا همه علائم بیماری شامل: اختلال قاعدگی، نازایی، هیرسوتیسم، آکنه و آلوپسی بروز کند (۳).

شیوع سندرم تخمدان پلی‌کیستیک طبق معیار روتردام در مطالعه گابریل و همکار (۲۰۱۲) در برزیل، از بین ۸۵۹ زن ۴۵-۱۸ ساله، ۳۲٪ برآورد شد (۴). در مطالعه رمضانی و همکاران (۲۰۱۱) در ایران نیز شیوع آن طبق معیار روتردام ۱۴/۶٪ تخمین زده شده است (۴). این سندرم می‌تواند خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲، فشارخون بالا، دیس لیپیدمی، بیماری قلبی عروقی و حتی سرطان آندومتر و احتمالاً سرطان پستان را افزایش دهد (۵). در سال ۲۰۰۴، بار هزینه درمان در سیستم سلامت ایالات متحده آمریکا، تقریباً ۴ میلیارد دلار تخمین زده شد که ۴۰٪ آن مربوط به زنان مبتلا به PCOS با مقاومت به انسولین و زنان دیابتی نوع ۲ بود؛ بنابراین بررسی، پیشگیری و مدیریت آن، به‌خصوص در افراد PCOS با مقاومت به انسولین، بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۶).

مقاومت به انسولین به شرایطی اطلاق می‌شود که در آن اثر بیولوژیک انسولین در هر غلظتی از آن، کاهش یافته است. علاوه بر این، کاهش حساسیت بافت‌های هدف نسبت به هورمون انسولین، سبب بروز مقاومت به انسولین می‌شود (۷). مقاومت به انسولین، شناخته شده‌ترین علت در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است (۸)؛ به‌طوری‌که ۸۰-۷۰٪ از بیماران چاق (شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰) و ۲۵-۲۰٪ از زنان لاغر (شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵) و مبتلا به این سندرم، دچار مقاومت به انسولین نیز می‌باشند (۹). از مکانیسم‌های دخیل در مقاومت به انسولین، حضور عوامل ژنتیکی و محیطی مانند تغذیه و فعالیت بدنی می‌باشد (۱۰)؛ به‌طوری‌که رژیم غذایی مناسب و اصلاح شیوه زندگی، مقاومت به انسولین را در بیماران PCOS کاهش می‌دهند (۱۱). در سال‌های اخیر، با توجه به شیوع PCOS و پیامدهای طولانی‌مدت آن، ارتباط بین PCOS و دریافت غذایی ویتامین‌ها اهمیت زیادی یافته است (۱۲). متأسفانه در جوامع صنعتی، پیشرفته و در حال رشد امروزی، عدم توجه کافی به کیفیت تغذیه به وفور مشاهده می‌شود. این موضوع، در بیماران مبتلا به PCOS اهمیت دوچندانی پیدا می‌کند. یکی از مؤلفه‌های غذایی که به‌نظر می‌رسد با بیماری PCOS مرتبط باشد "ویتامین D" است. در واقع نتایج برخی مطالعات حاکی از وجود ارتباط سطوح سرمی این ویتامین با چندین فاکتور خطر متابولیک در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشند (۱۳). برخی محققان پیشنهاد می‌کنند که ویتامین D ممکن است نقش اصلی در پاتوژنز PCOS بازی کند (۱۴).

ویتامین D را که کلسیفرول می‌نامند، یکی از ویتامین‌های لازم برای بدن و از ویتامین‌های محلول در چربی است که به رشد و استحکام استخوان‌ها از طریق کنترل تعادل کلسیم و فسفر کمک می‌کند. این ویتامین با ایجاد افزایش جذب فسفر و کلسیم از روده‌ها و کاهش دفع از کلیه، به متابولیسم استخوان‌ها کمک می‌کند و همچنین از طریق ترجمه ژن‌های هسته، به رشد سلول کمک می‌کند (۱۵). مطالعه مروری تامسون و همکاران (۲۰۱۲)، پیشنهاد می‌کند بین وضعیت ویتامین D و اختلالات هورمونی و متابولیکی در PCOS ارتباط وجود دارد (۱۶). مکانسیم این اثر ناشناخته است، ولی یک دلیل احتمالی، اختلال در مکانسیم‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز تخمدان است. همچنین به‌دلیل نقش تعدیل‌کننده ایمنی، کمبود ویتامین D ممکن است باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی و در نتیجه آن مقاومت به انسولین شود (۱۷).

[1] Polycystic ovary syndrome

در مطالعه کنسارا (۲۰۱۸) در ارزیابی زنان صعودی، میزان ویتامین D در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل (غیر مبتلا به PCOS)، کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود؛ (۷۷/۸٪ درد در مقابل ۱۲/۳٪)، همچنین رابطه معکوسی بین سطح ویتامین D با سطح مقاومت به انسولین مشاهده شد (۱۸). در مقابل در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۱۴)، سطح ویتامین D در گروه مبتلا و غیرمبتلا به PCOS اختلاف معنی‌داری با هم نداشت. همچنین ارتباطی بین سطوح ویتامین D با اختلالات متابولیکی این بیماران مشاهده نشد (۱۹).

ویتامین E نیز تأثیرات مطلوبی بر مقاومت به انسولین به‌علت مهار استرس اکسیداتیو و التهاب دارد؛ به‌طوری‌که تجویز ویتامین E از طریق بهبود وضعیت فیزیکی- شیمیایی غشای پلاسمایی ناشی از کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث بهبود عمل انسولین شود (۲۰). ویتامین E یکی از ویتامین‌های محلول در چربی می‌باشد که در سال ۱۹۲۰ میلادی کشف گردید و در سال ۱۹۳۶ میلادی از جوانه گندم جدا گردید و آلفا توکوفرول نام گرفت. این ویتامین در لایه چربی دیواره سلول و داخل سلول قرار می‌گیرد و از تخریب دیواره سلول جلوگیری می‌کند (۲۱). اثرات بهبودبخش ناشی از سطح پلاسمایی آلفا توکوفرول، بر مقاومت به انسولین در مطالعات مانینگ و همکاران (۲۰۰۴) و کابالرو (۱۹۹۳) مشاهده شده است (۲۰)(۲۲). در مطالعه مانینگ و همکاران (۲۰۰۴)، از میزان ۸۰۰ IU ویتامین E استفاده شده بود و کاهش معنی‌داری در انسولین سرم و مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد (۲۰). در مقابل مطالعه مایر دیویس و همکاران (۲۰۰۲)، عدم تأثیر ویتامین E بر مقاومت به انسولین را گزارش نمودند (۲۳).

با توجه به مطالب فوق، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک اختلال رایج، ناهمگن و وراثتی است که زنان را در طول عمرشان تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۴). این بیماری بر روی چندین سیستم اثر می‌گذارد. تشخیص زودهنگام و مدیریت بلندمدت آن می‌تواند به کنترل این سندرم کمک کند و از پیامدهای بلندمدت آن مانند مقاومت به انسولین جلوگیری کند (۲۵). تاکنون مطالعات محدودی در زمینه ارتباط دریافت غذایی ویتامین‌های D و E با مقاومت به انسولین انجام شده است که در نتایج آنها نیز تناقضاتی وجود داشت. همچنین از آنجا که عادات غذایی ریشه در فرهنگ هر منطقه در جهان دارد (۲۸)، بنابراین مطالعه حاضر با هدف ارتباط مقاومت به انسولین با دریافت غذایی ویتامین‌های D و E در زنان مبتلا به PCOS به تفکیک در ۴ فنوتیپ آن بر اساس معیار روتردام و زنان غیر مبتلا به "PCOS" انجام شد.

## روش‌کار

این مطالعه مورد- شاهدی با هدف بررسی دریافت غذایی ویتامین D و E در ۴ زیرگروه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و گروه شاهد و ارتباط آن با مقاومت به انسولین در شهر تهران طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۴ انجام گرفت. حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه مقدماتی و بررسی همبستگی بین شاخص مقاومت به انسولین با مؤلفه تغذیه، نشان داد که حداقل همبستگی بین این شاخص‌ها برابر با ۰/۵۰ می‌باشد و بنابراین با اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، تعداد نمونه لازم، بر اساس فرمول حجم نمونه برای هر زیرگروه برابر با ۲۶/۲ که تقریباً ۲۷ در نظر گرفته شد که با احتساب ۲۰٪ ریزش، در هر فنوتیپ ۳۱ نفر برآورد شد.

روش نمونه‌گیری به‌صورت در دسترس بود؛ بدین‌صورت که افراد مورد مطالعه از بین مراجعین به بخش زنان، بخش غدد بیمارستان رویین تن آرش شهر تهران (دانشگاه تربیت مدرس) و مطب خصوصی منتخب، در صورتی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند، پس از پر کردن رضایت‌نامه آگاهانه انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه در گروه مورد شامل: نژاد ایرانی، سن ۴۰-۱۸ سال، ابتلاء به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیار روتردام، عدم وجود بیماری‌های مزمن متابولیک و غیرمتابولیک مؤثر در رژیم غذایی از قبیل دیابت شیرین، کم‌کاری و پرکاری تیروئید و چربی خون، عدم مصرف هرگونه داروی تأثیرگذار بر اشتها و رژیم غذایی، عدم رعایت رژیم غذایی خاص بنا بر هر دلیل، عدم حاملگی و عدم مصرف هیچ داروی هورمونی

به‌مدت ۳ ماه قبل از شروع مطالعه بود و در صورت بروز هرگونه پیشامدی، اعم از بارداری و بیماری که نیاز به مصرف داروی خاص داشت، واحدهای پژوهش از مطالعه خارج می‌شدند. معیارهای ورود در گروه شاهد نیز شامل: سن ۴۰-۱۸ سال و فاقد هر یک از معیارهای تشخیصی PCOS (غیر هیرسوت (بدون ازدیاد موهای زائد) با سیکل‌های تخمک‌گذاری ثابت و منظم) بود که به علل دیگر به درمانگاه زنان مراجعه کرده بودند. سپس دو گروه از نظر تحصیلات، شاخص توده بدنی، وضعیت اقتصادی و وضعیت فعالیت بدنی و ورزش، با هم همسان‌سازی شدند.

در ابتدا پس از رد سایر اختلالاتی که از فنوتیپ PCOS تقلید می‌کند (نئوپلاسم تخمدان یا فوق کلیه، سندرم کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی، بیماری تیروئید و هایپرپلازی مادرزادی آدرنال با شروع در بزرگسالی (AOAH)[1] توسط پزشک از طریق ارزیابی سطوح 17OHP، DHEAS، کورتیزول، هورمون‌های تیروئیدی و پرولاکتین تشخیص داده می‌شد و سپس بر اساس معیارهای تشخیصی روتردام، وجود دو مورد از سه مورد اختلالات زیر ضروری بود: (۱. هایپرآندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم) (H)، ۲. اختلال در تخمک‌گذاری (O) ۳. نمای تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی (P) (۸).

۱. هایپرآندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم) (H): امتیاز نمره شاخص فریمن گالوی Ferriman-Gallwey، ۸ و بیشتر به‌عنوان هیرسوتیسم (هیپرآندروژنیسم بالینی) تعریف می‌شد و یا هایپرآندروژنیسم به‌صورت بیوشیمایی (به‌صورت سطوح افزایش یافته تستوسترون تام سرم و یا اندکس آندروژن آزاد (FAI[2]): هایپرآندروژمی به‌صورت تستوسترون تام سرم (TT) بیشتر از ۰/۶۸ نانوگرم در میلی‌لیتر و نمایه آندروژن آزاد (FAI) بیشتر از ۵/۳۶٪ تعریف شد (۲۶). روش ارزیابی TT, SHBG، به‌روش الکتروکمی لومینسانس و با استفاده از کیت شرکت Roche آلمان توسط دستگاه کوباس E411 اندازه‌گیری شد. FAI از تقسیم TT (نانومول بر لیتر) بر میزان SHBG (نانومول بر لیتر) ضرب در ۱۰۰ به‌دست آمد (۲۷).

۲. اختلال در تخمک‌گذاری O (Oligo/anovulation): سیکل قاعدگی بیشتر از ۳۵ روز (الیگومنوره) و یا بیشتر از ۳ ماه (آمنوره)، از نظر اختلال تخمک‌گذاری مثبت در نظر گرفته می‌شد (۲۸).

۳. نمای تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی (P): نمای سونوگرافیک PCOS به‌صورت حجم تخمدانی بیشتر از ۱۰ سانتی‌متر مکعب در حداقل یک تخمدان و یا مشاهده بیش از ۸-۵ فولیکول ریز متعدد، از نظر نمای PCOS مثبت در نظر گرفته می‌شد (۲۸).

پس از ورود به مطالعه در چهار فنوتیپ زیر قرار گرفتند:

۱) فنوتیپ کامل A=(H+P+O)

۲) فنوتایپ Ovulatory B=(H+P)

۳) فنوتایپ Normoandrogenic C=(P+O)

۴) فنوتایپ D (H+O) (۲).

در نهایت از ۱۸۲ شرکت‌کننده که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند؛ بر اساس نوع فنوتیپ، ۳۱ نفر در گروه شاهد، ۴۱ نفر در گروه A، ۳۳ نفر در گروه B، ۴۰ نفر در گروه C و ۳۷ نفر در گروه D قرار گرفتند. ارزیابی فعالیت بدنی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ آنها، در سه سطح تعیین می‌گردید. سطح اول: در حد فعالیت‌های عادی روزانه و بدون برنامه ورزشی، سطح دوم: فعالیت بدنی متوسط: (۲-۱ بار فعالیت ورزشی در هفته، هر بار به‌مدت حداقل ۲۰ دقیقه). فعالیت بدنی زیاد: (۳ یا بیش از ۳ بار فعالیت ورزشی در هفته، هربار به‌مدت حداقل ۲۰ دقیقه) (۲۹).

برای تمامی نمونه‌ها پرسش‌نامه ۱۶۸ آیتمی بسامد خوراکی (FFQ)[3] که ارزیابی روایی و پایایی آن توسط اصغری و همکاران (۲۰۱۲) انجام گرفته است، تکمیل گردید (۳۰)، (۳۱). این پرسش‌نامه به‌منظور دست‌یابی به رژیم معمول غذایی فرد طی یک سال گذشته تکمیل گردید. این پرسشنامه، شامل تمامی گروه‌های غذایی از جمله: انواع نان، برنج، ماکارونی، غلات، گروه لبنیات

[1] Adult Oncet Congenital Adrenal Hyperplasia
[2] Free Androgen Index
[3] Food Frequency Questionnaire

(شیر، ماست، دوغ، پنیر، کشک و بستنی)، گروه گوشت (گوشت گوسفندی، گاوی، چرخ کرده و تکه‌ای، گوشت ماهی، مرغ، ...)، گروه سبزیجات (سبزیجات برگی و غیر برگی)، گروه میوه‌ها (انواع میوه و آب‌میوه‌های طبیعی)، گروه روغن‌ها، انواع شیرینی‌ها، خشکبار، مغزدانه‌ها، غذاهای کنسروی، حبوبات، چای و قهوه، نوشابه و تخم‌مرغ بود. به‌منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات تغذیه‌ای از پرسش‌نامه FFQ، از نرم‌افزار طراحی شده برای آنالیز دریافت‌های مواد مغذی، بر پایه Excel استفاده شد (شامل فرمول‌های تعیین شده و برنامه‌نویسی شده در Excel می‌باشد) که در آن اقلام غذایی پرسش‌نامه بسامد خوراک به ریزمغذی‌ها تجزیه می‌گردند. در برنامه فوق برای هر یک از ریزمغذی‌های هر قلم غذایی تابعی بر پایه مقدار مواد مغذی موجود در یک گرم از هر ماده غذایی تعریف شده است. به این‌ترتیب با ورود مقدار گرم مصرفی هر یک از اقلام غذایی در سلول مربوطه آن در Excel، میزان مواد مغذی موجود در گرم مصرفی آن قلم غذایی محاسبه می‌گردد. در نهایت میزان کل مواد مغذی مصرفی هر فرد از جمع دریافت‌های تمام مواد مغذی موجود در هر یک از اقلام غذایی مصرفی به‌دست می‌آید (۳۲).

ارزیابی‌های آنتروپومتریک (قد، سونوگرافی از تخمدان‌ها، ارزیابی شاخص توده بدنی، وزن، هیرسوتیسم به‌عنوان نماد هایپرآندروژنیسم بالینی، آزمایش‌های هورمونی به‌منظور تعیین میزان آندروژن‌های سرم و پرسش درباره نظم قاعدگی انجام شد. دریافت غذایی ویتامین‌های D و E مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در این پژوهش ارزیابی مقاومت به انسولین با استفاده از شاخص HOMA صورت گرفت. شاخص HOMA به‌وسیله ماتو و همکاران (۱۹۸۵) ارائه گردید و از فرمول شاخص HOMA بر اساس حاصل‌ضرب غلظت قندخون ناشتا (میلی‌مول بر لیتر) در غلظت انسولین ناشتا (میلی‌واحد بر میلی‌لیتر) تقسیم بر ثابت ۲۲/۵ با استفاده از سطح گلوکز ناشتای سرم و سطح انسولین ناشتا محاسبه می‌شود (۳۳). نقطه برش[1] تعریف مقاومت به انسولین بر اساس معیار (cut off>۲/۵) HOMA-IR در نظر گرفته می‌شود (۳۳).

$$\text{HOMA –IR} = \text{fasting glucose } (\mu U/ml) \times \text{fasting insulin}(mmol/l) / 22{\cdot}5$$

از تمام واحدهای پژوهش در آزمایشگاه و در وضعیت ناشتا، ۵ سی‌سی خون وریدی برای بررسی قندخون ناشتا و سطح انسولین گرفته شد. قند با روش گلوکز اکسیداز و انسولین با روش ایمونورادیومتریک با کیت ایمونوتک ساخت کمپانی بک من با دقت برون آزمون ۳/۴٪ و درون آزمون ۴/۳٪ بررسی شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. در ابتدا جهت نرمالیته بودن داده‌ها از آزمون آماری کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. در صورت نرمال بودن داده‌ها برای آنالیزهای بعدی از آزمون‌های پارامتریک و در غیر این‌صورت از تست‌های نان پارامتریک استفاده شد. جهت مقایسه متغیرها از آزمون کروسکال والیس برای داده‌های غیرنرمال و آزمون آنووای یک‌طرفه برای داده‌های نرمال استفاده گردید. برای بررسی ارتباط متغیرهای کمی با یکدیگر با توجه به غیرنرمال بودن داده‌های کمی از آزمون همبستگی اسپیرمن استفاده شد. همچنین جهت بررسی برخی متغیرهای زمینه‌ای از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه بر اساس نتایج آزمون‌های کروسکال والیس، آنالیز واریانس یک‌طرفه و کای اسکوئر بین چهار زیرگروه زنان مبتلا به PCOS و گروه شاهد از نظر سن (p=۰/۰۹۹)، شاخص توده بدنی (p=۰/۹۹۰)، سطح تحصیلات (p=۰/۳۰۹)، وضعیت اقتصادی (p=۰/۲۷۵) و وضعیت فعالیت بدنی (p=۰/۸۷۱)، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت و همگن بودند (جدول ۱).

[1] Cut off point

**جدول ۱- مقایسه مؤلفه‌های دموگرافیک در آغاز مطالعه**

| مؤلفه‌های دموگرافیک / گروه | | فنوتیپ A | فنوتیپ B | فنوتیپ C | فنوتیپ D | شاهد | سطح معنی‌داری |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| سن | | ۲۸/۰۷±۴/۷۰ | ۲۷/۰۰±۴/۴۴ | ۲۷/۰۰±۵/۴۴ | ۲۹/۷۰±۶/۴۴ | ۲۹/۸۳±۵/۹۳ | *۰/۰۹۹ |
| نمایه توده بدنی | | ۲۵/۴۸±۵/۲۳ | ۲۵/۳۳±۵/۳۷ | ۲۵/۰۶±۴/۲۸ | ۲۵/۰۸±۳/۹۳ | ۲۴/۹۸±۴/۸۰ | **۰/۹۹۰ |
| وضعیت تحصیلی | زیر دیپلم | ۴ (۹/۸) | ۳ (۹/۱) | ۴ (۱۰/۰) | ۲ (۵/۴) | ۲ (۶/۵) | ***۰/۳۰۹ |
| | فوق‌دیپلم و دیپلم | ۹ (۲۲/۰) | ۵ (۱۵/۲) | ۱۰ (۲۵/۰) | ۱۵ (۴۳/۲) | ۱۴ (۴۵/۲) | |
| | و لیسانس | ۱۹ (۴۶/۳) | ۱۶ (۴۸/۵) | ۲۰ (۵۰/۰) | ۱۶ (۴۰/۵) | ۱۰ (۳۲/۳) | |
| | فوق‌لیسانس و بالاتر | ۹ (۲۲/۰) | ۹ (۲۷/۳) | ۶ (۱۵/۰) | ۴ (۱۰/۸) | ۵ (۱۶/۱) | |
| وضعیت اقتصادی | ضعیف | ۱۶ (۳۹/۰) | ۲۳ (۶۹/۷) | ۲۳ (۵۷/۵) | ۲۱ (۵۶/۸) | ۱۷ (۵۴/۸) | ***۰/۲۷۵ |
| | متوسط | ۱۶ (۳۹/۰) | ۵ (۱۵/۲) | ۱۱ (۲۷/۵) | ۷ (۱۸/۹) | ۷ (۲۲/۶) | |
| | خوب | ۹ (۲۲/۰) | ۵ (۱۵/۲) | ۶ (۱۵/۰) | ۹ (۲۴/۳) | ۷ (۲۲/۶) | |
| وضعیت فعالیت بدنی | سطح ۱ | ۲۳ (۵۶/۱) | ۲۰ (۶۰/۶) | ۲۵ (۶۲/۵) | ۲۵ (۶۷/۶) | ۲۰ (۶۷/۶) | ***۰/۸۷۱ |
| | سطح۲ | ۶ (۱۴/۶) | ۶ (۱۸/۲) | ۷ (۱۷/۵) | ۵ (۱۳/۵) | ۵ (۱۳/۵) | |
| | سطح ۳ | ۱۲ (۲۹/۳) | ۷ (۲۱/۲) | ۸ (۲۰/۰) | ۷ (۱۸/۹) | ۶ (۱۸/۹) | |

* آزمون کروسکال والیس، ** آزمون آنووای یک‌طرفه، *** آزمون کای اسکوئر

بر اساس نتایج آزمون کروسکال والیس تمامی زیرگروه‌های PCOS میزان ویتامین دریافتی کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند (p<۰/۰۰۱). در بین زیرگروه A با زیرگروه‌های B و C، زیرگروه B با زیرگروه C و نیز بین زیرگروه C با زیرگروه D نیز اختلاف آماری معناداری در میزان ویتامین D دریافتی رژیم غذایی مشاهده شد. همچنین نتایج مؤید وجود اختلاف آماری معنادار از نظر دریافت ویتامین E بین زیرگروه‌های PCOS و گروه شاهد بود (p=۰/۰۲)، به‌خصوص در زیرگروه A که دریافت روزانه ویتامین E کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند (جدول ۲).

**جدول ۲- مقایسه ویتامین D و ویتامین E دریافتی رژیم غذایی در زیرگروه‌های PCOS و گروه شاهد**

| گروه‌های مورد مطالعه | | ویتامین D (میکروگرم در دسی‌لیتر) | | ویتامین E (میکروگرم در دسی‌لیتر) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | میانگین± انحراف معیار | میانه | میانگین± انحراف معیار | میانه |
| مورد (زیرگروه‌های PCOS) | فنوتیپ A | ۱/۵۸±۱/۱۳ | ۱/۷۰ | ۱۲/۷۱±۶/۷۶ | ۱۳/۰۱ |
| | فنوتیپ B | ۲/۵۷±۱/۴۶ | ۲/۹۸ | ۱۵/۸۰±۶/۸۴ | ۱۵/۰۲ |
| | فنوتیپ C | ۳/۸۷±۱/۷۱ | ۴/۳۲ | ۱۵/۹۶±۴/۹۷ | ۱۵/۸۲ |
| | فنوتیپ D | ۱/۸۲±۱/۶۴ | ۲/۲۰ | ۱۶/۶۲±۹/۴۸ | ۱۶/۱۷ |
| شاهد | | ۵/۱۸±۲/۰۷ | ۵/۰۹ | ۱۷/۴۶±۵/۶۶ | ۱۷/۸۵ |
| سطح معنی‌داری* | | p<۰/۰۰۱ | | p=۰/۰۲ | |

* آزمون کروسکال والیس

بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر در مقایسه وضعیت مقاومت به انسولین با شاخص HOMA-IR (Cut off> ۲/۵) در زیرگروه‌های PCOS و گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری در ابتلاء به شاخص مقاومت به انسولین مشاهده شد. در فنوتیپ A یا فنوتیپ کامل PCOS (عدم تخمک‌گذاری، هیرسوتیسم و اختلال در نمای سونوگرافیک)، تعداد زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که دچار مقاومت به انسولین (HOMA-IR) نیز بودند، بیشتر از سایر گروه‌ها ۲۵ نفر (۶۱٪) بود. در فنوتیپ B (فنوتیپ هیرسوتیسم و اختلال در نمای سونوگرافیک بدون اختلال در تخمک‌گذاری)، ۱۷ نفر (۵۱/۵٪)، در فنوتیپ D (اختلال در نمای سونوگرافی و عدم تخمک‌گذاری) نیز، ۱۸ نفر (۴۸/۶٪) و در فنوتیپ C (اختلال در تخمک‌گذاری و هیرسوتیسم)، وضعیت

بهتری نسبت به بقیه داشت و ۱۵ نفر (۳۷/۵٪)، همزمان مبتلا به PCOS و HOMA-IR بودند. در گروه شاهد هم با اینکه هیچ‌گونه علائم مشخصه ابتلاء به PCOS را نداشتند، ۲ نفر (۶/۵٪) دچار مقاومت به انسولین گزارش شد. (جدول ۳).

**جدول ۳- مقایسه وضعیت مقاومت به انسولین با شاخص HOMA-IR در زیرگروه‌های PCOS و گروه شاهد**

| | زیرگروه‌های PCOS | | | | شاهد |
|---|---|---|---|---|---|
| | فنوتیپ A | فنوتیپ B | فنوتیپ C | فنوتیپ D | |
| مقاومت به انسولین | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) | تعداد (درصد) |
| H0MA-IR≤2.5 ندارد | ۱۶ (۳۹/۰) | ۱۶ (۴۸/۵) | ۲۵ (۶۲/۵) | ۱۹ (۵۱/۴) | ۲۹ (۹۳/۵) |
| H0MA-IR>2.5 دارد | ۲۵ (۶۱/۰) | ۱۷ (۵۱/۵) | ۱۵ (۳۷/۵) | ۱۸ (۴۸/۶) | ۲ (۶/۵) |
| مجموع | ۴۱ (۱۰۰) | ۳۳ (۱۰۰) | ۴۰ (۱۰۰) | ۳۷ (۱۰۰) | ۳۱ (۱۰۰) |
| نتایج آزمون کای اسکوئر | | | p<۰/۰۰۱ | | |

* Cut off >۲/۵

همچنین بر اساس نتایج آزمون همبستگی اسپیرمن، مقاومت به انسولین در برخی از زیرگروه‌های مختلف PCOS و گروه شاهد با وضعیت بسامد خوراکی در مصرف ویتامین D و ویتامین E ارتباط داشت. در زیرگروه A، ارتباط منفی و معناداری بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با دریافت غذایی ویتامین D (p=۰/۰۲۲) و ویتامین E (p=۰/۰۳۶) مشاهده شد. در زیرگروه‌های B و C بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با هیچ‌یک از دریافت غذایی ویتامین D و ویتامین E ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد (p>۰/۰۵). در زیرگروه D، ارتباط منفی و معناداری بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با دریافت غذایی ویتامین D (p=۰/۰۴۹) و ویتامین E (p=۰/۰۰۱) مشاهده شد. در گروه شاهد نیز ارتباط منفی و معناداری بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با دریافت غذایی ویتامین D (p=۰/۰۲۵) و ویتامین E (p=۰/۰۰۱) مشاهده شد (جدول ۴).

**جدول ۴- بررسی میزان همبستگی بین مؤلفه‌های غذایی با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در چهار زیرگروه PCOS و گروه شاهد با آزمون اسپیرمن**

| بررسی میزان همبستگی بین دریافت غذایی ویتامین D-E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در زیرگروه A (H+P+O) | | | |
|---|---|---|---|
| متغیر | | ویتامین D | ویتامین E |
| HOMA-IR | R | -۰/۲۵۹ | -۰/۰۱۹ |
| | P | ۰/۰۲۲ | ۰/۰۳۶ |
| بررسی میزان همبستگی بین دریافت غذایی ویتامین D-E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در زیرگروه B (H+P) | | | |
| متغیر | | ویتامین D | ویتامین E |
| HOMA-IR | R | -۰/۰۱۰ | ۰/۰۳۲ |
| | P | ۰/۹۵۵ | ۰/۸۶۱ |
| بررسی میزان همبستگی بین دریافت غذایی ویتامین D-E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در زیرگروه C (P+O) | | | |
| متغیر | | ویتامین D | ویتامین E |
| HOMA-IR | R | -۰/۱۲۰ | ۰/۰۸۲ |
| | P | ۰/۴۵۹ | ۰/۶۱۷ |
| بررسی میزان همبستگی بین دریافت غذایی ویتامین D-E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در زیرگروه D (H+O) | | | |
| متغیر | | ویتامین D | ویتامین E |
| HOMA-IR | R | -۰/۳۲۳ | -۰/۵۱۹ |
| | P | ۰/۰۴۹ | ۰/۰۰۱ |

| بررسی میزان همبستگی بین دریافت غذایی ویتامین D-E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA در گروه شاهد | | | |
|---|---|---|---|
| متغیر | | ویتامین D | ویتامین E |
| HOMA-IR | R | -۰/۴۰۲ | -۰/۵۷۷ |
| | P | ۰/۰۲۵ | ۰/۰۰۱ |

## بحث

در مطالعه حاضر، دریافت غذایی ویتامین‌های D و E با شاخص مقاومت به انسولین HOMA، مورد ارزیابی قرار گرفتند و نتایج نشان داد که مقاومت به انسولین در زیرگروه‌های مختلف PCOS و گروه شاهد با دریافت غذایی ویتامین‌های D و E ارتباط دارد. تمامی زیرگروه‌های PCOS میزان ویتامین D و ویتامین E دریافتی کمتری نسبت به گروه شاهد داشتند و در بین زیرگروه‌های PCOS، زیرگروه C، دریافت غذایی بیشتری از ویتامین D داشت. گفته می‌شود که هموستاز انسولین در زیرگروه C از سایر زیرگروه‌های PCOS بهتر است؛ چراکه دیده شده است فراوانی مقاومت به انسولین، در زیرگروه C از سایر زیرگروه‌ها کمتر بوده است که با مطالعه موقتی و همکاران (۲۰۱۳)، هم‌راستا می‌باشد (۳۴). در مطالعه مروری گورایا و همکاران (۲۰۱۷)، کاهش غلظت ویتامین D سرمی با ریسک بالای پیشرفت PCOS در ارتباط بود که مؤید نتایج مطالعه حاضر است (۳۵). مکانسیم این اثر ناشناخته است، ولی یک دلیل احتمالی، اختلال در مکانسیم‌های تنظیم‌کننده آپوپتوز تخمدان است. همچنین به‌دلیل نقش تعدیل‌کننده ایمنی، کمبود ویتامین D، ممکن است باعث ایجاد پاسخ‌های التهابی و در نتیجه آن مقاومت به انسولین شود (۱۷). در مقابل باتاچاریا و همکار (۲۰۱۳)، در مطالعه خود دریافتند که سطوح پایین سرمی ویتامین D در زنان PCOS هیچ‌گونه تفاوت معناداری با جمعیت عمومی ندارد (۱۳).

در مطالعه ماری و همکاران (۲۰۱۳)، مقدار ویتامین E در زنان مبتلا به بیماری PCOS در مقایسه با گروه کنترل، پایین گزارش گردید (۳۶) که مؤید نتایج مطالعه حاضر است.

همچنین در مطالعه حاضر در زیرگروه‌های A، D و در گروه شاهد ارتباط منفی بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با ویتامین‌های D و E مشاهده شد. در زیرگروه‌های B و C بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با هیچ یک از ویتامین‌های D و E ارتباطی مشاهده نشد. در مطالعه کنسارا (۲۰۱۸) در ارزیابی زنان صعودی چنین، میزان ویتامین D در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل (غیر مبتلا به PCOS)، کمتر از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر بود؛ (۷۷/۸ درد در مقابل ۱۲/۳٪)، همچنین رابطه معکوسی بین سطح ویتامین D با سطح مقاومت به انسولین مشاهده شد (۱۸). در مطالعه فروزان‌فرد و همکاران (۲۰۱۷)، تجویز ویتامین D با دوز IU ۴۰۰۰ روزانه، موجب کاهش مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS گردید (۳۷). در مطالعه گوپتا و همکاران (۲۰۱۷) نیز با تجویز ویتامین D با دوز IU ۶۰۰۰۰ هفتگی به‌مدت ۱۲ هفته، موجب کاهش مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS گردید (۳۸). این مطالعات همگی مؤید نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

در مقابل در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۳۸ زن که بر اساس معیار روتردام مبتلا به PCOS بودند و ۱۰۹ زن پیش از یائسگی در گروه کنترل و عدم مبتلا به PCOS انجام شد، سطح ویتامین D در گروه مبتلا و غیرمبتلا به PCOS اختلاف معنی‌داری با هم نداشت (۱۹/۶ در مقابل ۲۰/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر). همچنین ارتباطی بین سطوح ویتامین D با اختلالات متابولیکی این بیماران مشاهده نشد (۱۹). شاید علت عدم این همخوانی با نتایج مطالعه حاضر، در نوع واحدهای پژوهش باشد. مطالعه حاضر بر روی زنان سنین باروری و مطالعه کیم در زنان پیش از یائسگی انجام گرفت. همچنین در مطالعه اردبیلی و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۵۰ بیمار ۴۰-۲۰ ساله PCOS با کمبود ویتامین D انجام شد، بعد از ۲ ماه مداخله (هر ۲۰ روز یک قرص) بر روی ۲۴ نفر (تجویز مکمل ویتامین D حاوی ۵۰ هزار واحد در روز) و ۲۶ نفر (پلاسبو)، تجویز مکمل ویتامین D در میزان

گلوکز و مقاومت به انسولین بیماران مبتلا به PCOS تغییر معناداری ایجاد نکرد (۳۹) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت که البته به‌نظر می‌رسد تفاوت در نتیجه این محققان می‌تواند به حجم نمونه اندک، بازه زمانی کوتاه‌مدت مداخله و به‌تبع آن تعداد پایین دفعات تجویز مربوط باشد.

در مطالعه شیدفر و همکاران (۲۰۰۹) دریافت ۴۰۰ میلی‌گرم ویتامین E به‌مدت ۳ ماه سبب کاهش معنی‌دار در میزان انسولین و مقاومت به انسولین در گروه مصرف‌کننده در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه شد (۴۰). در مطالعه مانینگ و همکاران (۲۰۰۴) نیز که در آن از ۸۰۰ میلی‌گرم ویتامین E استفاده شده بود، کاهش معنی‌داری در انسولین سرم و مقاومت به انسولین در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد (۲۰).

به‌نظر می‌رسد ویتامین E با کاهش استرس اکسیداتیو سلولی، تغییر خواص غشایی و کاهش فعالیت التهابی (TNF, IL-6) باعث بهبود عمل انسولین و کاهش مقاومت به انسولین می‌شود. تجویز ویتامین E از طریق بهبود وضعیت فیزیکی- شیمیایی غشاء پلاسمایی ناشی از کاهش استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث بهبود عمل انسولین شود. از طرفی ویتامین E باعث افزایش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول و کاهش پراکسیدها و نیز گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[1] در میتوکندری‌ها می‌شود و چون در افراد مبتلا به PCOS، که عموماً دچار چاقی یا اضافه وزن می‌باشند به‌دلیل افزایش اسیدهای چرب آزاد فرآیند اکسیداسیون میتوکندری مختل شده، منتهی به افزایش ROS و پراکسیدها می‌شود که ROS و پراکسیدها با عملکرد انسولین تداخل ایجاد می‌کنند و ویتامین E به این دلیل می‌تواند باعث بهبود عملکرد انسولین و کاهش مقاومت به انسولین و غلظت گلوکز ناشتای سرم شود (۴۰).

در مقابل در مطالعه مایر دیویس و همکاران (۲۰۰۲) که بر روی ۸۹۳ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام گرفت، ۳۱۸ نفر از مکمل ویتامین E استفاده نمودند و ۵۷۷ نفر مکمل ویتامین E را مصرف ننمودند. در پایان چنین گزارش کردند که ویتامین E بر مقاومت به انسولین، تأثیری ندارد (۲۳) شاید علت این تفاوت در نوع واحدهای پژوهش باشد.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم همکاری بسیاری از پزشکان در زمینه درخواست آزمایشات و از دست رفتن برخی واحدهای پژوهش به‌دلیل عدم انجام آزمایش اشاره کرد. همچنین به‌علت محدودیت در بودجه اختصاص داده شده، سطح خونی ویتامین D و ویتامین E، کنترل نشد که در صورت بررسی آن به غنای علمی مطالعه افزوده می‌گردید و قدرت تفسیر نتایج را افزایش می‌داد.

## نتیجه‌گیری

وجود رابطه بین PCOS و مقاومت به انسولین، فرصت مناسبی را برای مداخله در عادات غذایی این افراد جهت پیشگیری و یا به تأخیر انداختن شروع بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲، فراهم می‌کند. همانطور که در مطالعه حاضر بین شاخص مقاومت به انسولین HOMA با دریافت غذایی ویتامین D و ویتامین E در زنان مبتلا به PCOS ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای از نوع کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بیشتر به‌منظور بررسی تجویز مکمل صناعی ویتامین D و ویتامین E به این بیماران طراحی و اجرا شود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد. منابع مالی و حمایتی این پژوهش از دانشگاه تربیت مدرس کشور ایران تأمین گردیده است. بدین‌وسیله از پرسنل محترم بخش زنان بیمارستان آرش شهر تهران تشکر و قدردانی می‌گردد. در این پژوهش هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود نداشت.

[1] Reactive Oxygen Species

# منابع


1. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 98(12):4565-92.
2. Kar S. Anthropometric, clinical, and metabolic comparisons of the four Rotterdam PCOS phenotypes: A prospective study of PCOS women. J Hum Reprod Sci 2013; 6(3):194-200.
3. Aali B, Naderi T. Evaluation of clinical, ultrasound and laboratory features of PCOS in Kerman in 1381. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2004; 6:153-61.
4. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9:144.
5. Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodaee Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. Iran J Reprod Med 2015; 13(10):591-604.
6. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol 2014; 171(4):P1-29.
7. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. Minerva Ginecol 2003; 55(5):425-39.
8. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 15nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
9. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? Fertil Steril 2012; 97(1):18-22.
10. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med 2010; 8:41.
11. Salehpour S, Manzor-Al-Ajdad O, Samani EN, Abadi A. Evaluation of homocysteine levels in patients with polycystic ovarian syndrome. Int J Fertil Steril 2011; 4(4):168-71.
12. Shah P. Polycystic Ovarian Syndrome and Its Association with Vitamin D. Ann Med Medical Res 2018; 1.1008.
13. Bhattacharya SM, Jha A. Association of vitamin D3 deficiency with clinical and biochemical parameters in Indian women with polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2013; 123(1):74-5.
14. Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. Eur J Endocrinol 2014; 171(3):R101-10.
15. Chung M, Balk EM, Brendel M, Ip S, Lau J, Lee J, et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep) 2009; 183(183):1-420.
16. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77(3):343-50.
17. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(1):26-34.
18. Kensara OA. Prevalence of hypovitaminosis D, and its association with hypoadiponectinemia and hyperfollistatinemia, in Saudi women with naïve polycystic ovary syndrome. Journal of clinical & translational endocrinology 2018;12:20-5.
19. Kim JJ, Choi YM, Chae SJ, Hwang KR, Yoon SH, Kim MJ, et al. Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome. Clinical and experimental reproductive medicine 2014; 41(2):80-5.
20. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, et al. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. Diabetes care 2004; 27(9):2166-71.
21. Dorfman L. Krause's Food & the Nutrition Care Process. Nutrition for Exercise and Sports Performance 2011; 13(24):32-62.
22. Caballero B. Vitamin E improves the action of insulin. Nutrition reviews 1993; 51(11):339-40.
23. Mayer-Davis EJ, Costacou T, King I, Zaccaro DJ, Bell RA; Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes: The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Diabetes Care 2002; 25(12):2172-7.
24. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol 2013; 6:1-13.
25. Brady C, Mousa SS, Mousa SA. Polycystic ovary syndrome and its impact on women's quality of life: More than just an endocrine disorder. Drug Healthc Patient Saf 2009; 1:9-15.
26. Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Noroozzadeh M, Azizi F. Normal cut-off values for hyperandrogenaemia in Iranian women of reproductive age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 172:51-5.
27. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. Nat Rev Endocrinol 2011; 7(4):219-31.
28. Schorge JO. Williams gynecology. 1nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

29. Kim HM, Park J, Ryu SY, Kim J. The effect of menopause on the metabolic syndrome among Korean women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2001. Diabetes Care 2007; 30(3):701-6.
30. Asghari G, Rezazadeh A, Hosseini-Esfahani F, Mehrabi Y, Mirmiran P, Azizi F. Reliability, comparative validity and stability of dietary patterns derived from an FFQ in the Tehran Lipid and Glucose Study. Br J Nutr 2012; 108(6):1109-17.
31. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. Public Health Nutr 2010; 13(5):654-62.
32. Hosseini-Esfahani F, Daneshpour MS, Mirmiran P, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Interaction of APOC3 polymorphism and dietary fats on the risk of metabolic syndrome. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2015; 16(5):345-55.
33. Hosseinpanah F, Barzin M, Keihani S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Metabolic aspects of different phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81(1):93-9.
34. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(4):E628-37.
35. Guraya SS, Alhussaini KA, Shaqrun FM, Alhazmi BH, Alkabli RS. Correlation of clinical, radiological and serum analysis of hypovitaminosis D with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Taibah Univ Med Sci 2017; 12(4):277-283.
36. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2013; 19(3):268-88.
37. Foroozanfard F, Talebi M, Samimi M, Mehrabi S, Badehnoosh B, Jamilian M, et al. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Horm Metab Res 2017; 49(8):612-617.
38. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women. J Obstet Gynaecol India 2017; 67(5):349-355.
39. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin resistance assessment in women with polycystic ovary syndrome and vitamin D deficiency. Nutr Res 2012; 32(3):195-201.
40. Shidfar F, Rezaei KH, Hosseini Esfahani SH, Heydari I. The effects of vitamin E on insulin resistance and cardiovascular diseases risk factors in metabolic syndrome. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2009; 10(5):445-54.
41.