

## The Effect of Selenium Supplementation on Lipid Profile and Glucose and Insulin Metabolism Indices in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial

Bitā Badehnoosh<sup>1</sup>, Mona Kashi<sup>2</sup>, Mehri Jamilian<sup>3</sup>, Nasrin Sharifi<sup>4\*</sup>, Zatollah Asemi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.

<sup>2</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran.

<sup>3</sup>Department of Gynecology & Obstetrics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

<sup>4</sup>Research Center for Biochemistry & Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

\*Corresponding Author:  
Nasrin Sharifi; Research Center for Biochemistry & Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

Email:  
sharifi-na@kaums.ac.ir

Received: 26 Dec, 2017  
Accepted: 18 Jan, 2018

### Abstract

**Background and Objectives:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder associated with metabolic complications, which affects about 5-10% of women of reproductive age. The present study was designed with the objective of investigating the effect of selenium supplementation on lipid profile and indices of glucose and insulin metabolism in women with PCOS.

**Methods:** This randomized double-blind controlled clinical trial, was conducted on 70 women with PCOS (age range, 18-40years). The participants were randomly divided into two groups (each 35 subjects), including the group that received selenium supplementation (200µg, daily) and the group that received placebo (100mg cellulose, daily) for 8 weeks. Fasting blood samples were collected at baseline and after 8 weeks. Data was analyzed using the analysis of covariance (ANCOVA) statistical test.

**Results:** Selenium supplementation significantly decreased the serum insulin level ( $-29.83 \pm 47.29$  vs  $+9.07 \pm 77.12$  pmol/l,  $p=0.013$ ), homeostasis model of assessment-insulin resistance (HOMA-IR) ( $-1.15 \pm 1.81$  vs  $+0.42 \pm 3.09$ ,  $p=0.011$ ), homeostatic model assessment beta cell function (HOMA-B) ( $-19.06 \pm 30.95$  vs  $+4.55 \pm 47.99$ ,  $p=0.017$ ), and increased the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) ( $+0.03 \pm 0.04$  vs  $+0.0009 \pm 0.05$ ,  $p=0.032$ ) compared to the placebo group. In addition, serum triglyceride level ( $-0.14 \pm 0.55$  vs  $+0.11 \pm 0.30$  mmol/l,  $p=0.025$ ) and very-low-density lipoprotein (VLDL) concentration ( $-0.03 \pm 0.11$  vs  $+0.02 \pm 0.06$  mmol/L,  $p=0.025$ ) significantly decreased after the intervention.

**Conclusion:** The findings of this study revealed that daily intake of selenium supplement in women with PCOS may have beneficial effects on insulin metabolism indices, serum triglyceride level, and VLDL level.

**Keywords:** Selenium; Polycystic ovary syndrome; Insulin; Metabolism; Lipid profiles; A randomized clinical trial.

## اثر مکمل یاری سلنیوم بر پروفایل لیپیدی، شاخص‌های متابولیسم گلوکز و انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

بیثا باده‌نوش<sup>۱</sup>، منا کاشی<sup>۲</sup>، مهری جمیلیان<sup>۳</sup>، نسرین شریفی<sup>۴\*</sup>، ذات‌اله عاصمی<sup>۵</sup>

### چکیده

<sup>۱</sup>گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.

<sup>۲</sup>گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

<sup>۳</sup>گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

<sup>۴</sup>مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

نسرین شریفی؛ مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

sharifi-na@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۰/۵

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۲۸

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یک اختلال غدد درون‌ریز شایع همراه با عوارض متابولیک بوده که حدود ۱۰-۵٪ زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر مکمل یاری سلنیوم بر پروفایل لیپیدی، شاخص‌های متابولیسم گلوکز و انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک صورت گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل‌شده بر روی ۷۰ زن مبتلا به PCOS (محدوده سنی ۴۰-۱۸ سال) انجام شد. شرکت کنندگان به‌طور تصادفی به دو گروه (هر کدام ۳۵ نفر) شامل: گروه دریافت کننده مکمل سلنیوم (به میزان ۲۰۰ میکروگرم به‌طور روزانه) و گروه دارونما (به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم سلولز به‌صورت روزانه) به مدت ۸ هفته تقسیم شدند. نمونه خون ناشتا در شروع مطالعه و ۸ هفته پس از آن جمع‌آوری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آماری آنالیز کوواریانس تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** مکمل سلنیوم به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطوح انسولین سرم (۲۹/۸۳±۴۷/۲۹- درمقابل ۷۷/۱۲±۹/۰۷+ پیکومول برلیتر،  $p=۰/۰۱۳$ ).

HOMA-IR (۱/۱۵±۱/۸۱- درمقابل ۰/۴۲±۳/۰۹+،  $p=۰/۰۱۱$ )، HOMA-B (۱۹/۰۶±۳۰/۹۵- درمقابل ۰/۳۳±۰/۰۴+،  $p=۰/۰۱۷$ ) و افزایش QUICKI (۰/۰۳±۰/۰۴- درمقابل ۰/۰۰۹±۰/۰۵+،  $p=۰/۰۳۲$ ) در مقایسه با گروه دارونما شد. به‌علاوه، سطوح سرمی تری‌گلیسرید (۰/۱۴±۰/۵۵- درمقابل ۰/۱۱±۰/۳۰+ میلی‌مول برلیتر،  $p=۰/۰۲۵$ ) و لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) (۰/۰۳±۰/۱۱- درمقابل ۰/۰۲±۰/۰۶+ میلی‌مول برلیتر،  $p=۰/۰۲۵$ ) پس از مداخله کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد مصرف روزانه مکمل سلنیوم در زنان مبتلا به PCOS ممکن است اثرات مفیدی بر شاخص‌های متابولیسم انسولین، سطوح سرمی تری‌گلیسرید و VLDL داشته باشد.

**کلید واژه‌ها:** سلنیوم؛ سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ انسولین؛ متابولیسم؛ الگوی لیپیدی؛ کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Badehnoosh B, Kashi M, Jamilian M, Sharifi N, Asemi Z. The effect of selenium supplementation on lipid profile and glucose and insulin metabolism indices in women with polycystic ovary syndrome. Qom Univ Med Sci J 2018;12(7):1-11. [Full Text in Persian]

با این وجود، مکمل یاری سه ماهه (با ۲۰۰ میکروگرم سلنیوم به طور روزانه) در بیماران دیابتی، سطح سرمی انسولین را تحت تأثیر قرار نداد و به افزایش سطح قندخون ناشتا منجر گردید (۱۳).  
اثرات سودمند مکمل یاری سلنیوم در بهبود هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی می تواند ناشی از تأثیر آن بر روی مهار بیان سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) و p-سلکتین باشد (۱۴). علاوه بر این، ممکن است سلنیوم مقاومت به انسولین را از طریق مهار تولید سایتوکاین های التهابی، از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و اینترلوکین-۱ (IL-1) بهبود بخشد (۱۵). بنابراین، فرض بر این است که مکمل سلنیوم ممکن است وضعیت متابولیسمی زنان مبتلا به PCOS را تحت تأثیر قرار دهد. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای در زمینه اثر مکمل یاری سلنیوم بر متغیرهای هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی در بیماران مبتلا به PCOS انجام نشده است؛ مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر این مکمل بر متغیرهای مذکور در نمونه ای از زنان مبتلا به PCOS صورت گرفت.

### روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده از مردادماه تا مهرماه سال ۱۳۹۳ بر روی زنان مبتلا به PCOS (با میانگین سنی ۴۰-۱۸ سال) و داشتن ۲ مورد از معیارهای روتردام (شامل: عدم تخمک گذاری یا کاهش تخمک گذاری، هایپراندروژنیسم و تخمدان پلی کیستیک) (۱۶) مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی - درمانی ناباروری بیمارستان کوثر اراک انجام شد.

بی نظمی قاعدگی به صورت آمنوره مزمن و یا طول چرخه قاعدگی کمتر از ۲۱ تا بیشتر از ۳۵ روز و یا بیش از ۴ روز اختلاف بین سیکل ها تعریف گردید. هایپراندروژنیسم بالینی با استفاده از روش امتیازدهی Ferriman-gallwey اصلاح شد و براساس نمودار نمره دهی رشد مو در مناطق نه گانه و یا آکنه مورد بررسی قرار گرفت (۱۷). در این روش، سرعت رشد مو در هر یک از مناطق نه گانه، از صفر (عدم رشد موهای ترمینال) تا ۴ (رشد موی گسترده) امتیاز می گیرد. علاوه بر این، همه افرادی که برای اولین بار به این مرکز مراجعه کرده بودند توسط متخصص زنان تحت معاینه قرار گرفته و پس از تشخیص PCOS، براساس روش امتیازدهی Ferriman-gallwey مورد تأیید برای جمعیت ایرانی، طبقه بندی شدند (۱۸). هیرسوتیسم هایی که در این مطالعه توسط بیماران

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یک اختلال غدد درون ریز شایع همراه با عوارض متابولیک است که حدود ۵-۱۰٪ از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد (۱). زنان مبتلا به PCOS معمولاً به انسولین مقاومند و به هیپرلیپیدمی و سایر اختلالات متابولیک مانند فشارخون بالا، دیابت بارداری (GDM)، دیابت ملیتوس نوع ۲ و دیس لیپیدمی مبتلا هستند (۲، ۳). همچنین خطر ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی (CVD) در این بیماران بالا می باشد. این موضوع که آیا زنان غیرچاق مبتلا به PCOS، مقاومت به انسولین دارند یا خیر؟ از موضوعاتی است که هنوز مورد بحث و بررسی است. اگرچه در تعدادی از مطالعات، هیچ تفاوتی از نظر مقاومت به انسولین بین زنان چاق و غیرچاق دیده نشده (۴)؛ با این وجود در تحقیقات دیگر، مقاومت به انسولین در زنان لاغر مبتلا به PCOS مشاهده شده است (۵). علاوه بر این، در چند مطالعه دیگر شیوع بالاتری از عوامل خطر CVD در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه کنترل گزارش شده که به نوبه خود بیانگر این فرضیه است که زنان مبتلا به PCOS در طول سال های پس از یائسگی در معرض افزایش خطر مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی - عروقی قرار دارند (۶). در مطالعه انجام شده توسط Dahlgren و همکاران، افزایش خطر انفارکتوس میوکارد (MI) در زنان مبتلا به PCOS، ۷ برابر بیشتر از گروه شاهد بوده است (۷).

سلنیوم یک ریزمغذی ضروری است که نقش مهمی در واکنش های اکسیداسیون، از جمله گلوکوتایون پراکسیداز و کاهش تیوردوکسین (Thioredoxin) دارد (۸). اخیراً شواهدی ارائه شده که نشان می دهد سلنیوم می تواند متابولیسم چربی و کربوهیدرات را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین در یک مطالعه مشخص گردید کمبود سلنیوم می تواند منجر به افزایش سطح گلوکز پلازما در موش های سالم و افزایش سطح آن در موش های صحرائی مبتلا به دیابت شود (۹). مطالعات invitro و invivo نیز نشان داد سلنیوم فعالیت شبیه به انسولین دارد (۱۰). در مطالعه انجام شده توسط عزیزاده و همکاران نشان داده شد مصرف سلنیوم (به میزان ۲۰۰ میکروگرم به طور روزانه و به مدت ۶ هفته) می تواند باعث کاهش معنی داری در سطح انسولین سرم و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) در زنان مبتلا به چاقی مرکزی شود (۱۱). در مطالعه دیگری مشخص گردید مصرف سلنیوم باعث کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی کلسترول تام و تری گلیسرید در خرگوش های نر سفید نیوزیلندی می شود (۱۲).

(کمتر از ۳۰، بیشتر و مساوی ۳۰) به‌طور تصادفی به دو گروه (هر کدام ۳۵ نفر) شامل: گروه دریافت‌کننده مکمل سلنیوم (به میزان ۲۰۰ میکروگرم به‌طور روزانه) و گروه دارونما (دریافت‌کننده ۱۰۰ میلی‌گرم سلولز به‌صورت روزانه) به مدت ۸ ماه تقسیم شدند. مکمل سلنیوم و دارونما به‌ترتیب توسط شرکت داروسازی Nature (کالیفرنیا ایالت متحده) و شرکت داروسازی باریج اسانس (کاشان، ایران) تولید شد.

همچنین مکمل و دارونما شکل بسته‌بندی یکسانی داشتند و بیماران و محققین از محتوای بسته تا پایان مطالعه آگاه نبودند. انتخاب تصادفی با استفاده از اعداد تصادفی که توسط رایانه ایجاد شد، انجام گرفت. تصادفی کردن و تخصیص دادن نمونه‌ها از محققین و شرکت‌کنندگان تا زمان تکمیل تحلیل آماری پنهان ماند و وظیفه ثبت نام شرکت‌کنندگان و تخصیص تصادفی نمونه‌ها برعهده ماماها‌های آموزش دیده در درمانگاه زنان بود. در آغاز این مطالعه از افراد خواسته شد رژیم غذایی معمول و سطح فعالیت بدنی خود را در طول مطالعه حفظ کرده و از هیچ‌گونه داروی کاهنده لیپید و یا داروهایی که ممکن است بر روی فیزیولوژی تولیدمثل آنها اثر بگذارد در طول ۸ هفته مداخله استفاده نکنند. جهت سنجش میزان پیروی افراد، از ایشان خواسته شد تا جعبه حاوی داروها را پس از پایان مطالعه به محققین بازگردانند. برای افزایش پذیرش و همکاری بیماران، پیام کوتاهی روی تلفن همراه ایشان جهت یادآوری دریافت مکمل روزانه ارسال گردید. جهت اطمینان از عدم تغییر در رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی معمول در طول مداخله، پرسشنامه یادآمد سه روزه خوراک (۲ روز کاری در هفته و یک‌روز تعطیل) و یادآمد سه روزه فعالیت فیزیکی توسط تمام شرکت‌کنندگان تکمیل گردید. یادآمد خوراک و فعالیت فیزیکی در هفته‌های ۲، ۴ و ۶ مداخله گرفته شد. یادآمد خوراک، مبتنی بر مقادیر برآوردشده در اندازه‌گیری‌های خانگی بود. برای اندازه‌گیری مواد مغذی مورد مصرف توسط شرکت‌کنندگان براساس یادآمد خوراکی ۳ روزه، از نرم‌افزار آنالیز تغذیه‌ای Nutritionist نسخه ۴، اصلاح‌شده برای غذاهای ایرانی (اولین بانک اطلاعاتی سان برونو - کالیفرنیا)، استفاده گردید.

قد با استفاده از متر و وزن به‌وسیله ترازو (سکا- هامبورگ- آلمان)، طبق پروتکل‌های استاندارد و در شرایطی که فرد لباس سبک داشت و بدون کفش بود، اندازه‌گیری شد. نمایه توده‌بدنی (BMI) از تقسیم وزن برحسب کیلوگرم برمربع و قد برحسب متر محاسبه گردید. محیط دورکمر در حدواسط بین استخوان ایلیاک کمرست و آخرین دنده

گزارش شد مجدداً مورد بررسی قرار گرفت و توسط متخصص زنان تأیید گردید.

در افراد دارای اختلالات قاعدگی و یا هیرسوتیسم، وجود تخمدان پلی‌کیستیک به‌وسیله سونوگرافی تشخیص داده شد. در اسکن سونوگرافی و براساس معیار روتردام، تشخیص فولیکول‌های کوچک به تعداد ۱۲ عدد یا بیشتر، نشانگر وجود تخمدان پلی‌کیستیک بود. در مجموع، ۹۹۰ زن حاضر در درمانگاه زنان، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اراک از نظر ابتلا به PCOS غربالگری شدند. از افراد با بی‌نظمی قاعدگی و یا نمره M-FG برابر ۸ یا بالاتر جهت معاینه بالینی دعوت به‌عمل آمد. در نهایت، ۷۰ زن (دارای معیارهای روتردام) وارد مطالعه شدند. در پژوهش حاضر متغیر پیامد اولیه، شاخص HOMA-IR بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول استاندارد برای کارآزمایی‌های بالینی موازی با در نظر گرفتن خطای نوع اول ( $\alpha$ ) ۰/۰۵ و خطای نوع دوم ( $\beta$ ) ۰/۲۰ و Power برابر با ۸۰٪ محاسبه گردید. براساس مطالعات پیشین (۱۱) از انحراف معیار ۱/۶۴ و تفاوت در میانگین HOMA-IR که برابر با ۱/۲ بود برای محاسبه حجم نمونه استفاده شد. بر این اساس حجم نمونه‌ای برابر با ۳۰ نفر در هر گروه تعیین گردید که با احتمال ریزش ۵ نفر در هر گروه، حجم نمونه نهایی، ۳۵ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: عدم یائسگی، عدم ابتلا به دیابت یا کم‌کاری تیروئید، مصرف نکردن داروهای مؤثر بر پروفایل هورمونی همچون داروهای ضدبارداری یا عوامل تحریک‌کننده تخمک‌گذاری، عدم پیروی از رژیم غذایی خاص، عدم مصرف مکمل سلنیوم، داروی متفورمین و زعفران در ۳ ماه گذشته بود.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به بیماری نیاز به درمان در حین مطالعه، عدم تمایل به ادامه شرکت در مطالعه، تغییر در رژیم غذایی و فعالیت بدنی، مصرف داروها و مکمل‌ها در حین مداخله که بر پیامدهای مطالعه تأثیرگذار بود.

مطالعه حاضر مطابق با معیارهای اخلاق پزشکی بیانیه هلسینکی انجام شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک به تصویب رسید. رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمام شرکت‌کنندگان اخذ گردید. در مطالعه حاضر از روش تصادفی‌سازی طبقه‌ای (Stratified randomization) جهت اطمینان از یکسان بودن گروه‌ها از نظر نمایه توده‌بدنی (BMI) و سن استفاده شد؛ بدین صورت که شرکت‌کنندگان پس از طبقه‌بندی براساس BMI (کمتر از ۲۵، بیشتر یا مساوی ۲۵) و سن

## Archive of SID

اطلاعات با حذف شرکت‌کنندگانی که از مطالعه خارج شدند با استفاده از روش Last Observation Carried Forward کاهش یافت. به‌منظور بررسی اثر مکمل‌یاری سلنیوم بر متغیرهای متابولیسم انسولین و پروفایل‌لیپیدی، از آزمون Repeated Measure Analysis of Variance جهت مقایسه تغییرات بین‌گروهی استفاده شد. در این آنالیز آماری، مداخله به‌صورت فاکتور بین‌گروهی و زمان بین دو نقطه (شروع و ۸ هفته بعد از مداخله) به‌صورت فاکتور درون‌گروهی در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و آزمون آماری آنالیز کوواریانس (به منظور کنترل اثر مقادیر پایه متغیرهایی چون سن و BMI بر تغییرات متغیرهای وابسته) تحلیل شدند. سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۰ نفر از زنان براساس معیارهای Rotterdam بررسی شدند. در میان افراد گروه سلنیوم، ۳ زن و در گروه دارونما، ۲ زن (به دلایل شخصی) از مطالعه خارج شدند که ارزیابی‌های بیوشیمیایی به‌طور کامل برای آنها انجام نشد. با این وجود، آنالیز داده‌ها براساس پروتکل ITT (Intension to Treat) در مورد تمام ۷۰ نفر انجام گرفت. در مطالعه حاضر، به‌طور میانگین میزان کمپلیانس، بالاتر از ۹۰٪ در هر دو گروه سلنیوم و دارونما بود و هیچ عارضه جانبی در پی مصرف مکمل سلنیوم در بیماران مبتلا به PCOS در طول مطالعه گزارش نشد. میانگین BMI در پایه  $25/2 \pm 3/9$  کیلوگرم بر مترمربع بود (محدوده ۱۶-۳۵ کیلوگرم بر مترمربع). متوسط سن و قد شرکت‌کنندگان بین گروه دریافت‌کننده سلنیوم و دارونما، اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. مقایسه میانگین وزن و BMI (قبل و بعد از مداخله)، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات کلی شرکت‌کنندگان در مطالعه

گروه‌ها	سلنیوم (n=۳۵)	دارونما (n=۳۵)	p <sup>۲</sup>
سن مادر (سال)	۲۵/۷±۴/۸	۲۵/۷±۴/۸	۰/۸۰
قد (سانتی‌متر)	۱۶۳/۱±۵/۵	۱۶۳/۳±۶/۵	۰/۹۲
تغییرات وزن (کیلوگرم)	۰/۸±۰/۸	۰/۵±۱/۴	۰/۴۵
وزن در شروع مطالعه (کیلوگرم)	۶۶/۷±۱۰/۰	۶۷/۱±۱۱/۰	۰/۸۷
وزن در پایان مطالعه (کیلوگرم)	۶۵/۹±۹/۸	۶۶/۶±۱۰/۸	۰/۸۰
تغییرات شاخص توده‌بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۲±۰/۳	۰/۲±۰/۵	۰/۵۳
شاخص توده‌بدنی در شروع مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۰±۳/۷	۲۵/۲±۴/۱	۰/۸۷
شاخص توده‌بدنی در پایان مطالعه (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۴/۸±۳/۶	۲۵/۰±۴/۰	۰/۸۱

۱ داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.

۲ تغییرات بین گروه‌ها براساس آزمون تی مستقل می‌باشد.

بر اساس یافته های حاصل از یاد آمد ۳ روزه خوراک در طول مداخله، تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر دریافت انرژی، کربوهیدرات ها، پروتئین، چربی، اسید چرب اشباع (SFA) و اسیدهای چرب چند غیر اشباع (PUFA) مانند کلسترول، فیبر و سلنیوم دیده نشد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: دریافت های غذایی شرکت کنندگان در طی مطالعه

گروه ها	سلنیوم (n=۳۵)	دارونما (n=۳۵)	p <sup>۲</sup>
انرژی (کیلوکالری در روز)	۲۳۶۴±۱۸۱	۲۴۰۲±۱۵۵	۰/۳۸
کربوهیدرات ها (گرم در روز)	۳۲۳/۱±۴۲/۶	۳۲۵/۷±۳۲/۹	۰/۷۹
پروتئین (گرم در روز)	۸۴/۸±۱۸/۴	۸۷/۶±۹/۲	۰/۴۶
چربی (گرم در روز)	۸۵/۰±۱۸/۰	۸۷/۱±۱۲/۹	۰/۶۰
SFA (گرم در روز)	۲۴/۰±۶/۵	۲۶/۰±۵/۸	۰/۲۲
PUFA (گرم در روز)	۲۸/۱±۶/۸	۲۸/۲±۷/۱	۰/۹۲
MUFA (گرم در روز)	۲۳/۵±۸/۰	۲۳/۰±۴/۸	۰/۷۵
کلسترول (میلی گرم در روز)	۲۱۴/۹±۱۳۹/۹	۲۲۵/۱±۱۱۷/۵	۰/۷۶
TDF (گرم در روز)	۱۷/۹±۴/۸	۱۸/۴±۴/۷	۰/۶۷
سلنیوم (میکروگرم بر دسی لیتر)	۵۶/۱±۱۰/۵	۵۸/۵±۸/۰	۰/۳۳

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می باشد.

تغییرات بین گروه ها بر اساس آزمون تی مستقل است.

SFA: اسید چرب اشباع PUFA، اسید چرب غیر اشباع با چند باند دوگانه، MUFA: اسید چرب غیر اشباع با یک باند دوگانه، TDF: کل فیبر رژیم غذایی.

دارونما شد؛ به این ترتیب که سطوح سرمی TG و VLDL-C در گروه سلنیوم، به طور معنی داری کاهش و در گروه دارونما، به طور معنی داری افزایش نشان داد (مقایسه درون گروهی در جدول شماره ۳ با ستاره مشخص شده است). در گروه دارونما سطوح سرمی LDL-C، به طور معنی داری کاهش یافت، ولی مقایسه این تغییر با میزان تغییر در سطوح سرمی LDL-C در گروه دریافت کننده سلنیوم از لحاظ آماری معنی دار نبود.

داده های مربوط به اثر مکمل یاری سلنیوم بر شاخص های متابولیسم گلوکز و پروفایل لیپیدی در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. پس از ۸ هفته مداخله در افراد دریافت کننده مکمل سلنیوم در مقایسه با دارونما، سطح انسولین سرم، شاخص HOMA-IR و HOMA-B، به طور معنی داری کاهش و شاخص QUICKI به طور معنی داری افزایش یافت (جدول شماره ۳). علاوه بر این، مصرف مکمل سلنیوم منجر به کاهش معنی داری در سطوح سرمی تری گلیسرید و غلظت VLDL-C در مقایسه با

جدول شماره ۳: اثر مکمل یاری سلنیوم بر روی متابولیسم گلوکز و پروفایل لیپیدی

p <sup>۱</sup>	دارونما (n=۳۵)			سلنیوم (n=۳۵)			گروه ها
	تغییرات	هفته هشتم	هفته صفر	تغییرات	هفته هشتم	هفته صفر	
۰/۱۱۶	-۰/۱±۰/۳۳	۵/۱۴±۰/۴۶	۵/۱۵±۰/۳۹	-۰/۲۳±۰/۷۵	۴/۶۸±۰/۶۵	۴/۹۱±۰/۵۲	قند خون ناشتا (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۱۳	۹/۰۷±۷۷/۱۲	۸۲/۶۵±۸۲/۵۰	۷۳/۵۸±۵۹/۵۰	-۲۹/۸۳±۴۷/۲۹	۵۰/۸۶±۳۲/۸۳	۸۰/۶۹±۴۲/۲۸	انسولین (پیکو مول بر لیتر)
۰/۰۱۱	۰/۴۲±۳/۰۹	۳/۲۰±۳/۴۲	۲/۷۸±۲/۲۵	-۱/۱۵±۱/۸۱	۱/۸۵±۱/۲۲°	۳/۰۰±۱/۶۹	HOMA-IR
۰/۰۱۷	۴/۵۵±۴۷/۹۹	۴۹/۴۲±۴۹/۷۴	۴۴/۸۷±۳۹/۷۵	-۱۹/۰۶±۳۰/۹۵	۳۱/۳۰±۲۲/۲۶°	۵۰/۳۶±۲۶/۶۷	HOMA-B
۰/۰۳۲	۰/۰۰۰۹±۰/۰۵	۰/۳۴±۰/۰۴	۰/۳۴±۰/۰۳	۰/۰۳±۰/۰۴	۰/۳۶±۰/۰۳°	۰/۳۳±۰/۰۳	QUICKI
۰/۰۲۵	۰/۱۱±۰/۰۳	۱/۴۱±۰/۷۰°	۱/۳۰±۰/۵۹	-۰/۱۴±۰/۵۵	۱/۱۲±۰/۴۸	۱/۲۶±۰/۸۳	تری گلیسرید (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۲۵	۰/۰۲±۰/۰۶	۰/۲۸±۰/۱۴°	۰/۲۶±۰/۱۱	-۰/۰۳±۰/۱۱	۰/۲۲±۰/۰۹	۰/۲۵±۰/۱۴	VLDL (میلی مول بر لیتر)
۰/۹۹۳	-۰/۱۵±۰/۶۲	۴/۲۵±۰/۷۶	۴/۴۰±۰/۷۶	-۰/۱۵±۰/۶۲	۳/۹۳±۰/۸۷	۴/۸±۰/۹۴	کلسترول توتال (میلی مول بر لیتر)
۰/۱۶۸	-۰/۲۵±۰/۶۳	۲/۰۳±۰/۶۷°	۲/۲۸±۰/۶۲	-۰/۰۳±۰/۷۵	۱/۹۲±۰/۵۶	۱/۹۵±۰/۷۰	LDL (میلی مول بر لیتر)
۰/۰۹۱	۰/۰۶±۰/۳۲	۱/۵۷±۰/۳۸	۱/۵۱±۰/۲۴	-۰/۰۶±۰/۲۵	۱/۴۸±۰/۳۴	۱/۵۴±۰/۲۷	HDL (میلی مول بر لیتر)
۰/۵۱۶	-۰/۰۶±۱/۵۷	۷۹/۶۰±۱/۴۷	۸۰/۲۵±۱/۱۲	-۰/۰۸±۰/۹۰	۷۶/۱۴±۸/۸۸	۷۷/۰۰±۸/۸۵	دور کمر (سانتی متر)
۰/۴۷۹	-۰/۵۱±۱/۷	۹۶/۲۵±۱/۲۰	۹۶/۷۷±۹/۹۶	-۰/۰۸±۱/۸۲	۹۳/۰۱±۸/۴۱	۹۳/۸۲±۸/۶۴	دور باسن (سانتی متر)

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می باشد.

بر اساس روش آماری Repeated Measure Analysis Of Variance (تداخل زمان و گروه مطالعه) به دست آمده است.

FPG: گلوکز ناشتا پلاسما؛ HOMA-IR: مدل هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین؛ HOMA-B: مدل هموستازی ارزیابی عملکرد سلول بتا؛

QUICKI: شاخص ارزیابی کمی حساسیت به انسولین.

\* تفاوت معنی دار نسبت به مقدار پایه.

جدول شماره ۴: تغییرات تعدیل شده در متغیرهای متابولیک در بیماران PCOS

گروه ها	دارونما (n=۳۵)	سلنیوم (n=۳۵)	p
قند خون ناشتا (میلی مول بر لیتر)			
مدل ۱*	۰/۰۵±۰/۰۸	-۰/۲۹±۰/۰۸	۰/۰۰۹
مدل ۲**	۰/۰۵±۰/۰۹	-۰/۲۹±۰/۰۹	۰/۰۱۰
انسولین (پیکومول بر لیتر)			
مدل ۱*	۷/۱۹±۹/۸۶	-۲۷/۹۵±۹/۸۶	۰/۰۱۴
مدل ۲**	۷/۳۲±۹/۷۳	-۲۸/۰۹±۹/۷۳	۰/۰۱۲
HOMA-IR			
مدل ۱*	۰/۳۷±۰/۴۰	-۱/۱۰±۰/۴۰	۰/۰۱۱
مدل ۲**	۰/۳۸±۰/۳۹	-۱/۱۱±۰/۳۹	۰/۰۱۰
HOMA-B			
مدل ۱*	۲/۹۹±۶/۰۷	-۱۷/۵۱±۶/۰۷	۰/۰۲۰
مدل ۲**	۳/۰۶±۵/۹۷	-۱۷/۵۹±۵/۹۷	۰/۰۱۷
QUICKI			
مدل ۱*	۰/۰۰۳±۰/۰۰۷	۰/۰۲±۰/۰۰۷	۰/۰۴۰
مدل ۲**	۰/۰۰۳±۰/۰۰۷	۰/۰۲±۰/۰۰۷	۰/۰۳۹
تری گلیسرید (میلی مول بر لیتر)			
مدل ۱*	۰/۱۱±۰/۰۶	-۰/۱۴±۰/۰۶	۰/۰۰۹
مدل ۲**	۰/۱۱±۰/۰۶	-۰/۱۴±۰/۰۶	۰/۰۰۹
VLDL (میلی مول بر لیتر)			
مدل ۱*	۰/۰۲±۰/۰۱	-۰/۰۲±۰/۰۱	۰/۰۰۹
مدل ۲**	۰/۰۲±۰/۰۱	-۰/۰۲±۰/۰۱	۰/۰۰۹

- داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار می باشد.

- نتایج بر اساس روش آماري کوارانس یک طرفه به دست آمده است.

\* مدل شماره ۱: آزمون آماري کوارانس یک طرفه با تعدیل مقادیر پایه متغیرها؛

\* مدل شماره ۲: آزمون آماري کوارانس یک طرفه با تعدیل مقادیر پایه متغیرها، سن و BMI؛

HOMA-IR: مدل هموستازی ارزیابی مقاومت به انسولین؛ HOMA-B: مدل هموستازی ارزیابی عملکرد سلول β؛

QUICKI: شاخص ارزیابی کمی حساسیت به انسولین می باشد.

پروفایل لیپیدی در زنان مبتلا به PCOS مورد ارزیابی قرار داد. یافته های این مطالعه نشان داد مصرف مکمل سلنیوم باعث بهبود عملکرد انسولین، کاهش سطوح سرمی تری گلیسرید و VLDL در افراد مبتلا به PCOS می شود. هیچ عارضه جانبی پس از مصرف سلنیوم در بیماران مبتلا به PCOS در طول مطالعه دیده نشد. باید این نکته را در نظر گرفت که متوسط سلنیوم دریافتی رژیم غذایی در شرکت کنندگان مطالعه، کمتر از حداکثر نرمال (دوز ۴۰۰ میکروگرم) بود. مطالعات پیشین در رابطه با عوارض جانبی مکمل سلنیوم بر وضعیت سلامتی، حتی در افرادی که به میزان زیادی سلنیوم از رژیم غذایی دریافت می کردند، نتایج متناقضی را گزارش کرده اند؛ به عنوان مثال در یک مطالعه توسط Bruk و همکاران (۲۰) مشخص گردید مقدار دریافت متوسط مکمل سلنیوم (تقریباً ۲۰۰ میکروگرم روزانه) و

همچنین مکمل سلنیوم بر سطوح قند خون ناشتا (FPG)، سایر اجزای پروفایل لیپیدی، دور کمر و دور باسن، تأثیر معنی داری نداشت. بر اساس آزمون آماري واریانس یک طرفه، سطوح سرمی FPG در پایه بین گروه های مطالعه دارای اختلاف معنی داری بود؛ با این حال پس از کنترل این متغیر، تغییری در یافته های قبلی مشاهده نشد. پس از کنترل مقادیر پایه FPG در دو گروه پس از مداخله، سطح این متغیر در گروه سلنیوم، به طور معنی داری نسبت به گروه دارونما کاهش یافت و پس از کنترل بر اساس متغیرهای سن و BMI، این یافته و نتایج قبلی بدون تغییر باقی ماند (جدول شماره ۴).

## بحث

مطالعه حاضر، اولین مطالعه کارآزمایی بالینی بود که اثر مکمل یاری سلنیوم را بر متغیرهای متابولیسم انسولین و

P - سلکتین می باشد (۱۴). به علاوه، سلنیوم دارای خواص شبه انسولینی بوده و ممکن است به عنوان یک ضد دیابت عمل کند (۱۰). همچنین سلنیوم عملکرد انسولین را از طریق مهار سایتوکاین های التهابی، از جمله TNF- $\alpha$  و IL-1 بهبود می بخشد (۱۵). در مطالعه حاضر، مصرف مکمل سلنیوم در بیماران مبتلا به PCOS منجر به کاهش معنی داری در سطح سرمی تری گلیسرید و VLDL در مقایسه با دارونما شد؛ در صورتی که اثری بر سایر پروفایل های لیپیدی نداشت (۱۱). در راستای یافته های مطالعه حاضر، کاهش قابل توجهی در سطوح سرمی تری گلیسرید بعد از دریافت روزانه ۲۰۰ میکروگرم مکمل سلنیوم به مدت ۶ هفته در زنان با چاقی مرکزی مشاهده گردید، اما اثری بر سایر لیپید پروفایل ها گزارش نشد. بر اساس نتایج مطالعات پیشین، مصرف سلنیوم باعث کاهش معنی داری در سطوح تری گلیسرید در خرگوش های سفید نر نیوزیلندی (۱۲) و بهبود پروفایل لیپیدی در مدل های حیوانی با اختلالات لیپیدی می شود (۲۹، ۳۰).

Cheung و همکاران نشان دادند مصرف ویتامین C، E، بتاکاروتن و مکمل سلنیوم (به مدت ۱۲ هفته) نیز منجر به افزایش سطح سرمی VLDL در بیماران مبتلا به بیماری کرونری قلب می گردد (۳۱). علاوه بر این، مکمل سلنیوم (به میزان ۱۰۰ میلی گرم در روز) در زنان باردار بر روی سطح LDL-C و HDL-C خون بدننا بی تأثیر است و باعث افزایش سطح سرمی تری گلیسرید می شود (۳۲). دلایل یافته های ناهمگون در مطالعات شامل: شیوه های مطالعاتی متفاوت، دوزهای متفاوت سلنیوم و عدم توجه به مقادیر اولیه متغیرهای وابسته، همچنین خصوصیات افراد شرکت کننده در مطالعه می باشد. افزایش بیان ژن دهیدروژنازهای با زنجیره بلند آسیل کو A، دهیدروژنازهای با زنجیره متوسط و بیان ژن آنزیم های مرتبط با بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب، در پی مصرف سلنیوم می تواند منجر به افزایش متابولیسم چربی ها شود (۳۳). در مطالعه حاضر، تغییرات بین گروهی نشان دهنده افزایش معنی داری در سطوح تری گلیسریدهای سرم و VLDL در گروه دارونما بود که ممکن است نتیجه افزایش لپتین مایع فولیکولی و هورمون ویسفاتین (Visfatine) باشد (۳۴). برای تأیید این یافته ها به مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است.

مطالعه حاضر همچون دیگر مطالعات دارای محدودیت هایی بود، از جمله اینکه به علت بودجه محدود، اثرات مکمل یاری سلنیوم بر سلنیوم پلاسما و ادار، عوامل التهابی و سطوح هورمون های آندروژن بررسی نشد. همچنین دوره مداخله نسبتاً کوتاه بود؛ در صورتی که طول مدت مداخله

مقادیر بالای آن ( تقریباً ۶۰۰ میکروگرم روزانه) به صورت سلنومتیونین (Selenomethionine) در داوطلبان سنین بالاتر یا مساوی ۱۸ سال، به مدت ۱۶ هفته با عارضه ای همراه نبوده است (۲۱)؛ با این حال، برخی از مطالعات ریزش مو و درماتیت را به عنوان عارضه جانبی مکمل سلنیوم گزارش کرده اند. برای بررسی پتانسیل تراژوئیسمی و توکسیسمی ناشی از مصرف طولانی مدت سلنیوم، نیاز به مطالعات بیشتری است. بیماران مبتلا به PCOS در معرض خطر هیپوسوتیسم، افزایش فاکتورهای التهابی، افزایش فشارخون، افزایش پروفایل چربی و افزایش خطر بیماری های قلبی - عروقی (CVD) مرتبط با مقاومت به انسولین قرار دارند (۲۲). در مطالعه حاضر مصرف مکمل سلنیوم به مدت ۸ هفته در زنان مبتلا به PCOS منجر به کاهش معنی داری در سطوح سرمی انسولین، HOMA-IR و HOMA-B و افزایش معنی دار در QUICKI در مقایسه با دارونما شد، ولی اثری بر سطوح سرمی FPG نداشت. در مطالعات معدودی به بررسی آثار مکمل یاری سلنیوم بر متغیرهای متابولیسم انسولین پرداخته شده است. همسو با یافته های مطالعه حاضر، در یک مطالعه توسط علیزاده و همکاران (۱۱)، کاهش معنی داری در سطوح سرمی انسولین و HOMA-IR در پی مصرف روزانه ۲۰۰ میکروگرم مکمل سلنیوم در زنان با چاقی مرکزی به مدت ۶ هفته دیده شد (۲۳). Campbell و همکاران نیز نشان دادند سلنیوم بیان ژن در سلول های بتای پانکراس و عملکرد جزایر سلولی ترشح کننده انسولین را در محیط کشت سلولی افزایش می دهد (۲۴). برخلاف پژوهش حاضر، در برخی از مطالعات اثر مطلوبی از مکمل یاری سلنیوم بر عملکرد انسولین دیده نشده است؛ به عنوان مثال در یک مطالعه توسط فقیهی و همکاران، در سطوح سرمی انسولین بعد از مصرف مکمل سلنیوم به مدت ۳ ماه در بیماران دیابتی، تفاوت معنی دار نبود (۱۳). هایپرانسولینمی و مقاومت به انسولین، یافته ای شایع در بیماران PCOS است که منجر به افزایش خطر CVD (۲۵)، دیابت بارداری و دیابت نوع ۲، همچنین هیپرلیپیدمی در این بیماران می شود (۳، ۲). بر اساس نتایج یک مطالعه متاآنالیز، غلظت سلنیوم ارتباط معکوسی با خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب (CHD) در مطالعات مشاهده ای دارد (۲۶). کارآزمایی های تصادفی دیگر اثر مکمل یاری سلنیوم در ترکیب با سایر ویتامین ها و مواد معدنی را بر CVD بررسی کرده اند که نتیجه ای به همراه نداشته است (۲۷، ۲۸). در مطالعه حاضر، اثرات سودمند مصرف سلنیوم در بهبود پارامترهای متابولیسم انسولین احتمالاً در ارتباط با اثر سلنیوم بر مهار بیان ژن سیکلو اکسیژناز (COX2) و



طولانی‌تر می‌تواند تغییرات بیشتری را در سطوح در گردش پروفایل لیپیدی نشان دهد.

علاوه بر این، اثرات سودمند مکمل سلنیوم بر سطوح گلوکز و تری‌گلیسرید بعد از غذا اهمیت خاصی دارد که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده این متغیرها مورد ارزیابی قرار گیرند.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، می‌توان گفت مصرف روزانه ۲۰۰ میکروگرم مکمل سلنیوم به مدت ۸ هفته در زنان مبتلا به PCOS، اثرات مفیدی بر متغیرهای متابولیسم انسولین، تری‌گلیسرید و VLDL دارد، اما اثری بر قندخون ناشتا و سایر پروفایل‌های لیپیدی ندارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی (به شماره ۱۸-۱۶۶-۹۳)، مصوب در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس خود را نسبت به حمایت مالی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اراک اعلام می‌دارند.

### شماره ثبت بالینی:

IRCT: 201408155623N25

### References:

1. Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome as a paradigm for prehypertension, prediabetes, and preobesity. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(12):500. PubMed
2. Cassar S, Teede HJ, Harrison CL. Biomarkers and insulin sensitivity in women with PCOS: Characteristics and predictive capacity(2014). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(1):50-8. PubMed
3. Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(5):623-31. PubMed
4. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74. PubMed
5. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: Evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58(3):487-91. PubMed
6. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):111-33, vii. PubMed
7. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71(8):599-604. PubMed
8. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem* 2009;284(2):723-7. Link
9. Reddi AS, Bollineni JS. Selenium-deficient diet induces renal oxidative stress and injury via TGF-beta1 in normal and diabetic rats. *Kidney Int* 2001;59(4):1342-53. PubMed
10. Stapleton SR. Selenium: An insulin-mimetic. *Cell Mol Life Sci* 2000;57(13-14):1874-9. PubMed
11. Alizadeh M, Safaeiyan A, Ostadrahimi A. Effect of L-arginine and selenium added to a hypocaloric diet enriched with legumes on cardiovascular disease risk factors in women with central obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Nutr Metab* 2012;60(2):157-168. PubMed
12. Kang BP, Bansal MP, Mehta U. Hyperlipidemia and type I 5'-monodeiodinase activity: Regulation by selenium supplementation in rabbits. *Biol Trace Elem Res* 2000;77(3):231-9. PubMed

- 13 Faghihi T, Radfar M, Barmal M. A Randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: Effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther* 2014;21(6):491-5. PubMed
- 14 Li YB, Han JY, Jiang W. Selenium inhibits high glucose-induced cyclooxygenase-2 and P-selectin expression in vascular endothelial cells. *MolBiol Rep* 2011;38(4):2301-6. PubMed
- 15 Brigelius-Flohe R, Banning A, Kny M. Redox events in interleukin-1 signaling. *Arch Biochem Biophys* 2004;423(1):66-73. PubMed
- 16 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25. PubMed
- 17 Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(7):815-30. PubMed
- 18 RamezaniTehrani F, Minooe S, Azizi F. Validation of a simplified method to assess hirsutism in the Iranian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174:91-95. PubMed
- 19 Pisprasert V, Ingram KH, Lopez-Davila, MF. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: Impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. *Diabetes Care* 2013;36(4):845-53. PubMed
- 20 Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):804-10. PubMed
- 21 Aldosary BM, Sutter ME, Schwartz M. Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(1):57-64. PubMed
- 22 Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012;3(1):27-47. PubMed
- 23 Wang C, Yang S, Zhang N, et al. Long-term supranutritional supplementation with selenate decreases hyperglycemia and promotes fatty liver degeneration by inducing hyperinsulinemia in diabetic db/db mice. *PLoS One* 2014 1;9(7):e101315. PubMed
- 24 Campbell SC, Aldibbiat A, Marriott CE, Landy C, Ali T, Ferris WF, et al. Selenium stimulates pancreatic beta-cell gene expression and enhances islet function. *FEBS Lett* 2008;582(15):2333-7. PubMed
- 25 Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003;24(3):302-12. PubMed
- 26 Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):762-73. PubMed
- 27 Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345(22):1583-92. PubMed
- 28 Herberg S. [The SU.VI.MAX study, a randomized, placebo-controlled trial on the effects of antioxidant vitamins and minerals on health]. *Ann Pharm Fr* 2006;64(6):397-401. PubMed
- 29 Wojcicki J, Rozewicka L, Barcew-Wiszniewska B, Samochowiec L, Juźwiak S, Kałubowska D. Effect of selenium and vitamin E on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 1991;87(1):9-16. PubMed
- 30 Kaur HD, Bansal MP. Studies on HDL associated enzymes under experimental hypercholesterolemia: Possible modulation on selenium supplementation. *Lipids Health Dis* 2009;8:55. PMC
- 31 Cheung MC, Zhao XQ, Chait A. Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(8):1320-6. PubMed

- 32 Boskabadi H, Maamouri G, Rezagholizade Omran F. Effect of prenatal selenium supplementation on cord blood selenium and lipid profile. *Pediatr Neonatol* 2012;53(6):334-9. PubMed
- 33 Kim JE, Choi SI, Lee HR, Hwang IS, Lee YJ, An BS. Selenium significantly inhibits adipocyte hypertrophy and abdominal fat accumulation in OLETF rats via induction of fatty acid beta-oxidation. *Biol Trace Elem Res* 2012;150(1-3):360-370.PubMed
- 34 Tsouma I, Kouskouni E, Demeridou S. Lipid lipoprotein profile alterations in Greek infertile women with polycystic ovaries: Influence of adipocytokines levels. *In Vivo* 2014;28(5):935-9. PubMed