

دراسة تأثير الميتفورمين على البدانة واضطراب الطمث عند مريضات PCOS

الدكتور محمد النقري *
الدكتورة صفاء سلمان **
ناهدة إبراهيم محفوض ***

(تاريخ الإيداع 18 / 9 / 2008. قُبِلَ للنشر في 3 / 11 / 2008)

□ الملخص □

إن الهدف من هذه الدراسة هو معرفة تأثير تطبيق دواء الميتفورمين على عينة من مريضات لديهن متلازمة المبيض متعدد الكيسات (polycystic ovary syndrome) خاصة فيما يتعلق بالبدانة وتواتر الطمث ، ثم مقارنة التغيرات السريرية والمخبرية قبل وبعد العلاج . وأخيراً النظر في إمكانية اعتبار الميتفورمين كواحد من الأدوية الحديثة في علاج المتلازمة .

تضمنت العينة (50) مريضة ، تم انتقاء المريضات بعد تشخيص المتلازمة سريرياً ومخبرياً وبالأموح فوق الصوت .

لقد حقق الدواء فائدة معقولة في زيادة تواتر الطمث وفي تحسين قيمة مؤشر كتلة الجسم BMI ونسبة الخصر/الورك W/H .

تبين لنا من خلال البحث أن الميتفورمين مفيد لمريضات PCOS مع خلل تحمل السكر سيما البدينات عن تحسين عمل الأنسولين على مستوى الخلية دون التأثير على مستوى الأنسولين .

الكلمات المفتاحية: متلازمة المبيض متعدد الكيسات، الميتفورمين، المقاومة للأنسولين.

*أستاذ - قسم التوليد و أمراض النساء- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

** أستاذ مساعد - قسم التوليد و أمراض النساء- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم التوليد و أمراض النساء- كلية الطب- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

The Influence of Metformine on Obesity and Menstrual Disorders in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients

Dr. Mouhamed Alnokari*
Dr. Safaa Salman**
Nahidah Mahfoud***

(Received 18 / 9 / 2008. Accepted 3/11/2008)

□ ABSTRACT □

The aim of this research is to study the effects of Metformin administration on a sample of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), especially regarding obesity and menstrual disorders. This study also aims to compare clinical and laboratory changes before and after treatment . Finally, we consider the possibility of using Metformin as a new drug for the treatment of this syndrome. The sample included (50) patients diagnosed with PCOS. This diagnosis was confirmed through clinical, laboratory, and ultra-sound examinations. Metformin produced a good result in increasing menstrual frequency and making the value of BMI and W/H close to being normal.

Keywords: Metformin , insulin resistance, PCOS

* Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

إن متلازمة المبيض متعدد الكيسات هي الاضطراب الأكثر شيوعاً في وظيفة المبيض عند النساء في سن النشاط التناسلي ، تتميز هذه المتلازمة باللاباضة المزمدة - زيادة الأندروجين مع مظاهر سريرية لدورات طمثية غير منتظمة ، شعرا نية و/أو العد [1] .

لقد سجل وجود مقاومة للأنسولين وفرط الأنسولين الناتج عنها زيادة الوزن عند مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات ، كما أن للأنسولين تأثير مباشر على إنتاج المبيض للأندر وجينات ، فإن المقاومة للأنسولين ربما تلعب دوراً في الآلية المرضية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات [2] .

لقد اكتشف حديثاً دور العوامل التي تزيد الحساسية للأنسولين في PCOS عندما تعطى كمعالجة قصيرة الأمد في علاج المقاومة للأنسولين عند مريضات PCOS .

على أية حال ، أظهرت دراسات مضبوطة أن إعطاء 500 ملغ ميتفورمين ثلاث مرات يومياً ينقص إفراز الأنسولين وينقص إنتاج المبيض من 17 هيدروكسي بروجيستيرون مع تحسن عفوي للاباضة أو محرض بالكلوميفين ، كما أنه يسرع نقصان الوزن [2]، علماً أن الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً: إسهال، غثيان، إقياء، ألم بطني، عسر هضم، تطبل بطن [7] .

هذه الموجودات تقترح استئطاب جديد للميتفورمين كتنبيق جديد في علاج فرط الأندر وجينية المبيضية واللاباضة وإنقاص الوزن عند مريضات PCOS ، كما أنه ربما يكون مفيداً في علاج المقاومة للأنسولين ، وإنقاص خطورة الداء السكري II والأمراض القلبية الوعائية عند تلك المريضات.

أهمية البحث و أهدافه:

*شيع متلازمة المبيض متعدد الكيسات في الساحل السوري، وما تسببه من مشاكل نفسية وسريه للمريضات.
*عدم وجود دراسة مشابهة في الساحل السوري.
*تنبيق دواء الميتفورمين على عينة الدراسة و مقارنة التغيرات السريه و المخبرية المتعلقة بالبدانة و تواتر الطمث قبل و بعد العلاج.

طرائق البحث و مواده:

مادة البحث:

1-عينة من خمسين مريضة من السيدات اللاتي راجعن قسم التوليد و أمراض النساء في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية ما بين 2007/1/1 و 2008/6/1 و اللاتي شخص لديهن متلازمة المبيض متعدد الكيسات سريريا ومخبريا وبالأمواف فوق الصوتية.

2- الميتفورمين.

3-مواد للتحاليل الهرمونية.

تقوم خطة العمل على تنبيق دواء الميتفورمين على عينة الدراسة، ومن الأسماء التجارية الموجودة في القطر Glycephage وهو موجود بعيار 500ملغ و عيار 850ملغ لمدة 6 أشهر بجرعة 1500ملغ يومياً، ولن يطلب من

المريضات إجراء حمية صارمة أو تمارين رياضية قاسية وذلك لدراسة تأثير الدواء بشكل معزول عن تأثير إنقاص الوزن، وتقوم الخطة على:

1-دراسة التغيرات السريرية المتعلقة بالبدانة وتواتر الطمث قبل وبعد العلاج(الوزن،مشر ككتلة الجسمBMI، نسبة الخصر/الورك W/H،تواتر الطمث).

2-تحاليل هرمونية:FSH-LH-LH/FSH-DHEAS-تستسترون.

3-انتقاء مريضات الدراسة: مريضة في سن النشاط التناسلي، لديها تباعد طموث منذ البلوغ أو انقطاع طمث ثانوي مع مظاهر فرط الأندروجين(مظاهر سريرية مع أو بدون مظاهر مخبرية)، وذلك بعد نفي فرط بروتين الدم (بمعيار البرولاكتين وتحري ثر الحليب)، ونفي قصة الدرق بعيار TSH ، وتحري القصة الشخصية والعائلية. أما بالأيكو: يعتبر المظهر الصدوي نموذجيا عند وجود ما لا يقل عن 8 كيسات جرابية لا يزيد كل منها عن 10 ملم مع تسمك اللحمه المبيضية [3] .

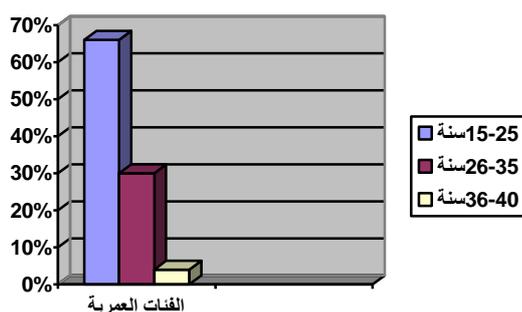
وتم السؤال في دراستنا عن وجود سوابق (عقم، إسقاط، داء سكري، فرط شحوم، ارتفاع ضغط) ، وتم استبعاد 5 مريضات كان لديهن عقم من الدراسة، كما تم استبعاد المريضات اللاتي عندهن فرط بروتين الدم أو اضطرابات درقية.

النتائج و المناقشة:

وجدنا في دراستنا أن أعلى نسبة لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات كانت عند النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 15-25 سنة كما هو موضح في الجدول رقم (1).

الجدول رقم(1) يبين توزع مريضات العينة حسب الفئات العمرية.

النسبة المئوية	عدد المريضات	الفئات العمرية
66	33	15 – 25 سنة
30	15	26-35 سنة
4	2	36-40



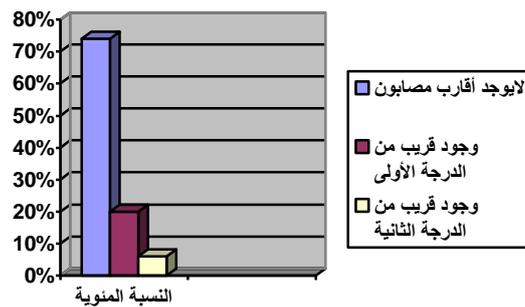
مخطط رقم(1) يبين توزع مريضات العينة حسب الفئات العمرية.

كان عدد المريضات اللواتي يعانين من متلازمة المبيض متعدد الكيسات مع وجود نفس الإصابة عند أقارب من الدرجة الأولى 10 مريضات بنسبة(20%)، وعدد المريضات اللاتي يعانين من متلازمة المبيض متعدد الكيسات مع وجود نفس الإصابة عند أقارب من الدرجة الثانية 3 مريضات بنسبة(6%)، بينما كان عدد المريضات اللاتي يعانين

من هذه المتلازمة دون وجود قصة مشابهة عند أحد الأقارب 37 مريضة بنسبة (74%)، كما هو مبين في الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ودور الوراثة.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
74	37	لا يوجد أقارب مصابون
20	10	وجود قريب I (أخت، أم)
6	3	وجود قريب II (بنات العم)

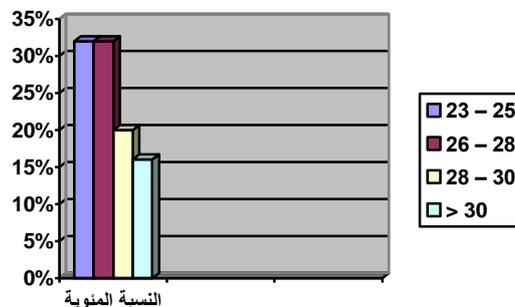


مخطط رقم (2) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ودور الوراثة.

في دراستنا كان عدد المريضات اللاتي ليس عندهن بدانة (مشعر كتلة الجسم طبيعي) مساوٍ لعدد المريضات اللاتي عندهن بدانة خفيفة (مشعر كتلة الجسم 26-28 بنسبة 32%) لكل منهما كما هو مبين في الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ومشعر كتلة الجسم.

النسبة المئوية	عدد المريضات	مشعر كتلة الجسم
32	16	25 - 23
32	16	28 - 26
20	10	30 - 28
16	8	30 <

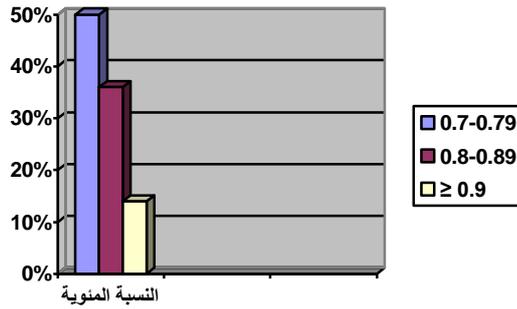


مخطط رقم (3) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ومشعر كتلة الجسم.

كما كان عدد المريضات اللاتي عندهن نسبة الخصر /الورك هو 25 مريضة بنسبة (50%) وهي أعلى نسبة لمريضات دراستنا كما هو مبين في الجدول رقم(4).

الجدول رقم (4) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ونسبة الخصر/ الورك.

النسبة المئوية	عدد المريضات	الخصر / الورك
50	25	0.79 – 0.7
36	18	0.89 – 0.8
14	7	0.9 ≤

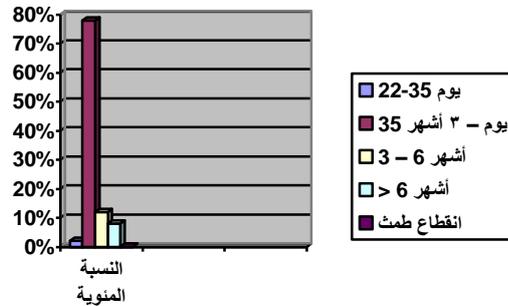


مخطط رقم (4) يبين العلاقة بين متلازمة المبيض متعدد الكيسات ونسبة الخصر/ الورك.

تبين من خلال دراستنا أن أكبر عدد من مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات كان تواتر الطمث عندهن بين 35 و 90 يوم بنسبة (78%)، ولم توجد أي مريضة في دراستنا عانت من انقطاع طمث بدئي كما هو مبين في الجدول رقم (5).

الجدول رقم (5) يبين نسبة تواتر الطمث عند مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

النسبة المئوية	عدد المريضات	تواتر الطمث
2	1	35-22 يوم
78	39	35 يوم – 3 أشهر
12	6	3 – 6 أشهر
8	4	< 6 أشهر



مخطط رقم (5) يبين نسبة تواتر الطمث عند مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

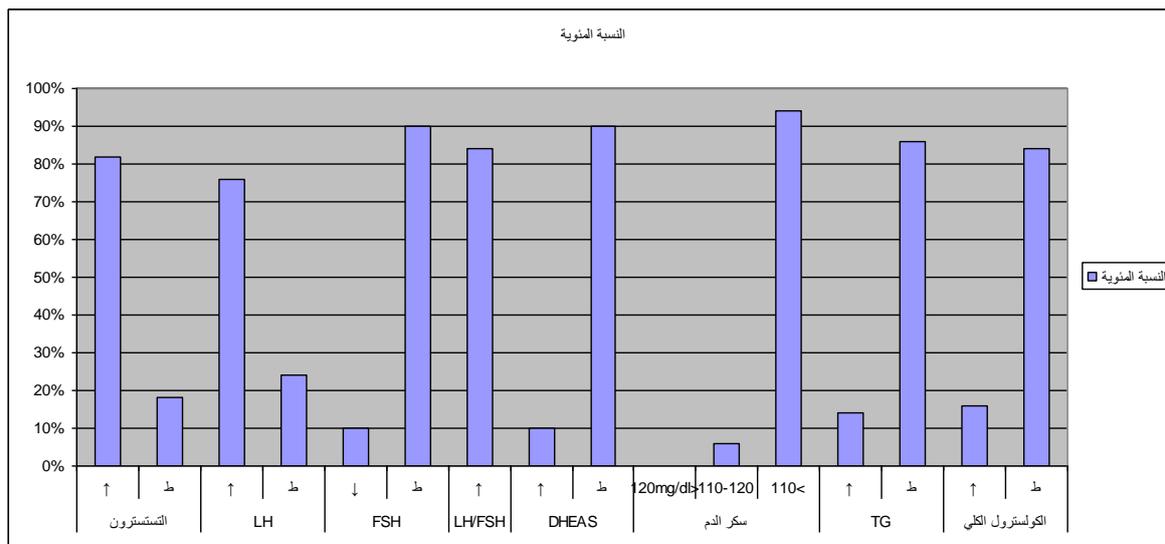
لقد تمت دراسة التغيرات المخبرية عند كل مريضات العينة، وتبين أن أكبر عدد من المريضات لديهن ارتفاع في عيار تستسترون الدم الكلي 41 مريضة بنسبة (82%)، وبشكل مشابه كان عدد المريضات اللاتي عندهن عيار LH مرتفع 40 مريضة بنسبة (80%)، وبالنتيجة كان هناك اختلال في نسبة LH/FSH لصالح LH كما هو مبين في الجدول رقم (6).

علما أن القيم المخبرية الطبيعية هي:

Testesteron 0.07-0.65 ng/ml
 Prolactin 1-27 ng/ml
 DHEAS 30-333 Mg/dl
 Fsh 2.6-100 Iu/L ovul phase
 2.2-15 Iu/L follic phase
 1.3-10 Iu/L luteal phase
 LH 9.6-155 Iu/L ovul phase
 0.8-27.1 Iu/L follic phase
 0.7-24.5 Iu/L luteal phase
 TG 25-250 mg/dl
 Cholesterol < 200 mg/dl

الجدول رقم (6) يبين التغيرات المخبرية عند مريضات الدراسة

النسبة المئوية	عدد المريضات		
82	41	↑	التستسترون
18	9	ط	
76	38	↑	LH
24	12	ط	
10	5	↓	FSH
90	45	ط	
84	42	↑	LH/FSH
10	5	↑	DHEAS
90	45	ط	
0	-	120mg/dl>	سكر الدم
6	3	110-120	
94	47	110<	
14	7	↑	TG
86	43	ط	
16	8	↑	الكولسترول الكلي
84	42	ط	

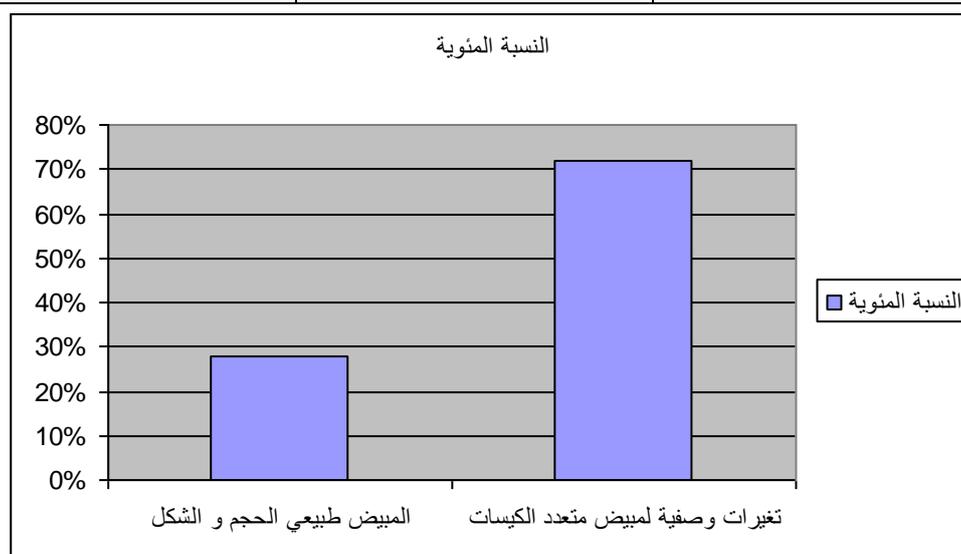


مخطط رقم (6) يبين التغييرات المخبرية عند مريضات الدراسة.

استخدام الأمواج فوق الصوتية من أجل التحري عن التبدلات في المبيضين من حيث الحجم والشكل، وذلك بعد التحضير الجيد (إملاء المثانة) إذا كانت المريضة عازية أو استخدام المهبلي إذا كانت المريضة متزوجة، وكانت النتائج أن عدد المريضات اللاتي عندهن التبدلات الوصفية من حيث الحجم والشكل في المبيضين كان 36 مريضة بنسبة (72%) كما هو مبين في الجدول رقم (7).

الجدول رقم (7) يبين توزع المريضات حسب الموجودات بالأمواج فوق الصوتية .

النسبة المئوية	عدد المريضات	مواصفات
28	14	المبيض طبيعي الحجم و الشكل
72	36	تغيرات وصفية لمبيض متعدد الكيسات

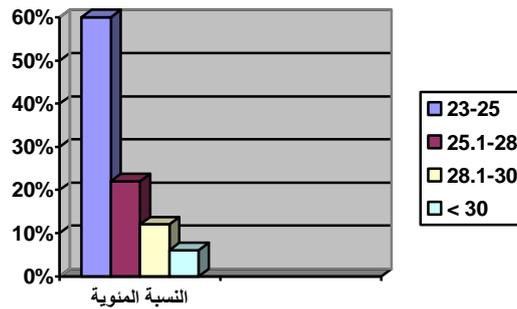


مخطط رقم (7) يبين توزع المريضات حسب الموجودات بالأمواج فوق الصوتية .

علما أن التبدلات الوصفية في المبيضين عند مريضات المبيض متعدد الكيسات هي مبيض كبير الحجم يحوي ما لا يقل عن 8 كيسات جريبية لا يزيد كل منها عن 10 ملم مع تسمك اللحم المبيضية. في دراستنا تم استخدام الميتفورمين لدى مريضات الدراسة بجرعة 1500مغ /اليوم موزعة على 3 جرعات ولمدة 6 أشهر، وتمت دراسة التغيرات السريرية و المخبرية المتعلقة بالبدانة و تواتر الطمث بعد العلاج و مقارنتها مع النتائج قبل العلاج، وتبين أن هناك تحسناً ملحوظاً في قيمة مشعر كتلة الجسم عند أغلب المريضات، فكان عدد المريضات اللاتي عندهن BMI طبيعي هو 25 مريضة بنسبة (60%)، كما هو مبين في الجدول رقم(8).

الجدول رقم (8) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات PCO على BMI .

النسبة المئوية	عدد المريضات	مشعر كتلة الجسم BMI
60	30	25-23
22	11	28-25.1
12	6	30-28.1
6	3	30<

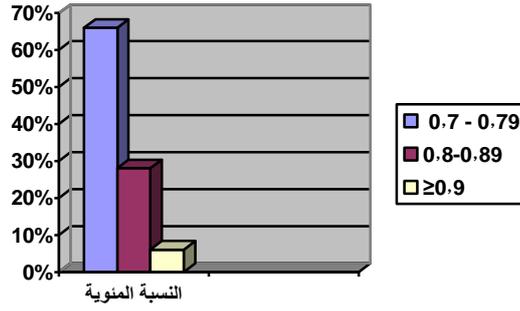


مخطط رقم (8) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات PCO على BMI .

وكذلك الأمر بالنسبة لنسبة الخصر/الورك، فلقد ارتفع عدد المريضات اللاتي عندهن النسبة طبيعية من 25 مريضة قبل العلاج إلى 33 مريضة بعد العلاج، كما هو مبين في الجدول رقم(9).

الجدول رقم (9) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات pcos على w/h .

النسبة المئوية	عدد المريضات	الخصر/الورك
66	33	0,79 - 0,7
28	14	0,89-0,8
6	3	0,9 ≤

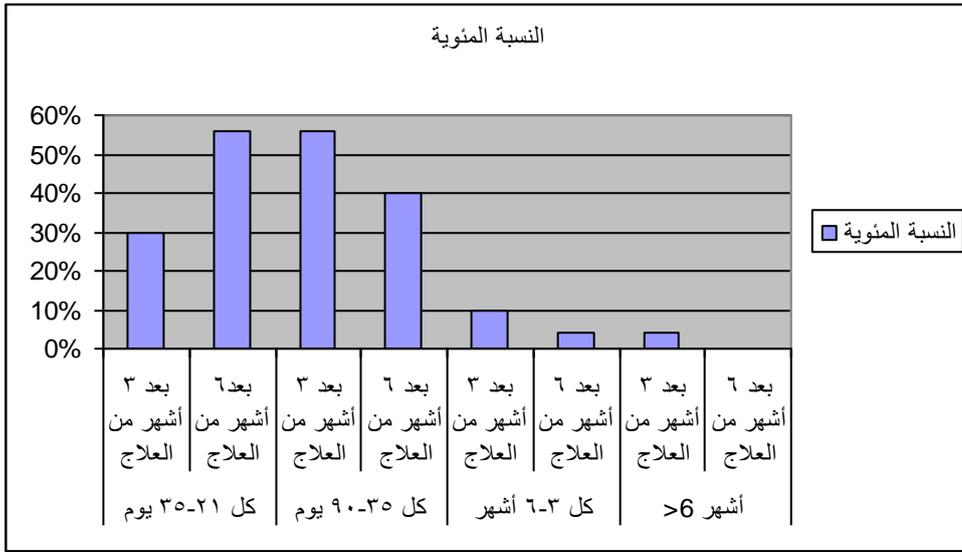


مخطط رقم (9) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات pcos على w/h .

كان عدد المريضات اللاتي عاد تواتر الطمث عندهن إلى الطبيعي 28 مريضة بعد 6 أشهر من العلاج بنسبة (56%)، وكان عدد المريضات اللاتي أصبح تواتر الطمث لديهن كل 35-90 يوم بعد 6 أشهر من العلاج 20 مريضة بنسبة (40%) بعد أن كان تواتر الطمث لديهن على فترات أبعد من ذلك، وهذا يبدو واضحاً في الجدول رقم (10).

الجدول رقم (10) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات pcos على تواتر الطمث.

النسبة المئوية	عدد المريضات	تواتر الطمث	
		بعد 3 أشهر من العلاج	كل 21-35 يوم
30	15 مريضة	بعد 3 أشهر من العلاج	كل 21-35 يوم
56	28 مريضة	بعد 6 أشهر من العلاج	كل 21-35 يوم
56	28 مريضة	بعد 3 أشهر من العلاج	كل 35-90 يوم
40	20 مريضة	بعد 6 أشهر من العلاج	كل 35-90 يوم
10	5 مريضات	بعد 3 أشهر من العلاج	كل 3-6 أشهر
4	2 مريضة	بعد 6 أشهر من العلاج	كل 3-6 أشهر
4	2 مريضة	بعد 3 أشهر من العلاج	< 6 أشهر
0	0	بعد 6 أشهر من العلاج	< 6 أشهر

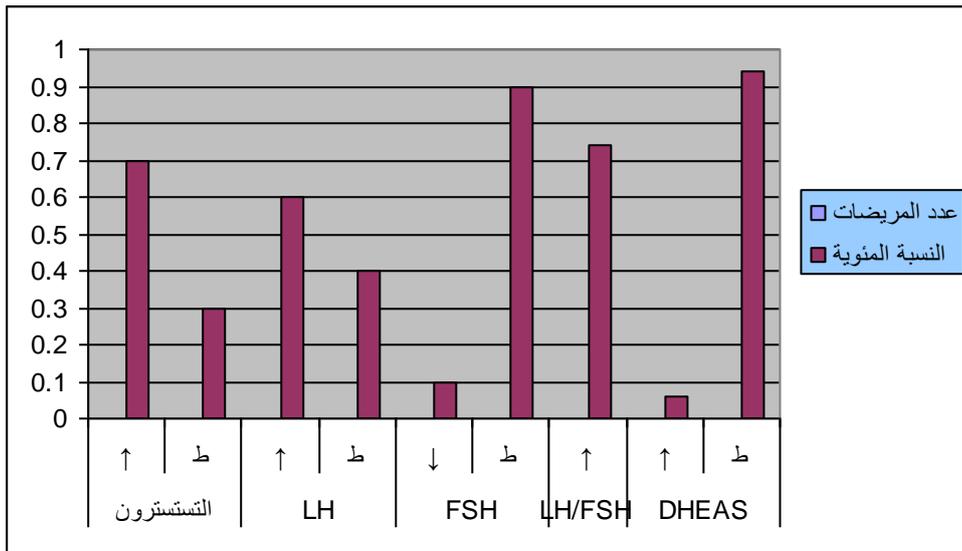


مخطط رقم (10) يبين نتائج المعالجة بالميتفورمين لدى مريضات pcos على تواتر الطمث.

في دراستنا وبعد تطبيق العلاج بالميتفورمين لمدة 6 أشهر، كان عدد المريضات اللاتي عندهن نسبة تستسترون مرتفعة 35 مريضة بنسبة (70%)، وعدد المريضات اللاتي عندهن عيار LH مرتفع 30 مريضة بنسبة (60%)، ونسبة LH/FSH مرتفعة لصلح LH عند 37 مريضة بنسبة (74%)، كما هو موضح في الجدول رقم (11).

الجدول رقم (11) يبين النتائج المخبرية بعد العلاج بالميتفورمين لدى مريضات pcos.

النسبة المئوية	عدد المريضات		
70	35 مريضة	↑	التستسترون
30	15 مريضة	ط	
60	30 مريضة	↑	LH
40	20 مريضة	ط	
10	5 مريضات	↓	FSH
90	45 مريضة	ط	
74	37 مريضة	↑	LH/FSH
6	3 مريضات	↑	DHEAS
94	47 مريضة	ط	



مخطط رقم (11) يبين النتائج المخبرية بعد العلاج بالميتفورمين لدى مريضات PCOS.

النتائج والمناقشة:

- تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات من الحالات الهامة و الشائعة في بلدنا التي يجب التفكير فيها عند السيدات اللاتي يعانين من اضطراب طمث، شعرا نية، و/أو العد.
- لقد شملت الدراسة 65 مريضة ، أمكن متابعة الدراسة على 50 مريضة، بينما تم استثناء 5 مريضات لديهن عقم و 7 مريضات لديهن ارتفاع في بروتين الدم و 3 مريضات لديهن آفة درقية.
- أكثر الفئات العمرية للسيدات اللاتي عانين من متلازمة المبيض متعدد الكيسات هي 15-25 سنة.
- أبدت 10 مريضات من أصل عينة الدراسة وجود قصة مشابهة عند أقارب من الدرجة الأولى، أي بنسبة 20%.
- أبدت 41 مريضة من أصل 50 ارتفاعا في عيار التستسترون الكلي بنسبة (82%)، وهي أعلى من نسبة ارتفاع LH/FSH التي بلغت في دراستنا 76% في العينة الكاملة.
- أبدت 5 مريضات من أصل 50 ارتفاعا في عيارات DHEAS بنسبة (10%).
- كان المظهر الصدوي ايجابيا في 72% من مريضات العينة.
- لقد حقق الميتفورمين في دراستنا دورا هاما في تحسين تواتر الطمث، رغم أن ذلك لم يلاحظ في بعض الدراسات كما في دراسة د. أمل الخطيب التي أجريت في مشفى التوليد الجامعي بدمشق بين عامي 1999-2001.
- حقق الميتفورمين تثبيطا للتستسترون بشكل قليل الأهمية، حيث انخفضت نسبة المريضات اللاتي عندهن ارتفاع في عيار التستسترون من 82% وحتى 70% ، وبشكل أقل أهمية لارتفاع LH/FSH حيث انخفضت النسبة من 84% حتى 74%.
- حقق الميتفورمين فائدة هامة في إنقاص نسبة الخصر/الورك و مشعر كتلة الجسم في العينة.
- ولمقارنة نتائج دراستنا هذه مع دراسات سابقة نذكر نتائج الدراسة التي قام بها Laurve.c وزملائه عام 2001 في فنلندا في مشفى جامعة Oulo حيث طبق الميتفورمين (1500 مع/يوم) على 7 مريضات PCOS لمدة 6 أشهر وكانت نتائج الدراسة كما يلي:

عدد المريضات (7)	قبل الميتفورمين	بعد علاج 6 أشهر
العمر	1.5±29.9	
BMI	1.1±32.5	1.1±31.3
W/H	0.04±0.89	0.02±0.85
تواتر الطمث	20±98.1	18.2±68.9

وبالمقارنة مع دراستنا نجد:

- 1- أن هناك توافقا بين الدراستين حول فائدة العلاج بالميتفورمين في تحسين تواتر الطمث.
- 2- ويلاحظ توافق آخر بين الدراستين في إنقاص W/H .
- 3- بينما لوحظ تناقض بين الدراستين في فائدة العلاج في إنقاص BMI وعليه يعتقد Laurav.c أن تأثير الميتفورمين غير معتمد على إنقاص BMI .

و أما الدراسة الثانية التي سنقارنها مع دراستنا فهي التي أجراها BEATA.K و زملاؤه في قسم العقم و الغدد الصم في الجامعة في بولندا عام 2000 و الذي أعطى الميتفورمين ل (39) مريضة PCOS مشخصة على أساس تباعد طموث مع وجود عد أو شعرانية مع تستسترون كلي أكثر من 0.8 نانو غرام/ مل بجرعة 1500 مغ/اليوم لمدة 6 أشهر .

وكانت النتائج كما يلي:

عدد المريضات (39)	قبل العلاج	بعد 6 أشهر ميتفورمين
تواتر الطمث	56±4	36±10
BMI	32.5±1.2	31.1±1.2
W/H	0.84±0.01	0.83±0.01

ويلاحظ مما سبق:

- 1- لقد أبدت هذه الدراسة فرقا هاما في تواتر الطمث بعد العلاج الأمر الذي يتوافق مع الدراسة الأولى ومع دراستنا .
- 2- أما نسبة W/H فقد أظهرت نقصا ملحوظا ذا أهمية بالعلاج و قد لوحظ هذا الأمر في دراستنا، ونقصا أقل أهمية في BMI.

الاستنتاجات و التوصيات:

- لا يجوز الاعتماد على المظهر الصدوي كليا في التشخيص (72% فقط كان المظهر ايجابيا في دراستنا)، بل إن النظرة السريرية هي الأهم في تشخيص هذا التناذر.
- إن نسبة الخصر/الورك الأقل من 0.85 لا تنفي التشخيص، فقد لوحظ ارتفاع النسبة في 14% فقط في دراستنا.
- يبدو أن عيار التستسترون مشعر تشخيصي يعادل في أهميته نسبة LH/FSH حيث تبلغ ايجابيته 82% لذلك فإن عياره مهم في إتمام التشخيص.
- يفيد إعطاء الميتفورمين في تحسين تواتر الطمث، فتحقيق دورية أقرب إلى الطبيعي أمر هام عند مريضات PCOS خوفا من فرط تصنع بطانة الرحم.
- يعتبر الميتفورمين هو المفضل في الحالات التي تشير لوجود مقاومة للأنسولين مثل البدانة أو الشوك أو خلل في تحمل السكر الذي للأسف لم نستطع دراسته.

المراجع:

- 1 - سبيروف، المرجع في الغدد الصم النسائية و العقم، الطبعة الخامسة، ترجمة د.محمد المغربي، د.فادي فحيلي، 1997.
- 2 - د. أمل الخطيب، رسالة ماجستير، المبيض متعدد الكيسات، جامعة دمشق 2001.
- 3 - الايكوغرافي في التوليد و أمراض النساء، ترجمة، د. أنور شموط، طبعة عربية أولى 2004. أساسيات التوليد و أمراض النساء، الجزء الثاني، طبعة عربية فريدة 2002.
- 4 - د. مأمون الحمصي، الكلومييفين أو الميتفورمين أو كلاهما في *pco*. مجلة التوليد و أمراض النساء، سوريا، 2008، 23، 51.
- 5 - AZZIZ R- *The polycystic ovary syndrome*, Springer, USA, 2007, 106p.
- 6 - SYLVIA K, *Hand book of gynecology management*, Blackwell science, London, 535.
- 7-SLOOVER KOCH, Y.D.; ERNEST,M. *Use of metformin in polycystic ovary syndrome*.The Annals of Pharmacotherapy, Vol. 35, No. 12, 1644-1647.
- 8- GLUECK, C. *Metformin reduces weight,centripetal obesity, insulin, leptin, and low-density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30*. Metabolism, Volume 50, Issue 7, 856-861.
- 9- RAI, R.; NARDO, L. G. *Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects*. Gynecological Endocrinology, Volume 15, Issue 5, October 2001, 373- 380.
- 10- NESTLER, J. E. *Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome*. The New England Journal of Medicine, Volume 358, January 3, 2008, 47-54.
- 11- RASKAUSKAS, T. A. *Metformin in polycystic Ovary Syndrome*. The New England Journal of Medicine, Volume 358, April 24, 2008, 1866-1868.