



بررسی تأثیر اینوزیتول بر میزان باروری در سیکل‌های انتقال رویانی فریز در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فاطمه فروزانفرد^۱، طیبه هاشمی‌آرانی^۱، فاطمه‌سادات عسگریان^۲، زهره طالبی مزرعه شاهی^۱، سیدعبدالوهاب تقوی^{۳*}

۱- مرکز تحقیقات تولید سلول‌های جنسی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

۲- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی سلامت (SDH)، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۲

چکیده

مقدمه: هدف از مطالعه حاضر تأثیر اینوزیتول در پذیرش اندومتر و میزان بارداری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) تحت درمان با سیکل انتقال جنین فریز شده (FET) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۶۰ بیمار PCOS واجد سیکل FET صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. در گروه کنترل، بیماران قرص استرادیول ۶ میلی‌گرم از روز سوم سیکل قاعدگی و اسید فولیک به مدت ۸ هفته دریافت و در گروه مداخله نیز بیماران قرص استرادیول ۶ میلی‌گرم از روز سوم سیکل قاعدگی و اینوفولیک به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. سپس انتقال جنین با کیفیت مناسب صورت پذیرفته و ضخامت اندومتر، میزان بارداری بیوشیمیایی، بارداری بالینی و سقط خودبخودی در دو گروه بررسی گردید. سطح معنی‌داری نیز $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: متغیرهای سن ($P=0.199$)، BMI ($P=0.976$)، نوع نازایی ($P=0.99$)، تعداد جنین انتقال یافته ($P=0.194$)، بارداری بیوشیمیایی ($P=0.99$)، بارداری بالینی ($P=0.99$) و سقط خودبخودی ($P=0.99$) افراد شرکت‌کننده در دو گروه مداخله و گروه کنترل باهم تفاوت معنادار نداشته‌اند، اگرچه اینوزیتول موجب افزایش معنی‌دار در ضخامت آندومتر (میلی‌متر) ($P=0.005$) گردیده است.

نتیجه‌گیری: تجویز میواینوزیتول علیرغم تأثیر مثبت معنادار بر ضخامت اندومتر در بیماران مبتلا به PCOS اما این افزایش ضخامت تأثیری بر پیامدهای بارداری بیوشیمیایی، بارداری بالینی و میزان سقط نداشت. این امر نشان می‌دهد که عوامل دیگری مانند پذیرش اندومتر یا کیفیت جنین ممکن است نقش کلیدی در موفقیت لانه‌گزینی داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: اینوزیتول، تخمدان پلی‌کیستیک، سیکل انتقال جنین فریز شده، ضخامت اندومتر.

*نویسنده مسئول: یاسوج-خیابان شهید دکتر جلیل-دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۷۴۳۳۳۳۰۲۹۰، نمابر: ۰۷۴۳۳۳۳۰۲۹۰، Email: vahab.taghavi@gmail.com

ارجاع: فروزانفرد فاطمه، هاشمی‌آرانی طیبه، عسگریان فاطمه‌سادات، طالبی مزرعه شاهی زهره، تقوی سیدعبدالوهاب. بررسی تأثیر اینوزیتول بر میزان باروری در سیکل‌های انتقال رویانی فریز در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۴؛ ۲۰(۱): ۱۸-۲۴.



مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین علل اختلال تخمگ‌گذاری و نازایی بوده که ۱۳-۸٪ زنان در سنین باروری را شامل شده (۱) و در ایران میزان شیوع آن ۷/۱-۱۴/۶ درصد می‌باشد (۲). این سندرم با علائم بالینی از قبیل الیگومنوره و افزایش آندروژن‌ها همراه است (۳).

بسیاری از افراد PCOS جهت دستیابی به بارداری نیاز به فناوری‌های کمک باروری دارند. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که تحت IVF قرار می‌گیرند، در معرض خطر ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و عوارض بعدی بارداری هستند (۴ و ۵). انتقال جنین‌های تازه در اکثر واحدهای IVF زمانی که چنین جنین‌هایی در دسترس هستند، معمول است. در برخی موارد، معمولاً برای جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همه جنین‌ها ممکن است بدون انتقال جنین تازه منجمد شوند. پس از بهبودی تخمدان، جنین‌ها ذوب شده و پس از یک چرخه فیزیولوژیکی برنامه‌ریزی شده پس از آماده‌سازی آندومتر به رحم منتقل می‌شوند (۶).

تلاش‌های زیادی جهت شناسایی و ایجاد بهترین شرایط جهت موفقیت انتقال جنین فریز شده، صورت گرفته است (۷). اما امروزه از مهم‌ترین موانع در درمان ناباروری کاهش میزان لانه‌گزینی با وجود داشتن جنین‌های با کیفیت مناسب می‌باشد، به‌طوری که لانه‌گزینی در حد ۲۰٪ گزارش شده که علت آن نامشخص است (۸).

امروزه اهمیت این مسأله به خوبی شناخته شده است که میزان موفقیت لقاح خارج رحمی علاوه بر کیفیت اسپرم و تخمک و جنین، وابسته به پذیرش آندومتر می‌باشد (۹). چندین شاخص در سونوگرافی به‌عنوان ابزار بررسی آندومتر استفاده شده که عبارتند از ضخامت آندومتر، پترن آندومتر، حجم آندومتر، جریان خون آندومتر و ساب‌آندومتر. که در میان این موارد ضخامت آندومتر و پترن آندومتر به‌طور گسترده جهت بررسی پذیرش آندومتر استفاده می‌شوند (۱۰ و ۱۱). قبل از انتقال جنین‌های ذوب شده، برای بهبود عملکرد آندومتر از هورمون‌های استروژن و پروژسترون استفاده می‌گردد، با این حال در مقایسه با زنان سالم میزان سقط در زنان مبتلا به PCOS به‌دلیل عدم لانه‌گزینی و عملکرد ناقص آندومتر افزایش می‌یابد (۱۲).

از طرفی یکی از ویژگی‌های مشترک در بیماران PCOS مقاومت به انسولین بوده که در ۷۵-۵۰٪ از این بیماران وجود دارد (۱۳). بررسی سلول‌های گرانولوزا لوتئینه‌زده شده افراد PCOS نشان داده است که به علت اختلال در مسیر پیام‌دهی و افزایش سرشتی در فسفریلاسیون واحدهای سرین، از اتصال سرین به فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI-3K) و در

نتیجه پیام‌رسانی انسولین جلوگیری شده و موجب مقاومت به انسولین می‌گردد (۱۴). اقدامات گوناگونی جهت غلبه بر مقاومت به انسولین در افراد PCOS صورت گرفته که شامل انجام فعالیت‌های بدنی، اصلاح رژیم غذایی، تغییر سبک زندگی و استفاده از عوامل حساس‌کننده به انسولین نظیر اینوزیتول می‌باشد (۱۷-۱۵).

اینوزیتول (سیکلو هگزان هگزول) یک پلیول چرخه‌ای است که به‌طور گسترده در بافت‌ها و سلول‌های انسانی توزیع می‌شود و پیش‌نیاز ترکیبات فسفریله شده به نام فسفوئینوزیدها است که در انتقال سیگنال از طریق تحریک‌گیرنده غشایی و سایر پیام‌رسان‌های ثانویه از جمله دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) و اینوزیتول-تری فسفات (IP3) نقش داشته و باعث سیگنال‌دهی بهتر انسولین می‌شود. DAG پروتئین کیناز C را فعال می‌کند و IP3 آزادسازی Ca داخل سلولی را فعال کرده که یک مرحله ضروری در بلوغ تخمک و فرآیند لقاح می‌باشد (۱۸). گوپتا و همکاران در یک مقاله مروری در سال ۲۰۲۰ چنین نتیجه‌گیری کرد که میواینوزیتول نقش مهمی را در ارتقاء کیفیت جنین در زنان PCOS تحت درمان با روش‌های مختلف ART داشته و همچنین عنوان نمودند که کیفیت تخمک و در کنار آن کیفیت جنین تنها یکی از فاکتورهای مهم در موفقیت سیکل IVF در زنان ناباروری PCOS می‌باشد (۱۹).

لذا با توجه به نقش میواینوزیتول بر کاهش آندروژن و بهبود عملکرد متابولیک بیماران PCOS و همچنین نقشی که اینوزیتول در بازآرایی اسکلت سلولی، مورفوژنز، تنظیم تکثیر سلولی، کنترل کلسیم داخل سلولی و حفظ پتانسیل غشای سلولی دارد (۱۹). هدف از مطالعه حاضر تأثیر اینوزیتول در پذیرش آندومتر و میزان بارداری در بیماران مبتلا به PCOS تحت درمان با سیکل انتقال جنین فریز شده (FET) می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور بود. شامل بیماران PCOS که داوطلب روش درمانی FET بوده و در سال ۱۴۰۱ به مرکز ناباروری بیمارستان شهید بهشتی کاشان مراجعه نموده بودند. برای شروع مطالعه ابتدا از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1401.072 اخذ و در پایگاه کارآزمایی بالینی وزارت بهداشت با کد IRCT20220809055652N1 ثبت گردید. بیماران فرم رضایت آگاهانه را تکمیل نمودند.

بر اساس معیارهای ورود و خروج به تعداد ۶۰ نفر در دو گروه انتخاب گردیدند.

بر اساس مطالعه لیسوین و همکاران (۲۰) در سال ۲۰۱۶ حجم نمونه در هر گروه ۳۰ نفر تعیین گردید.

داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. متغیرهای کیفی با استفاده از فراوانی و درصد و داده‌های کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار گزارش گردیدند برای مقایسه پیامدهای مدنظر بین گروه‌ها از آزمون t مستقل و کای دو استفاده گردید. سطح معنی‌داری نیز در این مطالعه $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

از مجموع تعداد ۶۰ بیمار شرکت کننده در این مطالعه که در دو گروه ۳۰ نفری مداخله و کنترل قرار گرفته بودند، یافته‌های جدول ۱ نشان داد که متغیرهای سن ($P = 0.899$)، BMI ($P = 0.976$)، نوع نازایی ($P = 0.99$)، تعداد جنین انتقال یافته ($P = 0.894$)، در دو گروه مداخله و گروه کنترل باهم تفاوت معنادار نداشته‌اند.

جدول ۱- مقایسه مشخصات دموگرافیک و باروری دو گروه

متغیر	مداخله (تعداد ۳۰ نفر)	کنترل (تعداد ۳۰ نفر)	P.V
سن (سال)	۳۱/۳۷±۵/۴۹	۳۱/۴۳±۴/۵۹	۰/۸۹۹*
BMI	۲۶/۸۳±۴/۸۰	۲۶/۷۹±۵/۴۵	۰/۹۷۶*
اولیه	۲۱ (۷۰)	۲۱ (۷۰)	**N.S
ثانویه	۹ (۳۰)	۹ (۳۰)	
یک	۲ (۶/۷)	۳ (۱۰)	
تعداد جنین انتقال یافته	۲۱ (۷۰)	۲۰ (۶۶/۷)	۰/۸۹۴**
سه	۷ (۲۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	

داده‌های داخل جدول به صورت انحراف معیار±تعداد یا فراوانی (درصد) گزارش شده است.

* Independent t-test, ** Chi-squared test

یافته‌های جدول ۲ نشان می‌دهد که ضخامت آندومتر در روز تجویز پروژسترون (میلی‌متر) ($P = 0.005$) در گروه مداخله به طور معنادار افزایش یافته اما Biochemical Pregnancy ($P = 0.99$)، Clinical Pregnancy ($P = 0.99$) و Spontaneous Abortion ($P = 0.99$) در دو گروه مداخله و گروه کنترل با هم تفاوت معنادار نداشته‌اند.

جدول ۲- مقایسه پیامدهای باروری در دو گروه

متغیر	مداخله (۳۰)	کنترل (۳۰)	*P.V
ضخامت آندومتر در روز تجویز پروژسترون (میلی‌متر)	۷ کمتر از	۶ (۲۰)	۲۰ (۶۶/۶۶)
بیشتر از ۷	۲۴ (۸۰)	۱۰ (۳۳/۳۳)	۰/۰۰۵*
Biochemical pregnancy	۲۲ (۷۳/۳)	۲۲ (۷۳/۳)	N.S
Clinical Pregnancy	۲۰ (۶۶/۷)	۲۰ (۶۶/۷)	N.S
Spontaneous Abortion	۲ (۷/۶)	۲ (۷/۶)	N.S

داده‌های داخل جدول به صورت فراوانی (درصد) گزارش شده است.

* Chi-squared test, N.S: Not Significant

معیارهای ورود، افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که سن آنها بین ۲۰ تا ۴۰ سال بوده و براساس یافته‌های سونوگرافیک و آزمایشگاهی مندرج در پرونده مورد شناخته شده PCOS بوده و براساس سوابق نازایی کاندید ورود به سکيل FET در مرکز نازایی بیمارستان شهید بهشتی کاشان بودند.

معیار خروج از مطالعه عبارت بودند از: افراد با ناهنجاری‌های رحمی (مانند سندرم آشرمن، فیبروم‌ها، پولیپ‌ها و تشخیص آدنومیوز)، موارد منع مصرف اینوزیتول و چرخه‌های درمانی با اهدای جنین یا غربالگری ژنتیکی قبل از تولد، سن بالای ۴۰ سال مادر و اندومتر یوزیس و نازایی با علت نامشخص از این مطالعه حذف گردیدند.

ابزار مطالعه یک فرم حاوی اطلاعات دموگرافیک و سونوگرافیک بیمار بوده که توسط مجری طرح در زمان انجام طرح تکمیل می‌گردید. اطلاعات دموگرافیک مدنظر شامل سن و BMI بوده و سایر متغیرها شامل و تعداد جنین انتقال یافته، ضخامت آندومتر در روز تجویز پروژسترون می‌باشد.

بیمارانی که معیارهای ورود را داشته‌اند، به صورت تصادفی به دو گروه به صورت Block Balanced Randomization با استفاده از نرم‌افزار Random Allocation تقسیم گردیدند. جنین‌های گرید A و B که با لقاح مصنوعی به روش ICSI شکل گرفته بودند فریز و در هر دو گروه یک سونوگرافی ترانس واژینال ضخامت آندومتر قبل از شروع داروها انجام گردید. طبق هماهنگی با داروخانه بیمارستان شهید بهشتی کاشان داروهای مدنظر در دو بسته A و B در اختیار بیماران قرار گرفت. بیماران گروه کنترل داروهای بسته A شامل قرص استرادیول ۶ میلی‌گرم از روز سوم سیکل قاعدگی به اضافه اسید فولیک را دریافت و در گروه مداخله نیز بیماران داروهای بسته B را که شامل قرص استرادیول ۶ میلی‌گرم از روز سوم سیکل قاعدگی به اضافه اینوفولیک (دارای بسته‌بندی مشابه با اسید فولیک گروه کنترل) بود دریافت نمودند. بیماران گروه کنترل به مدت ۸ هفته قبل از تاریخ انتقال جنین اسید فولیک را مصرف و گروه مداخله نیز پودر اینوفولیک به مدت هشت هفته دریافت نمودند ضخامت آندومتر (میلی‌متر) در روز تزریق پروژسترون در دو گروه اندازه‌گیری شد و سپس انتقال جنین با کیفیت مناسب (گرید A و B) صورت پذیرفته و میزان افزایش خفیف و موقت در سطح B-hCG (Biochemical Pregnancy)، میزان مشاهده جنین با فعالیت قلبی در هفته‌های ۶-۷ بارداری (Clinical Pregnancy) و میزان از دست دادن بارداری در هفته‌های ۵-۱۲ بارداری (Spontaneous Abortion) در دو گروه بررسی گردید.

بحث

بسیاری از افراد PCOS جهت دستیابی به بارداری نیاز به فناوری‌های کمک باروری دارند. در درمان بیماران PCOS نابارور تحت تحریک تخمک‌گذاری، ریسک شکست درمان‌های IVF به علت کیفیت پایین اووسیت و جنین و همچنین ریسک بالای OHSS وجود دارد لذا یکی از بهترین اهداف در تحریک تخمدانی بیماران PCOS به‌دست آوردن تعداد کافی اووسیت بدون ایجاد OHSS است (۲۱). در طول دهه‌های اخیر محققان بر روی نقش میواینوزیتول و تأثیر آن بر کیفیت اووسیت تمرکز نموده‌اند. زیرا در مطالعات بالینی نشان داده شد که شروع مصرف ترکیبات میواینوزیتول سه ماه قبل از تحریک تخمدانی باعث پاسخ بهتر هورمونی، کاهش میزان گنادوتروپین مصرفی جهت دستیابی به رشد فولیکولی بهتر و کاهش خطر OHSS و کاهش سیکل‌های کنسلی می‌شوند. با توجه به مطالعات انجام شده مصرف ترکیبات میواینوزیتول با تعداد اووسیت بیشتر برداشت شده و کیفیت بهتر آنها و کاهش تعداد اووسیت دژنره و نابالغ و افزایش کیفیت جنین‌ها همراه بوده است (۲۰ و ۲۲) بعلاوه در مطالعه سیمی و همکاران در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۷، چنین نتیجه‌گیری کردند که ترکیبات میواینوزیتول در سیکل‌های IVF در بیماران PCOS کیفیت اووسیت و جنین‌ها را افزایش داده و در نتیجه میزان لانه‌گزینی را افزایش می‌دهند (۲۳). اگرچه گوپتا و همکاران نیز در یک مقاله مروری در سال ۲۰۲۰ چنین نتیجه‌گیری کردند که میواینوزیتول نقش مهمی را در ارتقاء کیفیت جنین در زنان PCOS تحت درمان با روش‌های مختلف ART داشته و اما عنوان نمودند که کیفیت تخمک و در کنار آن کیفیت جنین تنها یکی از فاکتورهای مهم در موفقیت سیکل IVF در زنان ناباروری PCOS می‌باشد (۱۹).

لذا امروزه از مهم‌ترین موانع در درمان ناباروری کاهش میزان لانه‌گزینی با وجود داشتن جنین‌های با کیفیت مناسب است (۸) که وابسته به پذیرش اندومتر می‌باشد و اهمیت این مسأله به خوبی شناخته شده است (۹).

از طرفی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که تحت IVF قرار می‌گیرند، در معرض خطر ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و عوارض بعدی بارداری هستند (۴ و ۵) که معمولاً برای پیشگیری از این عوارض همه جنین‌ها منجمد می‌گردند (۶)، بنابراین انتقال جنین فریز شده یکی از مهم‌ترین تکنیک‌های IVF بوده که تلاش‌های زیادی جهت شناسایی و ایجاد بهترین شرایط جهت موفقیت آن صورت گرفته است (۷). از سوی دیگر مطالعات جدید نشان داده‌اند که بین ضخامت اندومتر و پیامدهای بارداری در سیکل FET ارتباط وجود دارد (۲۴ و ۲۵).

براساس جستجوی انجام شده در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف، مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که به تأثیر میواینوزیتول بر میزان باروری در سیکل‌های انتقال رویانی فریز در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته است.

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که تجویز اینوزیتول ضخامت اندومتر در روز تجویز پروژسترون را به‌طور معنی‌داری بهبود بخشیده است. که این مقوله می‌تواند به‌دلیل نقشی باشد که اینوزیتول در بازآرایی اسکلت سلولی، مورفوزن، تنظیم تکثیر سلولی، کنترل کلسیم داخل سلولی و حفظ پتانسیل غشای سلولی دارد (۱۹). در همین راستا ساپرا و همکاران نشان دادند که میواینوزیتول دارای تأثیرات مثبت بر بافت‌های مقاوم به انسولین از جمله اندومتر افراد مبتلا به PCOS می‌باشد و این تأثیر را از طریق تحریک فعال‌سازی AMPK و افزایش سطح GLUT-4 و در نتیجه افزایش جذب گلوکز توسط سلول‌های اندومتر انسان اعمال می‌نماید. بنابراین پیشنهاد نمودند میواینوزیتول ممکن است به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر در زنان PCOS مقاوم به انسولین استفاده شود (۲۶).

اما در مطالعه ما علیرغم بهبود ضخامت اندومتر، میزان بارداری بیوشیمیایی و بالینی و همچنین سقط خودبخودی در افراد شرکت‌کننده در دو گروه اینوزیتول و گروه کنترل باهم تفاوت معنادار نداشته‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فنوتیپ و عملکرد اندومتر در زنان مبتلا به PCOS غیرطبیعی است (۲۷ و ۲۸)، به‌طوری‌که مطالعه لیو و همکاران داده‌اند که زنان مبتلا به PCOS سلول‌های ایمنی اندومتر را تغییر داده‌اند که منعکس‌کننده وضعیت التهاب مزمن با درجه پایین می‌باشد (۲۹). فرضیه‌ای که در اینجا مطرح می‌گردد این است که احتمالاً میواینوزیتول فاقد تأثیر مثبت بر عملکرد التهابی در اندومتر می‌باشد زیرا در مطالعه‌ای که نیکولو و همکاران به بررسی تأثیر میواینوزیتول بر پروفایل التهابی بافت اندومتر زنان مبتلا به سقط مکرر انجام دادند نشان دادند که اینوزیتول در سطح اندومتر فاقد تأثیر مثبت در کاهش عملکرد التهابی می‌باشد (۳۰). لذا می‌توان اشاره نمود که میواینوزیتول علیرغم تأثیراتی که بر فنوتیپ اندومتر دارد و موجب افزایش بهبود ضخامت اندومتر می‌گردد ممکن است بر مکانیسم‌های مولکولی دخیل در لانه‌گزینی جنین و حفظ بارداری تأثیری نداشته باشد.

مطالعه حاضر علیرغم داشتن نقاط قوت‌هایی از جمله نوآوری آن، دارای نقاط ضعفی از جمله عدم پیگیری تا مرحله تولد زنده می‌باشد.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز میواینوزیتول می‌تواند ضخامت اندومتر را در بیماران مبتلا به PCOS به‌طور معناداری افزایش دهد. با این حال، این افزایش ضخامت تأثیری بر پیامدهای بارداری بیوشیمیایی، بارداری بالینی و میزان سقط نداشت. این امر نشان می‌دهد که عوامل دیگری مانند پذیرش اندومتر یا کیفیت جنین ممکن است نقش

- summary of an evidence-based guideline. Med J Aust 2011;195:S65-112. doi: 10.5694/mja11.10915
4. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. Human Reproduction Update 2002;8:559-77. doi: 10.1093/humupd/8.6.559
 5. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. Human Reproduction 2006;21:80-9. doi: 10.1093/humrep/dei311
 6. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. Trends in Endocrinology & Metabolism 2004;15:84-90. doi: 10.1016/j.tem.2004.01.009
 7. Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. Reproductive Biology and Endocrinology 2014;12:1-5. doi: 10.1186/1477-7827-12-96
 8. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine 2016;375:54-64. doi: 10.1056/NEJMc1514916
 9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine 2007;356:551-66. doi: 10.1056/NEJMoa063971
 10. Basir GS, O WS, So W, Ng E, Ho P. Evaluation of cycle to cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2002;19:484-9. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00685.x
 11. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. Reproductive Biology and Endocrinology 2010;8:1-7.
 12. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Human Reproduction 2011;26:1768-74. doi: 10.1093/humrep/der106
 13. Garg D, Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. International Journal of Endocrinology ID1979654. 2016. doi: 10.1155/2016/1979654
 14. Taylor HSP, Lubna; Seli, Emre. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2019.
 15. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. Hum Reprod 2013;28:777-84. doi: 10.1093/humrep/des463
 16. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2017;11:CD003053. doi: 10.1002/14651858
 17. Misso ML, Teede HJ. Metformin in women with PCOS, cons. Endocrine 2015;48:428-33. doi: 10.1007/s12020-014-0394-8
 18. Benjamin J, Nemetz H, Fux M, Bleichman I, Agam G. Acute inositol does not attenuate m-CPP-induced anxiety, mydriasis and endocrine effects in panic disorder. Journal of Psychiatric Research 1997;31:489-95. doi: 10.1016/S0022-3956(97)00021-6
 19. Kavak E, Kacar E, Kavak sb, Bulmus O, Serhatlioglu İ, Tektemur A. Myoinositol Causes Myometrial Contractions in Isolated Non-Pregnant Rat Myometrium. Eastern Journal of Medicine 2018;23: 65-70. doi: 10.5505/ejm.2018.05925
 20. Lesoine B, Regidor P-A. Prospective randomized study on the influence of myoinositol in PCOS women undergoing IVF in the improvement of oocyte quality, fertilization rate, and embryo quality. International Journal of Endocrinology 2016;2016:4378507. doi: 10.1155/2016/4378507

کلیدی در موفقیت لانه‌گزینی داشته باشند. با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر، از جمله حجم نمونه کوچک و عدم پیگیری تا مرحله تولد زنده، پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر، طراحی طولانی‌مدت‌تر و تمرکز بر پیامدهای تولد زنده انجام شوند. همچنین، بررسی مکانیسم‌های مولکولی تأثیر میواینوزیتول بر اندومتر و جنین می‌تواند بینش‌های بیشتری ارائه دهد.

تشکر و قدردانی

این طرح با کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1401.072 در دانشگاه علوم پزشکی کاشان تصویب شد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی این دانشگاه و پرسنل مرکز درمان ناباروری کاشان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

ملاحظات اخلاقی

نویسندگان اعلام می‌دارند که نتایج حاصل از تحقیق حاضر در هیچ مجله دیگر منتشر نشده است و کلیه ملاحظات اخلاقی مرتبط با تحقیق و نگارش رعایت شده است.

تعارض منافع

بنا به اظهارات نویسندگان در این مقاله هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

طراحی پژوهش: فاطمه فروزانفرد، فاطمه سادات عسکری، سید عبدالوهاب تقوی.

جمع‌آوری داده‌ها: طیبیه هاشمی آرائی زهره مزرعه شاهی، فاطمه فروزانفرد.

تحلیل داده‌ها: فاطمه سادات عسکری، سید عبدالوهاب تقوی.

نگارش و بازبینی مقاله: سید عبدالوهاب تقوی، فاطمه فروزانفرد.

نظارت بر مطالعه: فاطمه فروزانفرد.

حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شده است.

کد اخلاق

IR.KAUMS.MEDNT.REC.1401.072

References

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction 2016;31:2841-55. doi: 10.1093/humrep/dew218
2. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseiniapanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. Reprod Biol Endocrinol 2011;9:39. doi: 10.1186/1477-7827-9-39
3. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome:

21. Merviel P, James P, Bouée S, Le Guillou M, Rince C, Nachtergaele C, et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive Health* 2021;18:1-8. doi: [10.1186/s12978-021-01073-3](https://doi.org/10.1186/s12978-021-01073-3)
22. Gupta D, Khan S, Islam M, Malik BH, Rutkowsky IH. Myo-Inositol's Role in Assisted Reproductive Technology: Evidence for Improving the Quality of Oocytes and Embryos in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus* 2020;12:e8079. doi: [10.7759/cureus.8079](https://doi.org/10.7759/cureus.8079)
23. Simi G, Genazzani AR, Obino ME, Papini F, Pinelli S, Cela V, et al. Inositol and In Vitro Fertilization with Embryo Transfer. *Int J Endocrinol* 2017;2017:5469409. doi: [10.1155/2019/8309405](https://doi.org/10.1155/2019/8309405)
24. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates infrozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecological Endocrinology* 2016;32:524-8. doi: [10.3109/09513590.2015.1136616](https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1136616)
25. Ashrafi M, Jahangiri N, Hassani F, Akhoond MR, Madani T. The factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer cycle. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;50:159-64. doi: [10.1016/j.tjog.2011.01.037](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2011.01.037)
26. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2019;318:E237-E48 doi: [10.1152/ajpendo.00162.2019](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019)
27. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:235-44. doi: [10.1016/j.beem.2006.03.005](https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.03.005)
28. Maybin JA, Critchley HOD, Jabbour HN. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011;335:42-51. doi: [10.1016/j.mce.2010.08.006](https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.08.006)
29. Liu S, Hong L, Mo M, Xiao S, Chen C, Li Y, et al. Evaluation of endometrial immune status of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol* 2021;144:103282. doi: [10.1016/j.jri.2021.103282](https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103282)
30. Di Nicuolo F, Di S, Castellani, R et al. Effect of alpha-lipoic acid and myoinositol on endometrial inflammasome from recurrent pregnancy loss women. *Am J Reprod Immunol* 2019;00:e13153. doi: [10.1111/aji.13153](https://doi.org/10.1111/aji.13153)



The Effect of Inositol on Fertility in Frozen Embryo Transfer Cycles in Poly Cystic Ovary Syndrome

Fatemeh Froozanfar (M.D.)¹, Tayeb Hashemi Arani (M.D.)¹, Fatemeh Sadat Asgarian (Ph.D.)²,
Zohreh Talebi Mazrehe Shahi (M.D.)¹, Seyed Abdolvahab Taghavi (Ph.D.)^{3*}

1- Gametogenesis Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

2- Social Determinants of Health (SDH) Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.

3- Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Received: 27 November 2024, Accepted: 21 January 2025

Abstract:

Introduction: The present study aimed to investigate the effect of inositol on endometrial receptivity and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) undergoing frozen embryo transfer (FET) cycles.

Methods: In this double-blind clinical trial, sixty patients with PCOS undergoing FET cycles were randomly assigned to two groups. The control group received 6 mg of estradiol tablets starting on the third day of the menstrual cycle, along with folic acid for eight weeks. The intervention group received the same estradiol regimen along with Inofolic for eight weeks. Embryo transfer was then performed using embryos of appropriate quality, and endometrial thickness (mm), biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, and spontaneous abortion rate were evaluated in both groups. A significance level of $P \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: There were no significant differences between the intervention and control groups in terms of age ($P=0.899$), BMI ($P=0.976$), type of infertility ($P=0.99$), number of transferred embryos ($P=0.894$), biochemical pregnancy rate ($P=0.99$), clinical pregnancy rate ($P=0.99$), or spontaneous abortion rate ($P=0.99$). Although, myoinositol caused a significant increase in endometrial thickness ($P=0.005$).

Conclusion: Despite the significant positive effect of myoinositol on endometrial thickness in patients with PCOS, this increase did not influence biochemical pregnancy, clinical pregnancy, or miscarriage rates. This suggests that other factors, such as endometrial receptivity or embryo quality, may play a key role in implantation success.

Keywords: Inositol, Polycystic ovary, frozen embryo transfer cycle, endometrial thickness.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: S.A. Taghavi, Email: vahab.taghavi@gmail.com

Citation: Froozanfar F, Hashemi Arani T, Asgarian FS, Talebi Mazrehe Shahi Z, Taghavi S.A. The effect of inositol on fertility in Frozen embryo transfer cycles in Poly cystic ovary syndrome. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2025;20(1):18-24.

