

Research Paper



Ovulation Induction in Patients with Resistant Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study of the Efficacy of Metformin and Inofolic

*Razieh Ghanbar Zadeh¹, Farideh Moramezi², Roshan Nikbakht³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, School of medicine, Ahvaz Jundishapur university of Medical sciences, Iran.
2. Department of Obstetrics and Gynecology, School of medicine Fertility Infertility and perinatology Research Center Imam Khomeini Hospital, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Fertility Infertility and perinatology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan
and read the article online



Citation Ghanbar Zadeh R, Moramezi F, Nikbakht R. [Ovulation Induction in Patients with Resistant Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study of the Efficacy of Metformin and Inofolic (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(5):650-660. 10.32592/JSMJ.22.5.650

<https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.5.650>

ABSTRACT

Background and Objectives Medications that reduce insulin levels, along with increasing insulin sensitivity, have created great hope for the treatment of polycystic ovary syndrome. The aim of this study is to compare the effectiveness of metformin and inofolic in inducing ovulation in patients with resistant polycystic ovary syndrome (PCOS).

Subjects and Methods This randomized clinical trial study included 40 PCOS patients referring to an infertility clinic. Patients were randomly divided into two groups: metformin (who received 1 tablet of 500 mg twice a day) and inofolic (who received 1 sachet twice a day, half an hour before breakfast and half an hour before dinner). Treatment continued for 3 months. During the treatment period, both groups underwent ovulation stimulation (by receiving clomiphene citrate tablet 100 mg daily or letrozole tablet 5 mg daily continued for 5 days) as well as injectable gonadotropin.

Results The presence of at least one mature follicle in both groups was completely similar, and the number of mature follicles in both groups had a relatively similar pattern ($P = 0.26$). The pregnancy rate in the group receiving inofolic and metformin was 25% and 15%, respectively.

Conclusion The findings of the present study showed that the effectiveness of inositol in terms of improving ovarian function and the occurrence of pregnancy in PCOS patients is similar to that of metformin.

Keywords Polycystic ovary, Infertility, Metformin, Inofolic

Received: 06 Jan 2023
Accepted: 06 Jun 2023
Available Online: 19 Feb 2024

* **Corresponding Author:**
Raziyeh Ghanbar Zadeh

Address: Department of Obstetrics and Gynecology, School of medicine, Ahvaz Jundishapur university of Medical sciences, Iran.
Tel: +989166622081
E-Mail: 12azie.gh@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

Approximately 10-15% of women of reproductive age are afflicted with polycystic ovarian syndrome (PCOS), typified by enlarged ovaries bearing multiple small cysts. Clinical manifestations of PCOS encompass menstrual irregularities, subfertility, alopecia, acne, and obesity. Diagnosis of PCOS relies on clinical assessment and ultrasonographic findings, as no singular diagnostic biomarker exists. Hormonal evaluations, including prolactin, TSH, and FSH, form part of the recommended diagnostic workup. While a cure for PCOS remains elusive, treatment is symptomatic and includes lifestyle modification, pharmacotherapy (e.g., metformin, clomiphene, and contraceptives), assisted reproductive technologies, and in certain cases, surgical interventions.

According to recent studies, hyperinsulinemia may contribute to central obesity and androgen overproduction, influencing the pathogenesis of PCOS even in women without obesity. Metformin and other insulin sensitizers have been effective in reducing insulin and androgen levels, offering therapeutic potential for PCOS by inhibiting hepatic gluconeogenesis. On a molecular level, inositol phosphoglycan derivatives, particularly Myo-inositol, have shown promise in clinical trials for enhancing insulin sensitivity and mitigating insulin resistance, suggesting their wider physiological benefits.

Some scattering reports have shown the beneficial effects of inositol-containing supplements on ovulation and insulin resistance in women with PCOS. They have also indicated the role of Inositol in improving ovarian function. The current study aimed to compare the effectiveness of metformin and inofolic (inositol) in inducing ovulation in treatment-resistant PCOS patients.

Methods

This study was a randomized clinical trial involving 40 patients with PCOS (diagnosed based on the Rotterdam criteria) who presented to an infertility clinic. Eligible participants exhibited oligomenorrhea, amenorrhea, ultrasound evidence of polycystic ovaries, and hypergonadism, and were non-responsive to ovulation induction therapy. Patients who opted out or discontinued treatment were excluded. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. All procedures were fully explained to the participants who provided informed consent.

Patients were randomly assigned into two groups (n=20 each) of metformin (receiving 1 tablet of 500 mg twice daily) and inofolic (receiving 1 sachet twice a day, half an hour before breakfast and half an hour before dinner). Treatment continued for 4 months. During the course of treatment, both groups received ovulation stimulation (5 days of clomiphene citrate tablet 100 mg daily or letrozole tablet 5 mg daily) and

gonadotrophin injection.

Patient follow-up was conducted via transvaginal ultrasonography to evaluate ovarian follicular growth. Prior to study initiation, demographic data and anthropometric measurements, including weight and body mass index (BMI), were recorded. The primary endpoint was the comparative analysis of follicular development between the two groups. Secondary outcomes included assessment of biochemical pregnancy rates and quantification of dominant follicles in each group.

All data were analyzed in SPSS software (version 19) using descriptive and comparative statistics. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

This study included 40 patients with PCOS, whose mean age was 26.6 years old. No statistically significant difference was observed between the two groups in terms of age and BMI. Menstrual irregularity was noted in 77.5% of the patients, with a higher incidence in inofolic recipients (95%), compared to metformin recipients (60%) (P=0.02). The prevalent clinical feature was hirsutism, observed in 67.5% of cases. Primary infertility was documented in the majority of patients, while 31% experienced secondary infertility. The duration of infertility was longer among inofolic recipients (3 years), compared to metformin recipients (2.2 years), but the difference was not statistically significant (P=0.071).

After treatment, significant follicular enlargement was recorded in both ovaries for patients receiving inofolic, and in both groups, menstrual regularity improved notably. However, in contrast with metformin recipients who required fewer injections in the initial two months, this reduction did not persist significantly into the third month (P=0.065).

Both interventions resulted in an identical occurrence of at least one adult follicle. Likewise, the count of dominant follicles was nearly comparable between groups (P=0.26). Biochemical pregnancy rates stood at 25% for inofolic and 15% for metformin, and mean optimal response times were 2.3 months and 2.6 months, respectively, which were not significantly different (P=0.69). Treatment efficacy was gauged by dominant follicle presence, pregnancy rate, optimal response time, and injection frequency, in relation to BMI. Results indicated that none of the studied variables significantly correlated with BMI across the two treatment modalities (P>0.05).

Conclusion

Insulin resistance plays an essential role in the pathogenesis of ovulation and hyperandrogenism. The importance of insulin resistance in PCOS patients has also been shown based on responses to insulin-sensitizer drugs, such as metformin, pioglitazone, and troglitazone. In fact,

these drugs alleviate the maladaptive ovarian response to endogenous gonadotropins induced by hyperinsulinemia. This improves ovarian response to endogenous gonadotropins, reduces hyperandrogenemia, restores menstrual cycles and ovulation, and increases the chances of spontaneous conception.

Recent studies have shown that insulin deficiency may be due to secondary messengers, including inositol phosphoglycans. Inositol phosphoglycans are known as glucose-metabolizing enzymes. Moreover, the role of phosphoinositol glycans in causing insulin resistance has recently been elucidated in PCOS patients. The inositol belonging to the family of vitamin B complex has also been recently marketed as a drug substance in combination with folic acid and under the name of Inofolic. It has been shown that increased myo-inositol in human follicular fluid causes follicular maturation and induction of good-quality oocytes.

This study compared the effects of inofloic and metformin in follicular growth of PCOS patients. Initially, patients were compared in terms of baseline variables affecting follicular response, including age, BMI, duration of infertility, and clinical manifestations. It was shown that both groups did not differ significantly in this regard. Follicular response was then evaluated in both groups.

In this study, patients receiving inofolic showed a significant increase in follicular growth. In the metformin recipient group, it was also shown that the drug significantly improved ovulation and follicular growth. According to the results, the rate of pregnancy, the presence of at least one dominant follicle, and the number of dominant follicles were similar in both groups.

The findings of the present study, following previous studies, showed that inositol was effective in not only the improvement of ovarian function but also the occurrence of spontaneous pregnancy in PCOS patients. Lack of evaluation of clinical complications and tolerability, and comparisons of treatment compliance in both groups were the main limitations of this study, which are suggested to be addressed in future studies.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This research project was carried out during 2017 at the Research Center for Fertility, Infertility and Fetal Health, Faculty of Medicine, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz. The Ethics Committee of Jundi Shapur University of Medical Sciences of Ahvaz approved the conduct of this research with the ethics code IR.AJUMS.REC.1397.615.

Funding

Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences was the financial sponsor of this research project with number 9707.

Authors contributions

All authors contributed to the preparation of this article.

Conflicts of interest

According to the authors, this article has no conflict of interest.

Acknowledgements

We would like to thank the management of Ahvaz Jundishapur Medical School and the management and collection of the Fertility, Infertility and Fetal Health Research Center of the school for their cooperation in the implementation of the project.

مقاله پژوهشی

القای تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به درمان: مقایسه‌ی اثر متفورمین و اینوفولیک

*راضیه قنبرزاده^۱، فریده مرامازی^۲، روشن نیکبخت^۳

۱. دکترای تخصصی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
 ۲. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری و سلامت جنین بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
 ۳. دانشیار، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری و سلامت جنین، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Ghanbar Zadeh R, Moramezi F, Nikbakht R. [Ovulation Induction in Patients with Resistant Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study of the Efficacy of Metformin and Inofolic (Persian)]. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2023; 22(5):650-660. 10.32592/JSMJ.22.5.650

<https://doi.org/10.32592/JSMJ.22.5.650>

چکیده

زمینه و هدف: تالاسمی شایع‌ترین بیماری ژنتیکی مرتبط با تزریق مکرر خون و اضافه بار آهن بدن است. شلاتورهای آهن می‌توانند اثرات نامطلوب اضافه بار آهن را از طریق مکانیسم‌های مختلف کاهش دهند. با این حال، اخیراً نگرانی‌هایی در مورد تأثیر منفی آنها بر عملکرد کلیه مطرح شده است. از این رو، مطالعه حاضر به بررسی تأثیر شلات‌های مختلف آهن بر عملکرد کلیه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور پرداخته است.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی-مقطعی، بیماران تالاسمی (۵ تا ۲۵ سال) مراجعه کننده به مرکز تالاسمی اهواز با تزریق خون و درمان منظم با شلاتورهای آهن به ۳ گروه (دفریپرون ۸۰ mg/kg/d، دفراسیروکس ۳۵-۱۵ mg/kg/d و دفروکسامین ۴۸ mg/kg/d) (۱۱) تقسیم شدند. نمونه‌های ادرار برای تعیین میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و فاکتورهای بیوشیمیایی جمع‌آوری شد.

یافته‌ها: تفاوت قابل توجهی بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر GFR، آلبومین ادرار، کراتینین سرم، سیستاتین C سرم، فسفر سرم و ادرار و سدیم ادرار وجود نداشت ($p > 0.05$)، اما سدیم سرم و $\beta 2$ میکروگلوبولین ادرار ($\beta 2M$) در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری داشتند ($p < 0.05$). سدیم سرم در گروه دفریپرون به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P = 0.004$). ادرار $\beta 2M$ در گروه دفروکسامین ($P = 0.041$) و دفراسیروکس ($P = 0.013$) به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. علاوه بر این، سدیم سرم در گروه‌های دفریپرون ($P = 0.001$) و دفراسیروکس ($P = 0.021$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دفروکسامین بود.

نتیجه گیری: میکروگلوبولین بتا-۲ ادرار در بیماران دریافت‌کننده دفروکسامین و دفراسیروکس نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که ممکن است نشان‌دهنده آسیب اولیه کلیه باشد.

کلیدواژه‌ها: تالاسمی ماژور، شلاتور آهن، سیستاتین C، بتا میکروگلوبولین



تاریخ دریافت: ۱۶ دی ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۶ خرداد ۱۴۰۲

تاریخ انتشار: ۳۰ دی ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

راضیه قنبرزاده

نشانی: دکترای تخصصی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۹۱۶۶۶۲۲۰۸۱

رایانامه: 12azie.gh@gmail.com

جندی شاپور

مقدمه

حاوی اینوزیتول بر تخمک‌گذاری و مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS را نشان می‌دهد. آن‌ها همچنین، اثرهای اینوزیتول را در بهبود عملکرد تخمدان گزارش کرده‌اند [۵]. در مطالعه‌ی حاضر، به مقایسه‌ی اثربخشی متفورمین و اینوفولیک (اینوزیتول) در القای تخمک‌گذاری در بیماران PCOS مقاوم به درمان پرداخته‌ایم.

روش بررسی

طراحی مطالعه

این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی بدون کورسازی دربارهِ ۴۰ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک نازایی مبتلا به PCOS بر اساس معیارهای روتردام (شامل دو معیار از سه معیار عدم تخمک‌گذاری، علائم بالینی یا بیوشیمیایی هایپراندروژنیسم، تخمدان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی) انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل لیگومنوره، آمنوره، شواهد تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی، هایپرگنادیسم و عدم پاسخ به تحریک تخمک‌گذاری بود. معیارهای خروج از مطالعه عدم همکاری بیمار و عدم توانایی پیگیری درمان طی ۳ ماه بود. این مطالعه را کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تأیید کرده است. در بدو ورود به درمانگاه، رضایت‌نامه‌ی کتبی از بیماران اخذ و نحوه‌ی انجام مداخلات و راه استفاده از دارو و عوارض احتمالی برای بیماران توضیح داده شد.

تصادفی‌سازی

در روش تصافی‌سازی ساده‌ی فردی، شماره‌گذاری همه‌ی نمونه‌ها از شماره‌ی ۰۱ تا ۴۰ انجام شد. ۲۰ نفر برای مداخله‌ی A و مابقی برای مداخله‌ی B انتخاب شدند. انتخاب شماره‌ها از جدول اعداد تصافی به اندازه‌ی حجم نمونه‌ی ۲۰ نفر به این صورت است که ابتدا محقق برای خواندن اعداد جدول را از پیش تعیین می‌کند (مثلاً بالا، پایین، چپ یا راست)، سپس، محقق روی یکی از اعداد دست می‌گذارد و در یکی از جهات از پیش تعیین‌شده حرکت می‌کند و اعداد را می‌نویسد و به گروه A تخصیص می‌دهد. بقیه‌ی افراد به گروه B تخصیص داده می‌شوند.

مداخلات

بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه متفورمین (دریافت یک قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی دو بار در روز) و اینوفولیک (دریافت یک عدد sachet دو بار در روز، نیم ساعت قبل از صبحانه و نیم ساعت قبل از شام) تقسیم شدند. درمان به مدت ۳ ماه ادامه داشت. در طول دوره‌ی درمان، هر دو گروه تحت تحریک تخمک‌گذاری (دریافت ۵ روز تجویز خوراکی (قرص کلومیفن سیترات روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم یا قرص لتروزول ۵ میلی‌گرم در روز) و همچنین، گنادوتروپین تزریقی قرار گرفتند.

تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سن باروری از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) رنج می‌برند. مهم‌ترین مشخصه‌ی این اختلال وجود تخمدان‌های بزرگ حاوی تعداد زیادی کیست کوچک است که در لایه‌ی خارجی تخمدان قرار دارند. بیماران تظاهراتی همچون بی‌نظمی‌های قاعدگی، مشکلات بارداری، مشکلات روانی، ریزش مو، آکنه و چاقی دارند. هیچ مشخصه‌ی تشخیصی خاصی برای تشخیص PCOS وجود ندارد و تشخیص آن بر اساس علائم بالینی و سونوگرافی است [۱]. آزمایش خون برای بارداری و آزمایش‌های هورمونی (هورمون پرولاکتین، هورمون تحریک‌کننده‌ی تیروئید (TSH) و هورمون تحریک‌کننده‌ی فولیکول (FSH) نیز توصیه می‌شود. متأسفانه، هیچ‌گونه درمان قطعی برای PCOS وجود ندارد. با توجه به شدت و علائم PCOS، استراتژی‌های درمانی شامل کاهش وزن، به‌ویژه در افرادی که دارای چاقی یا اضافه‌وزن هستند، داروها (متفورمین، اسپیرونولاکتون، کلومیفن، لتروزول، داروهای ضدبارداری، آگونیست‌های GnRH)، IVF و جراحی است [۲، ۳].

برخی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطح انسولین می‌تواند با چاقی مرکزی همراه باشد که حتی در زنان غیرچاق نیز مشاهده می‌شود و همچنین، تولید آندروژن‌ها را تشدید می‌کند. داروهایی که سطح انسولین را کاهش می‌دهند، همراه با افزایش حساسیت به انسولین، امیدواری زیادی برای درمان PCOS ایجاد کرده‌اند. حساس‌کننده‌های انسولین، مانند متفورمین، گلوکونوژنز کبد را مهار می‌کنند و سطح انسولین را در جریان خون کاهش می‌دهند. همچنین، اثر انسولین را بهبود می‌بخشند و سطح آندروژن‌ها را در زنان مبتلا به PCOS کاهش می‌دهند [۴].

به‌علاوه، در سطح مولکولی نیز بین مقاومت به انسولین و PCOS ارتباط وجود دارد. برخی مقالات به ارتباط این مقاومت با پیام‌آور ثانویه‌ای تحت عنوان اینوزیتول فسفولیکان پی بردند که ایزومر و استرهایش شامل میواینوزیتول (MYO) و دی‌شیرو اینوزیتول D-Chiro-inositol هستند که هر دو استر و ایزومر در حساس‌سازی سلول‌ها به انسولین و درمان مقاومت به انسولین به کار می‌روند. بررسی‌های متعدد نشان می‌دهد که افزایش سطح میواینوزیتول می‌تواند به شکل مؤثری، مقاومت به انسولین را کاهش دهد و این موضوع در چند مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی به اثبات رسیده است. اینوزیتول اگرچه ویتامین نیست، ترکیبی ویتامین‌مانند دارد و در گروه کربوهیدرات‌ها طبقه‌بندی شده است. محققان تصور می‌کنند که اینوزیتول ممکن است به تعادل ترکیبات خاصی در بدن کمک کند و در نتیجه، اثر مطلوبی بر قسمت‌های مختلف بدن داشته باشد.

گزارش‌های پراکنده‌ای وجود دارد که اثرهای مفیدی از مکمل‌های

اندازه‌گیری

یافته‌ها

بیماران از طریق سونوگرافی ترانس واژینال برای پیگیری رشد فولیکول‌های تخمدان ارزیابی شدند. مشخصات دموگرافیک، وزن و BMI بیماران قبل از شروع مطالعه اندازه‌گیری شد.

پیامدهای مطالعه

پیامد اولیه مقایسه‌ی رشد فولیکولی در هر دو گروه بود. پیامد ثانویه مقایسه‌ی میزان بارداری و تعداد فولیکول‌های بالغ بین هر دو گروه بود.

آنالیز آماری

با استناد به مطالعه‌ی Tagliaferri و همکاران [۲۲]، با در نظر گرفتن خطای نوع اول برابر با ۵ درصد و توان برابر با ۸۰ درصد و فاصله‌ی اطمینان برابر با ۹۵ درصد، حجم نمونه‌ی نهایی برابر با ۲۰ نفر در هر گروه محاسبه شد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین، میانه، انحراف معیار، فراوانی و درصد توصیف شدند. مقایسه‌ی میانگین‌ها با استفاده از آزمون t مستقل انجام شد. با استفاده از آزمون مجذور کای، نسبت‌ها مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ انجام شد.

در این مطالعه، ۴۰ بیمار PCOS بررسی شدند. میانگین سنی بیماران برابر با ۲۶/۶ سال بود. سن و BMI اختلاف آماری معنی‌داری نشان ندادند. به‌طور کلی، ۳۱ بیمار (۷۷/۵ درصد) سیکل قاعدگی نامنظم داشتند که این میزان در گروه دریافت‌کننده‌ی اینوفولیک و متفورمین به‌ترتیب برابر با ۹۵ درصد و ۶۰ درصد بود ($P = ۰/۰۲$). شایع‌ترین تظاهرات بالینی بیماران هیرسوتیسم با فراوانی ۶۷/۵ درصد بود. اغلب بیماران ناباروری اولیه و حدود یک‌سوم (۳۱ درصد) ناباروری ثانویه داشتند. طول مدت ناباروری در گروه دریافت‌کننده‌ی اینوفولیک و متفورمین به‌ترتیب برابر با ۳ و ۲/۲ سال بود که این میزان اختلاف از نظر آماری، معنی‌دار نبود ($P=۰/۰۷۱$) (جدول ۱).

در گروه دریافت‌کننده‌ی اینوفولیک، اندازه‌ی فولیکولی تخمدان چپ از ۱۰/۵ میلی‌متر (پیش از درمان) به ۱۵/۰۵ میلی‌متر (پس از درمان) افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری، معنی‌دار بود. به‌طور مشابه، رشد فولیکولی در تخمدان سمت راست نیز پس از درمان افزایش معنی‌داری را نشان داد. در گروه دریافت‌کننده‌ی متفورمین نیز هر دو تخمدان رشد فولیکولی معنی‌داری را نشان دادند. همچنین، در هر دو گروه، سیکل قاعدگی نامنظم به‌طور معنی‌داری، کاهش یافته بود (جدول ۲).

جدول ۱. مقایسه مشخصات بیماران مورد مطالعه در هر دو گروه دریافت‌کننده‌ی متفورمین و اینوفولیک

Characteristics	Mean(range) \pm SD - Frequency(%)		P value
	Inofolic	Metformin	
Age	26.65 \pm 3.8	27.1 \pm 5.1	0.72
BMI	29.29 \pm 4.14	28.2 \pm 4.17	0.45
Marriage date	5.34 \pm 3.01	3.87 \pm 3.09	0.143
Menstrual dysregulation	19(95%)	12(60%)	0.02
Clinical presentations			
Hirsutism	10(50%)	7(35%)	0.52
Acne	5(25%)	1(5%)	0.18
Hx of Ovarian Surgery	0(0%)	2(10%)	0.48
Infertility type			
Primary	13(68.4%)	13(68.4%)	1
Secondary	6(31.6%)	6(31.6%)	
Infertility duration (yr)	3 \pm 1.7	2.2 \pm 0.78	0.071

جدول ۲. میزان پاسخ به درمان در هر دو گروه مورد مطالعه

Characteristics	Mean(range) \pm SD - Frequency(%)		P value
	Before	After	
Inofolic			
Left ovarian follicle	10.5 \pm 1.31	15.05 \pm 3.36	p<0.0001
Right Ovarian follicle	10.6 \pm 1.6	15.3 \pm 2.9	p<0.0001
Menstrual dysregulation	19(95%)	7(35%)	p<0.0001
Metformin			
Left ovarian follicle	11.1 \pm 2.38	14.9 \pm 4.43	p=0.001
Right Ovarian follicle	10.65 \pm 1.18	15.3 \pm 4.3	p<0.0001
Menstrual dysregulation	12(60%)	3(15%)	p=0.008

جندی شاپور

میانگین طول مدت پاسخ بهینه در بیماران دریافت‌کننده اینوفولیک و متفورمین به ترتیب برابر با ۲/۳ و ۲/۶ ماه بود که این اختلاف از لحاظ آماری، معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۹$). پیامدهای درمانی شامل موفقیت درمان برحسب حضور حداقل یک فولیکول بالغ، میزان بارداری، زمان بروز پاسخ بهینه و همچنین، مقدار میانگین تزریق در هر دو گروه برحسب میزان BMI ارزیابی شد. هیچ‌یک از متغیرهای بررسی‌شده چه در گروه دریافت‌کننده متفورمین و چه در گروه دریافت‌کننده اینوفولیک، ارتباط معنی‌داری با سطح BMI نداشت (جدول ۵).

یافته‌های ما همچنین، نشان می‌دهد که نیاز به تزریق در ماه‌های ۱ و ۲ در بیماران دریافت‌کننده متفورمین به‌طور قابل توجهی کمتر است. همچنین، نیاز به تزریق در ماه سوم در بیماران تحت درمان با متفورمین کمتر بوده است؛ اما این تغییر از نظر آماری، معنی‌دار نبود ($P = ۰/۶۵$) (جدول ۳). میزان وجود حداقل یک فولیکول بالغ در هر دو گروه کاملاً مشابه بود. همچنین، تعداد فولیکول‌های بالغ در هر دو گروه از الگوی نسبتاً مشابهی پیروی می‌کرد ($P = ۰/۲۶$). میزان بارداری در گروه دریافت‌کننده اینوفولیک و متفورمین به ترتیب برابر با ۲۵ درصد و ۱۵ درصد بود (جدول ۴).

جدول ۳. مقایسه‌ی میانگین تعداد واحدهای HMG تزریقی در هر دو گروه به تفکیک ماه

Characteristics	Mean(range) ± SD - Frequency(%)		P value
	Inofolic	Metformin	
Month1	5.95±2.7	4.1±3.91	0.004
Month 2	6.1±3.15	3.2±1.54	<0.0001
Month 3	5.25±4.55	3.35±2.13	0.065

جدول ۴. مقایسه‌ی پیامدهای مورد بررسی در هر دو گروه مورد مطالعه

Characteristics	Mean(range) ± SD - Frequency(%)		P value
	Inofolic	Metformin	
At least one dominant follicle	17(85%)	17(85%)	1
Number of dominant follicle			
0	3(15%)	2(10%)	0.26
I	8(40%)	11(55%)	
II	8(40%)	3(15%)	
III	0	2(10%)	
IV	1(5%)	2(10%)	
Pregnancy rate	5(25%)	3(15%)	0.69
Optimal response onset(Months)	2.3±0.65	2.6±0.58	0.139

جدول ۵. مقایسه‌ی اثرات داروهای مورد بررسی در بیماران با سطوح مختلف BMI

Groups	Characteristics	BMI [Mean(range) ± SD - Frequency(%)]			P value
		Normal	Overweight	Obese	
Inofolic	Number	2	10	8	
	At least one dominant follicle	2(100%)	7(70%)	8(100%)	0.17
	Pregnancy rate	1(50%)	2(20%)	2(25%)	0.67
	Optimal response onset(Months)				
	1 months	0	2(20%)	0	0.645
	2 Months	1(50%)	5(50%)	4(50%)	
	3 Months	1(50%)	3(30%)	4(50%)	
Mean	2.5	2.1	2.5	0.167	
Total dose	12	14.7	22	0.53	
Metformin	Number	5	5	10	
	At least one dominant follicle	3(60%)	4(80%)	10(10%)	
	Pregnancy rate	1(20%)	0	2(10%)	
	Optimal response onset(Months)				
	1 months	0	0	1(10%)	0.59
	2 Months	1(20%)	3(60%)	2(20%)	
	3 Months	4(80%)	2(40%)	7(70%)	
	Mean	2.8	2.4	2.6	0.59
	Total dose	10.8	10	10.9	0.96

مانند متفورمین، پیوگلیتازون و تروگلیتازون، نشان داده شده است. در واقع، این داروها باعث درمان بدعملکردی پاسخ تخمدانی به گنادوتروپین‌های اندوژنوس القا شده توسط هایپرانسولینمی می‌شوند. این امر سبب بهبود پاسخ تخمدانی به گنادوتروپین‌های اندوژن، کاهش هایپراندروژنمی، تنظیم

بحث

مقاومت به انسولین نقشی اساسی در پاتوژنز تخمک‌گذاری و هایپراندروژنسم ایفا می‌کند [۷۶]. اهمیت مقاومت به انسولین در بیماران PCOS همچنین، بر اساس پاسخ به داروهای حساس‌کننده به انسولین،

داشتند [۱۹-۲۴]. Lord و همکارانش در سال ۲۰۰۳، با متآنالیز ۱۳ RCT به این نتیجه رسیدند که متفورمین در زنان PCOS در ایجاد تخمک گذاری مؤثر است [۲۵]. به علاوه، مطالعه‌ی اخیر نشان داد که زنان PCOS مسن تر و با چاقی شکمی افزایش یافته از اضافه کردن متفورمین سود می‌برند [۲۶]. در مطالعه‌ی حاضر، همچنین، میزان بارداری، حضور حداقل یک فولیکول بالغ و تعداد فولیکول‌های بالغ در هر دو گروه مشابه بود. تاکنون، کارآزمایی‌های بالینی اندکی به ارزیابی پاسخ تخمدانی بیماران PCOS با درمان اینوفولیک و همچنین، مقایسه‌ی آن با دیگر درمان‌ها پرداخته‌اند. در مطالعه‌ی که Raffone و همکارانش انجام دادند، اثرگذاری میواینوزیتول در مقایسه با متفورمین ارزیابی شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که میزان تخمک گذاری خودبه‌خودی در بیماران دریافت‌کننده‌ی متفورمین (۵۰ درصد) و اینوزیتول (۶۷ درصد) اختلاف معنی‌داری نداشت. همچنین، این دو گروه از نظر میزان بارداری اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند [۲۷].

این یافته‌ها هم‌راستا با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود. علاوه بر این، Kamenov و همکارانش در مطالعه‌ی دیگر، القای تخمک گذاری در بیماران PCOS درمان شده با میواینوزیتول و کلومیفن سترات را با هم مقایسه کردند و نشان دادند که میواینوزیتول در درمان فعالیت تخمدانی بیماران مؤثر است. همچنین، در این مطالعه، بهبود وزن و مقاومت به انسولین نیز پس از درمان با میواینوزیتول مشاهده شد [۲۸].

در مطالعه‌ی که Pourghasem و همکارانش در بیماران PCOS مقاوم به لئروزول انجام دادند، اثرگذاری متفورمین در مقایسه با میواینوزیتول ارزیابی شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که عملکرد تخمدانی در هر دو گروه مشابه است [۲۹]. همچنین، در مطالعه‌ی متآنالیزی که درباره‌ی ۶ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی انجام شده بود، اثربخشی اینوزیتول و متفورمین در بیماران PCOS مقایسه شد. در این مطالعه نشان داده شد که در انتهای کارآزمایی‌های بالینی، بیماران دریافت‌کننده‌ی این دو دارو هیچ اختلافی از نظر انسولین ناشتا، ایندکس HOMA، تستوسترون، سطح SHBG و BMI نداشتند. با این حال، در این مطالعه ادعان شد که اینوزیتول نسبت به متفورمین بهتر تحمل می‌شود [۳۰].

نتیجه گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در ادامه‌ی مطالعات گذشته، نشان داد که اثر بخشی اینوزیتول از نظر بهبود عملکرد تخمدان و همچنین، بروز بارداری در بیماران PCOS مشابه متفورمین است. عدم ارزیابی عوارض بالینی، میزان تحمل‌پذیری و همچنین، مقایسه‌ی کمپلکس به درمان در هر دو گروه از محدودیت‌های عمده‌ی مطالعه‌ی حاضر بود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده برطرف شوند.

مجدد سیکل قاعدگی و تخمک‌گذاری و همچنین، افزایش شانس بارداری خودبه‌خودی می‌شود.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نقص انسولین ممکن است ناشی از پیام‌رسان‌های ثانویه شامل اینوزیتول فسفولیگان‌ها باشد [۹،۸]. اینوزیتول فسفولیگان‌ها آزیپ‌های کنترل‌کننده‌ی گلوکز شناخته می‌شوند [۱۱،۱۰]. همچنین، در سال‌های اخیر، نقش اینوزیتول فسفولیگان‌ها در ایجاد مقاومت به انسولین در بیماران PCOS نشان داده شده است [۱۲]. اینوزیتول متعلق به خانواده‌ی کمپلکس ویتامین B اخیراً به‌عنوان ماده‌ای دارویی در ترکیب با اسید فولیک تحت عنوان inofolic به بازار عرضه شده است. نشان داده شده است که افزایش میواینوزیتول در مایع فولیکولی انسان سبب بلوغ فولیکولار و القای تخمک‌هایی با کیفیت مناسب می‌شود [۱۴، ۱۳].

در این مطالعه، اثرهای اینوفولیک و متفورمین را در رشد فولیکول بیماران PCOS مقایسه کرده‌ایم. در ابتدا، بیماران از نظر متغیرهای پایه‌ی مؤثر بر پاسخ فولیکول، از جمله سن، BMI، مدت ناباروری و تظاهرات بالینی، مقایسه شدند. نشان داده شد که گروه‌ها از این نظر، تفاوت معناداری ندارند. سپس، پاسخ فولیکولی در هر دو گروه بررسی شد.

در مطالعه‌ی حاضر، به مقایسه‌ی داروی اینوفولیک و متفورمین در رشد فولیکولی بیماران PCOS پرداختیم. در ابتدا، بیماران از نظر متغیرهای پایه‌ی اثرگذار بر پاسخ فولیکولی، شامل سن، BMI، طول مدت ناباروری و تظاهرات بالینی مقایسه شدند و نشان داده شد که گروه‌ها از این نظر، اختلاف معنی‌داری با هم ندارند. سپس، پاسخ فولیکولی به درمان‌های مورد استفاده در هر دو گروه ارزیابی شد. بیماران دریافت‌کننده‌ی اینوفولیک افزایش معنی‌داری از نظر رشد فولیکولی نشان دادند. این یافته‌ها هم‌راستا با مطالعه‌ی Papaleo بود [۱۵]. در این مطالعه که درباره‌ی ۲۵ بیمار PCOS انجام شده بود، نشان داده شد که اینوزیتول می‌تواند سبب تنظیم فعالیت تخمدانی در بیش از ۸۸ درصد از بیماران شود. اثرگذاری اینوزیتول در بهبود علائم بیماران PCOS همچنین، در مطالعات Zacce et al [۱۶] و Gerli et al [۱۷] نشان داده شده است. در گروه دریافت‌کننده‌ی متفورمین نیز نشان داده شد که این دارو سبب بهبود چشمگیر وضعیت تخمک‌گذاری و رشد فولیکولی می‌شود. متفورمین ماده‌ای حساس‌کننده به انسولین است که با مهار تولید گلوکز کبدی و افزایش برداشت گلوکز محیطی اثر می‌کند [۱۸]. این دارو ترشح انسولین را تحریک نمی‌کند و قند خون را کاهش نمی‌دهد.

مطالعات زیادی که استفاده از متفورمین به‌تنهایی یا همراه با کلومیفن سترات را در تحریک تخمک‌گذاری بررسی کردند، نتایج نویدبخشی

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهشی

این طرح پژوهشی طی سال ۱۳۹۷ در مرکز تحقیقات باروری، ناباروری و سلامت جنین دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز با شناسه اخلاق IR.AJUMS.REC.1397.615 انجام این پژوهش را تصویب کرد.

حامی مالی

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز حامی مالی اجرای این طرح پژوهشی با شماره ۹۷۰۷ بود.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از مدیریت دانشکده پزشکی جندی شاپور اهواز و مدیریت و مجموعه مرکز تحقیقات باروری، ناباروری و سلامت جنین دانشکده بابت همکاری در اجرای طرح سپاسگزاری می گردد.

References

- [1] Balen AH. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017;19(2):119-29. [DOI: 10.1111/tog.12345]
- [2] Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52. [DOI:10.1093/humupd/dmt061] [PMID]
- [3] Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687-708. [DOI:10.1093/humupd/dmw025] [PMID]
- [4] Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):262. [DOI:10.7861/clinmedicine.16-3-262] [PMID]
- [5] Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of inositol (s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1849162. [DOI:10.1155/2016/1849162] [PMID]
- [6] Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, Cohen A, Hougaard DM, Nyboe Andersen A. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2014;29(4):791-801. [DOI: 10.1093/humrep/det469] [PMID]
- [7] Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333(13):853-61. [DOI:10.1056/NEJM199509283331307] [PMID]
- [8] Kennington AS, Hill CR, Craig J, Bogardus C, Raz I, Ortmeier HK, et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;323(6):373-8. [DOI: 10.1056/NEJM199008093230603] [PMID]
- [9] Asplin I, Galasko G, Larner J. chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol-and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(13):5924-8. [DOI: 10.1073/pnas.90.13.5924] [PMID] [PMCID]
- [10] Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(11):867-73. [DOI: 10.1038/nrm2043] [PMID]
- [11] Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonidze T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1439-46. [DOI: 10.1093/humrep/den097] [PMID] [PMCID]
- [12] Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund Jr RE, Apridonidze T, Luomo MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29(2):300-5. [DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070] [PMID]
- [13] Kane MT, Norris M, Harrison RA. Uptake and incorporation of inositol by preimplantation mouse embryos. *J Reprod Fertil*. 1992;96(2):617-25. [DOI: 10.1530/jrf.0.0960617] [PMID]
- [14] Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1591-6. [DOI:10.1093/humrep/17.6.1591] [PMID]
- [15] Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, Marelli G, Cino I, Redaelli A, Ferrari A. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):700-3. [DOI: 10.1080/09513590701672405] [PMID]
- [16] Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(8):508-13. [DOI: 10.1080/09513590903015544] [PMID]
- [17] Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(5):347-54. [PMID]
- [18] Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335(9):617-23. [DOI: 10.1056/NEJM199608293350902] [PMID]
- [19] Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):139-46. [DOI: 10.1210/jcem.85.1.6293] [PMID]
- [20] Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):392-5. [DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00296-2] [PMID]
- [21] Essah PA, Apridonidze T, Luomo MJ, Nestler JE. Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):230-2. [DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.036] [PMID]
- [22] Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(26):1876-80. [DOI: 10.1056/NEJM199806253382603] [PMID]
- [23] Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77(1):101-6. [DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02941-7] [PMID]
- [24] Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril*. 2001;75(2):310-5. [DOI: 10.1016/s0015-0282(00)01675-7] [PMID]
- [25] Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy

- outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2858-64. [DOI: [10.1093/humrep/17.11.2858](https://doi.org/10.1093/humrep/17.11.2858)] [PMID]
- [26] Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):951-3. [DOI: [10.1136/bmj.327.7421.951](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7421.951)] [PMID] [PMCID]
- [27] Moll E, Korevaar JC, Bossuyt PM, Van der Veen F. Does adding metformin to clomifene citrate lead to higher pregnancy rates in a subset of women with polycystic ovary syndrome?. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1830-4. [DOI: [10.1093/humrep/den182](https://doi.org/10.1093/humrep/den182)] [PMID]
- [28] Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(2):131-5. [DOI: [10.3109/09513590.2014.964640](https://doi.org/10.3109/09513590.2014.964640)] [PMID]
- [29] Pourghasem S, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(4):1193-9. [DOI: [10.1007/s00404-019-05064-5](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05064-5)] [PMID]
- [30] Facchinetti F, Orru B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198-206. [DOI: [10.1080/09513590.2018.1540578](https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578)] [PMID]