

بررسی نقش ریزمغذی‌ها بر فاکتورهای مؤثر در باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: یک مطالعه مرور نظام‌مند

سیده مریم خلیلی^۱، مرجان هوایی^۱، الناز حاجی رفیعی^۱، لیلا علیزاده^۱، فرشته قهرمانی^۱، دکتر سیده هانیه علم‌الهدی^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۰

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز می‌باشد و رژیم غذایی می‌تواند بر روی آن تأثیرگذار باشد. با توجه به شیوع بالای سندرم تخمدان پلی کیستیک در زنان و تبعات منفی باروری که برجای می‌گذارد، مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی نقش ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک جهت یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی (Science Direct, Embase, Scopus, PubMed) و پایگاه‌های فارسی زبان (SID, Magiran و Iran Medex) با ترکیب مختلف کلمات کلیدی مرتبط با "سندرم تخمدان پلی کیستیک"، "ریزمغذی‌ها" و "باروری" بدون محدودیت زمانی تا فوریه سال ۲۰۲۳ با استفاده از مقیاس ورهاگن مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: از ۱۰۸۰ مقاله بررسی شده، در نهایت ۱۳ مقاله وارد مطالعه شدند. ۵ مطالعه به مکانسیم‌های غیرمستقیم تأثیرگذار ریزمغذی‌ها بر فاکتورهای مؤثر بر باروری پرداخته بودند که در ۲ مطالعه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد و در ۳ مطالعه اثرات مفید بر متابولیسم انسولین و پارامترهای لیپیدی، تنظیم قاعدگی، تنظیم نسبت LH/FSH گزارش شد. از ۸ مطالعه‌ای که به عملکرد تخمدان پرداختند، ۷ مطالعه به بهبود عملکرد تخمدان دست یافته بودند. اکثر مطالعات بیانگر اثرات مثبت ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بودند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ریزمغذی‌ها با بهبود باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مرتبط می‌باشند.

کلمات کلیدی: باروری، ریزمغذی‌ها، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مرور سیستماتیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سیده هانیه علم‌الهدی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲، پست الکترونیک: alamolhoda.h@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ شایع ترین اختلال غدد درون ریز می باشد که ۲۵٪ از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد (۱، ۲). شیوع PCOS بر اساس معیارهای روتردام در بین زنان ایرانی ۱۹/۵٪ گزارش شده است (۳). علت اصلی بروز این بیماری مشخص نیست، اما به طور کلی سندرم تخمدان پلی کیستیک در نتیجه تعامل اختلالات ژنتیک، هورمونی و محیطی به وجود می آید (۴-۶). PCOS یک سندرم ناهمگن است که با علائم هیپراندروژنیسم (آکنه، هیرسوتیسم و آلپوسی)، ویژگی های عدم تخمک گذاری (سیکل های قاعدگی نامنظم، الیگومنوره و آمنوره) و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک مشخص می شود. وجود ۲ مورد از ۳ معیار شامل هیپراندروژنیسم، عدم تخمک گذاری مزمن و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی برای تشخیص PCOS کافی خواهد بود (۵).

در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک گزارش هایی مبنی بر مشخصه های غیرطبیعی آندوکرینی مانند بالا بودن سطح انسولین وجود دارد (۷، ۸). مطالعات گزارش کردند که هیپرانسولینمی در ۷۵-۵۰٪ زنان مبتلا به PCOS شایع است (۹) که به علت افزایش مقاومت سلول های بدن به انسولین، افزایش غلظت LH و افزایش آندروژن می باشد (۱۰)، (۱۱). PCOS اغلب با مقاومت به انسولین (IR) و هیپرانسولینمی همزمان همراه است و غالب بیماران چاق یا دارای اضافه وزن می باشند (۱۲) و همین امر می تواند زمینه را برای کاهش قدرت باروری و میزان لقاح و نیز تکامل غیرطبیعی جنین هموار سازد (۱۳)، (۱۴). مطالعات گزارش کردند میزان ناباروری و استفاده از درمان های هورمونی کمک باروری، به طور قابل توجهی در زنان مبتلا به PCOS بیشتر است (۱۵). زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، ۹۵-۹۰٪ از زنان نابارور بدون تخمک گذاری را که به دنبال باروری هستند، تشکیل می دهند (۱۶). این بیماری به علت

تأثیر بر روی قدرت باروری، وضعیت متابولیک و قلبی - عروقی زنان از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۱۷). مرور مطالعات در زمینه باروری زنان مبتلا به PCOS، بیانگر نگرانی در این مورد است که مستلزم نظارت دقیق تر بر باروری این زنان می باشد (۱۸). علی رغم شیوع بالای PCOS، علت و پاتوفیزیولوژی زمینه ای آن هنوز به طور کامل مشخص نشده است. همچنین مدیریت بالینی شامل تشخیص و درمان PCOS در میان پزشکان (به عنوان مثال بین پزشکان عمومی، متخصصان غدد و متخصصان زنان) متفاوت است (۲۱-۱۹). در طول زندگی یک زن، فاکتورهای متعددی زمینه ساز بروز سندرم تخمدان پلی کیستیک هستند که از آن جمله رژیم غذایی، عوامل محیطی، فعالیت بدنی، عوامل ژنتیکی و هورمونی می باشند. اصلاح سبک زندگی (رژیم غذایی، ورزش و رفتار فردی)، سنگ بنای مدیریت PCOS در نظر گرفته می شود (۲۲). یکی از مؤلفه های اصلی سبک زندگی، رژیم غذایی زنان است که می تواند بر روی مقاومت به انسولین و به تبع آن PCOS تأثیرگذار باشد (۲۳). متأسفانه رژیم غذایی افراد طی ۴۰ سال اخیر به طور چشم گیری تغییر کرده است؛ به طوری که میانگین دریافت کالری روزانه افراد حدود ۶۰۰ کیلوکالری افزایش یافته است (۲۴). ریزمغذی ها که شامل ویتامین و مواد معدنی می باشند، مانند سایر مواد غذایی مورد نیاز بدن بوده و بدن بدون آن ها قادر به انجام سوخت و ساز طبیعی خود نخواهد بود. اطلاعات در مورد تأثیر ریزمغذی ها بر باروری محدود است، اما نتایج مطالعات حاکی از آن است که ریزمغذی ها می توانند بر روی فاکتورهای مؤثر بر باروری از جمله کیفیت و بلوغ تخمک و اسپرم، لقاح و لانه گزینی و پیامدهای بارداری تأثیرگذار باشند (۲۷-۲۵). از سوی دیگر نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که ریزمغذی ها بر باروری تأثیر ندارند، اما نتایج اکثر مطالعات تأکید داشتند سطوح ناکافی هر ریزمغذی می تواند اثرات نامطلوبی بر باروری داشته باشد (۲۸)، لذا با توجه به شیوع بالای سندرم تخمدان پلی کیستیک در زنان و تبعات منفی باروری که بر جای می گذارد و نیز نتایج ضدونقیض مطالعات، مطالعه مرور

¹ polycystic ovary syndrome

انگلیسی که کلمات کلیدی مورد جستجو در عنوان، خلاصه و کلیدواژه‌های مورد نظر ذکر شده بود. افراد مورد مطالعه شامل زنان نابارور، مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تشخیص داده شده بر اساس معیار روتردام، سنین ۴۰-۱۸ سال، مصرف خوراکی مکمل‌های حای ریزمغذی‌ها و تحت درمان یکی از روش‌های درمان ناباروری بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: مطالعات منتج از پایان‌نامه‌ها، مقالات مروری، مطالعات کیفی، نامه به سردبیر، مقالات کنفرانس‌ها، خلاصه مقاله و وبسایت‌ها، مطالعات Case reports، study Case که متناسب با هدف مطالعه نبودند. عنوان، چکیده و متن مقالات توسط دو محقق به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت، سپس مقالات مناسب بعد از بررسی متن کامل مقالات باقی‌مانده، انتخاب شد. لازم به ذکر است مطالعات توسط دو پژوهشگر به‌طور مستقل بررسی شد و در موارد عدم توافق، از نظر نفر سوم مسلط بر مطالعات مرور نظام‌مند استفاده شد. در تمام روند نگارش مقاله، اخلاق پژوهش شامل صداقت، عدم سرقت ادبی و رعایت حق مالکیت معنوی رعایت گردید.

ارزیابی کیفی:

مراحل جستجوی اولیه مطالعات، غربالگری و همچنین ارزیابی کیفی مقالات توسط دو نویسنده به‌صورت مستقل، برای جلوگیری از سوگرایی انجام شد. ارزیابی کیفیت مقالات توسط دو نویسنده به‌طور جداگانه با استفاده از چکلیست ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی و رهاگن بررسی شد. این چکلیست برای اولین بار توسط ورهاگن و همکاران (۱۹۹۸) پس از انجام یک دلفی دقیق با متخصصین ارزیابی مطالعات کارآزمایی بالینی طراحی گردید و سپس صحت و دقت چکلیست تأیید شد (جدول ۲) (۲۹). این چکلیست حاوی ۹ سؤال با طیف سه گزینه‌ای «بله» (=۱)، «نه» (=۰) یا «نمی‌دانم» (=۰) می‌باشد (جدول ۳). به‌طور کلی کسب امتیاز ۰ تا ۹ می‌باشد. مواردی که نمره «بله» را کسب می‌کنند، به امتیاز کیفی کمک می‌کنند.

سیستماتیک حاضر با هدف بررسی نقش ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد تا گامی در جهت دستورالعمل‌های بالینی و اجرای فازهای مداخلاتی باشد.

روش کار

استراتژی جستجو:

مقالات مورد استفاده در این مطالعه، حاصل جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی (Science Direct، Scopus، Embase و PubMed) و پایگاه‌های ملی مانند بانک اطلاعات نشریات کشور (Magiran)، پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی کشور (SID)، سامانه دانش گستر برکت (Iran Medex) و Google Scholar بود. به‌منظور به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، از کلیدواژه‌های کلی و عمومی فارسی شامل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، ریزمغذی، ویتامین، مواد معدنی و کلیدواژه‌های استاندارد شده Emtree و Mesh شامل Ovary Syndrome، Polycystic Sclerocystic Ovarian، Degeneration، Vitamin، Micronutrients، Elements و ترکیب آنها با کمک عملگرهای مرتبط با پایگاه مورد جستجو (همچون OR، AND) استفاده شد. همچنین از فهرست منابع مقالات مورد بررسی، جهت یافتن مطالعات بیشتر بهره گرفته شد. محدودیت زمانی برای جستجوی مقالات در این مطالعه جهت حفظ داده‌های با ارزش اعمال نشد و جستجو تا فوریه سال ۲۰۲۳ انجام شد. راهبردهای جستجو در پایگاه PubMed در جدول ۱ آمده است.

انتخاب مقالات:

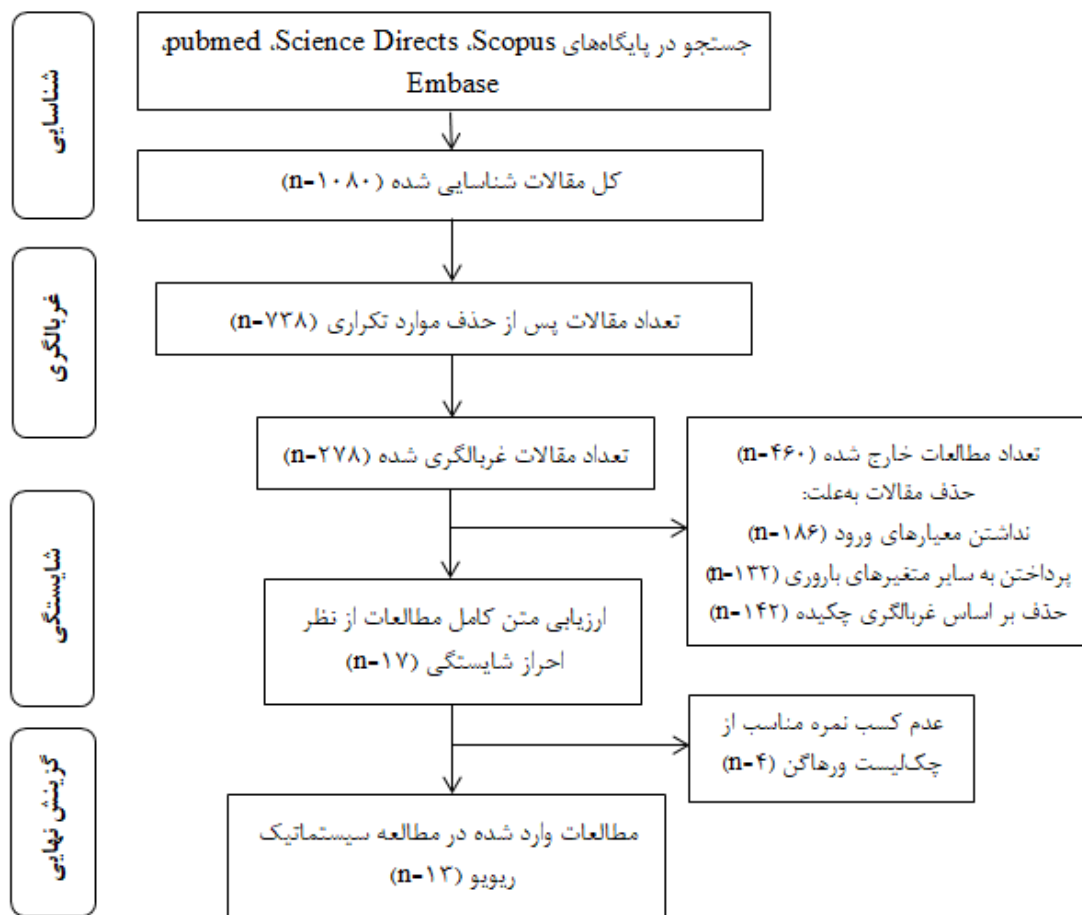
در این مطالعات مرور نظام‌مند، جامعه پژوهش شامل تمام مطالعات کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی (دوسوکور و کنترل شده با دارونما) با هدف بررسی نقش ریزمغذی‌ها بر فاکتورهای مؤثر بر باروری (تعداد و کیفیت تخمک، تعداد و کیفیت جنین، ضخامت آندومتر، هورمون‌ها و میزان بارداری) زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود. معیارهای ورود به این مطالعه شامل: متن کامل مقالات به زبان فارسی و

استخراج داده‌ها:

استخراج داده‌ها بر اساس چکلیست تهیه شده توسط پژوهشگران بود که شامل نام نویسنده اول و سال چاپ مقاله، کشور مورد مطالعه، روش مطالعه، تعداد و مشخصات شرکت‌کنندگان و مهم‌ترین یافته‌ها است. برای هر یک از مقالات، تمام موارد چکلیست به صورت مجزا توسط نویسنده اول مورد بررسی قرار گرفت و مقالاتی که دارای کیفیت مناسبی بودند، وارد مطالعه شدند.

غربالگری مقالات:

در ارزیابی اولیه، تعداد ۱۰۸۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که ۳۴۲ مقاله به دلیل تکراری بودن حذف شد. سپس در مرحله بعدی، عنوان و چکیده ۷۳۸ مقاله باقی‌مانده بررسی شد و مقالات غیرمرتبط به تعداد ۴۶۰ مقاله حذف شدند. متن کامل ۲۷۸ مقاله باقی‌مانده مورد مطالعه قرار گرفت و در نهایت ۱۳ مقاله باکیفیت، مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفتند و وارد مطالعه شدند. روند بررسی و ورود مقالات در تصویر ۱ نشان داده شده است.



نمودار ۱- چکلیست پرسشنامه

جدول ۱- راهبردهای جستجو در پایگاه Pumbed

Number	Search terms of query
#1	"Micronutrients"[mh] OR Micronutrients[tiab] OR Vitamin D[mh] OR Vitamin A[mh] OR Ascorbic Acid[mh] OR Ascorbic Acid[tiab] OR Vitamin C[tiab] OR Aquasol A[tiab] OR Retinol[tiab] OR All Trans Retinol[tiab] OR Vitamin A1[tiab] OR Vitamin D[tiab] OR Micronutrient[tiab] OR Trace Elements[tiab] OR Vitamins[tiab] OR Provitamins[tiab] OR Vitamin B complex[tiab] OR Vitamin[tiab] OR Provitamin[tiab] OR Vitamin Precursors[tiab] OR Precursor Vitamin[tiab] OR Precursors Vitamin[tiab] OR Vitamin Precursor[tiab] OR Vitamin B complex[tiab] OR B Vitamins[tiab] OR B Vitamin[tiab] OR Neurobion[tiab]
#2	"Ovary Syndrome Polycystic"[mh] OR Ovary Syndrome Polycystic[tiab] OR Stein Leventhal Syndrome[tiab] OR Sclerocystic Ovarian Degeneration[tiab] OR Sclerocystic Ovary Syndrome[tiab] OR Polycystic Ovarian Syndrome[tiab] OR Polycystic Ovary Syndrome[tiab] OR Sclerocystic Ovaries[tiab] OR Sclerocystic Ovary[tiab]
#3	(#1) AND (#2)

جدول ۲- فهرست دلفی ورهاگن

فهرست دلفی
۱- آیا روش تصادفی‌سازی انجام شد؟
۲- آیا تخصیص درمان پنهان بود؟
۳- آیا گروه‌ها در ابتدا مشابه بودند؟
۴- آیا معیارهای واجد شرایط بودن مشخص شده بود؟
۵- آیا ارزیابی کننده نتیجه کور بود؟
۶- آیا ارائه دهنده مراقبت کور بود (یعنی از هدف مطالعه بی‌اطلاع بود)؟
۷- آیا شرکت کننده کور شده بود؟
۸- آیا برآوردهای نقطه‌ای و معیارهای تنوع برای معیارهای پیامد اولیه ارائه شده است؟
۹- آیا تجزیه و تحلیل شامل تجزیه و تحلیل قصد درمان بود؟

جدول ۳- ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از چک لیست ورهاگن

انجام intention-treat	اندازه‌گیری و ارزیابی پیامدهای اولیه	کورسازی گیرندگان خدمات	کورسازی ارائه دهنده خدمات درمانی	کورسازی ارزیابی کننده نتایج	مشخص بودن معیارهای ورود	مشابهت دو گروه در مشخصات پایه اصلی	پنهان بودن تخصیص درمان	تصادفی‌سازی و کورسازی درمان	نویسنده/ سال/ رفرنس
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	اسدی و همکاران (۲۰۱۴) (۳۰)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	چن و همکاران (۲۰۲۰) (۳۳)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	سیوتا و همکاران (۲۰۱۱) (۳۱)
خیر	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	کولازینگری و همکاران (۲۰۱۳) (۳۹)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	دستورانی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۴)
نمی‌دائم	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	فاطمی و همکاران (۲۰۱۷) (۳۷)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	دهقانی فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۲) (۳۲)
نمی‌دائم	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	لرچیان و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	مندوزا و همکاران (۲۰۲۰) (۳۸)
خیر	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	مورسی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۱)
خیر	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	پال و همکاران (۲۰۱۶) (۳۶)
خیر	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	پاپالو و همکاران (۲۰۰۷) (۱)
بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	راشدی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۰)

یافته‌ها

در این مطالعه بعد از بررسی ۱۰۵۷ مطالعه غیرتکراری، در نهایت ۱۳ مقاله مناسب تشخیص داده شد و نتایج آنها مورد بررسی و استخراج قرار گرفت. روند ورود مقالات به مطالعه در نمودار ۱ نشان داده شده است. تعداد کل نمونه حاصل از این ۱۳ مطالعه، ۱۸۹۳ نفر بود و کیفیت‌سنجی مقالات با مقیاس ورهاگن انجام گرفت. سال انتشار مقالات از سال ۲۰۰۷ تا ۲۰۲۱ و تمام مقالات به‌دست آمده از نوع مداخله‌ای و به زبان انگلیسی بودند. مقالات وارد شده به مطالعه در جدول ۴ ارائه شده است.

در تمام مطالعات انجام گرفته گروه هدف، زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیار روتردام (عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کم، علائم بالینی یا بیوشیمیایی هیپراندرژنیسم، تخمدان پلی‌کیستیک (تشخیص داده شده توسط سونوگرافی) و مبتلا به ناباروری بودند. در مطالعات از ابزارها و روش‌های مختلفی جهت ارزیابی باروری استفاده شده بود. در بین مقالات ۳ مطالعه از سونوگرافی (۳۲-۳۰)، ۳ مطالعه از نمونه خون (۳۶-۳۳)، ۶ مطالعه از ترکیب دو روش سونوگرافی (۳۹-۳۷، ۳۵، ۱) و نمونه خون و یک مطالعه از روش اختصاصی الکتروشیمیومینسانس (۳۷) جهت ارزیابی بهبود عملکرد باروری در زنان نابارور استفاده کرده بودند.

از میان انواع ریزمغذی، ۵ مطالعه به بررسی نقش ویتامین D (۳۰، ۳۶-۳۴، ۴۰)، ۴ مطالعه به میواینوزیتول (۱، ۳۱، ۳۸، ۳۹)، ۲ مطالعه به ویتامین E (۳۳، ۴۱)، ۱ مطالعه به نقش ویتامین E و D3 (۳۷) و ۱ مطالعه به نقش ویتامین D و کلسیم (۳۲) با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته بودند.

مطالعات مورد بررسی با نتایج متناقض در مورد نقش ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک همراه بود که به تفکیک به آن پرداخته شد. ۵ مطالعه به مکانسیم‌های غیرمستقیم تأثیرگذار ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته بودند. در این مطالعات، تکثیر و افزایش ضخامت آندومتر (۳۰)، اثرات مفید بر متابولیسم

انسولین و برخی پارامترهای پروفایل لیپیدی (۳۴)، مکانیسم آنتی‌اکسیدانی (۳۷)، منظم بودن قاعدگی و بهبود هیپراندرژنیسم (۳۲)، تنظیم سطوح FSH و نسبت LH/FSH (۳۵) گزارش شده بود که به‌طور غیرمستقیم بر باروری و نتایج آن تأثیرگذار بود. علی‌رغم این تأثیرات، در دو مطالعه اسدی و همکاران (۲۰۱۴) و فاطمی و همکاران (۲۰۱۷) تفاوت آماری معنی‌دار در بهبود فاکتورهای باروری مشاهده نشد (۳۰، ۳۷). مشخصات مطالعات در جدول ۳ بیان شده است.

نقش ریزمغذی‌ها (میواینوزیتول، ویتامین D و E) بر عملکرد تخمدان و بارداری

از ۸ مطالعه‌ای که به عملکرد تخمدان در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداختند، ۷ مطالعه به بهبود عملکرد تخمدان دست یافته بودند (۱، ۳۱، ۳۶، ۴۱-۳۸). از میان مطالعات مورد بررسی، در ۴ مطالعه میواینوزیتول بر تخمک و تخمدان زنان مبتلا به PCOS مؤثر بوده است (۱، ۳۱، ۳۸، ۳۹). در مطالعه مندوزا و همکاران (۲۰۲۰) میواینوزیتول و ترکیبات آن در زنان مبتلا به PCOS که تحت روش‌های کمک باروری بودند، سبب بهبود کیفیت سیتوپلاسم تخمک (۰/۰۶۷۲) (p=۰/۰۳۸) و در مطالعه کولازینگری و همکاران (۲۰۱۳) سبب بهبود کیفیت تخمک، جنین و افزایش میزان بارداری (p<۰/۰۵) شده بود (۳۹). در مطالعه سیوتا و همکاران (۲۰۱۱) میواینوزیتول با فعالیت حساس‌کننده به انسولین در بلوغ تخمک نقش داشت (۳۱) و در مطالعه پاپائو و همکاران (۲۰۰۷)، میواینوزیتول یک درمان ایمن جهت فعالیت خودبه‌خودی تخمدان در اکثر بیماران مبتلا به PCOS معرفی شده بود (۱).

در ۲ مطالعه‌ای که بر روی زنان مبتلا به PCOS در مصر توسط راشیدی و همکاران (۲۰۲۰) و موری و همکاران (۲۰۲۰) انجام شد، به‌ترتیب نتایج حاکی از آن بود که ویتامین D به‌طور قابل‌توجهی نرخ تخمک‌گذاری را بهبود می‌بخشد (p=۰/۰۰۷)، با این‌حال، هیچ تأثیری بر بارداری بالینی یا بیوشیمیایی وجود ندارد (p=۰/۱۰۵) (۴۰) و ویتامین E میزان تخمک‌گذاری و بارداری را افزایش می‌دهد (۴۱)، اما مطالعه چن و همکاران

در زنان نابارور مبتلا به PCOS و متعاقب آن بلوغ فولیکول ($p=0/698$) و منظم بودن قاعدگی ($p=0/211$) گزارش شد (۳۲). در مطالعه لرجابوم و همکاران (۲۰۲۱) که بر روی ۱۸۰ زن مبتلا به PCOS و ۱۵۰ زن غیرمبتلا به PCOS در استرالیا انجام شد، مصرف ویتامین D به مدت ۲۴ هفته در هر دو گروه تأثیر معنی‌داری بر نسبت FSH ($p=0/031$) و LH/FSH (۳۵) که به‌طور غیرمستقیم بر باروری و نتایج آن تأثیرگذار بود.

نقش ریز مغذی‌ها بر متابولیسم انسولین و پروفایل لیپید

نتایج مطالعه دستورانی و همکاران (۲۰۱۸) حاکی از آن بود که ویتامین D بر پروفایل متابولیک زنان نابارور مبتلا به PCOS کاندید لقاح آزمایشگاهی (IVF) تأثیر می‌گذارد و به‌طور غیرمستقیم ممکن است بر باروری و پیامدها تأثیر بگذارد. پس از مداخله ۸ هفته‌ای، مکمل ویتامین D منجر به کاهش قابل توجهی در AMH سرم ($p=0/02$) و سطح انسولین ($p=0/007$) شد. علاوه بر این، مصرف مکمل‌های ویتامین D به‌طور قابل توجهی سطح سرمی کلسترول کل ($p=0/03$) و سطح کلسترول LDL ($p=0/04$) را کاهش داد، اما هیچ اثر معنی‌داری از مکمل‌های ویتامین D بر گلوکز ناشتا و سایر پارامترهای پروفایل لیپیدی وجود نداشت (۳۴).

(۲۰۲۰) نشان داد که مکمل کوتاه‌مدت ویتامین E می‌تواند استرس اکسیداتیو را بهبود بخشد و دوز آگزوزن HMG را کاهش دهد، با این حال مکمل، میزان بارداری در چرخه القای تخمک‌گذاری را تغییر نمی‌دهد (۳۳).

نقش ریز مغذی‌ها بر آندومتر

در مطالعه اسدی و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۱۱۰ زن نابارور مبتلا به PCOS و نابارور غیرمبتلا به PCOS انجام شد، با انجام سونوگرافی در روز دهم مشخص شد ویتامین D سبب تکثیر آندومتر در زنان PCOS می‌شود. افزایش ضخامت آندومتر در گروه تحت درمان با ویتامین D در مقایسه با گروه پلاسبو به‌طور قابل توجهی متفاوت بود ($p=0/003$)، اما تفاوت آماری در بارداری ($p=0/003$) و تعداد فولیکول‌های غالب ($p=0/96$)، بین دو گروه مشاهده نشد (۳۰).

مطالعه فاطمی و همکاران (۲۰۱۷) به شواهدی مبنی بر اینکه ویتامین‌های E و D3 ممکن است از طریق مکانیسم آنتی‌اکسیدانی در میزان موفقیت IVF نقش داشته باشند، دست یافت. یک ارتباط ضعیف مثبت بین سطح ویتامین D، میزان لانه‌گزینی در آندومتر ($p=0/015$) و افزایش حاملگی بالینی ($p=0/037$) وجود داشت. هیچ ارتباط معنی‌داری بین نتایج مایع فولیکولی یا سرم MDA و TAC و ICSI مشاهده نشد (۳۷).

نقش ریز مغذی‌ها بر روی هورمون‌ها

در مطالعه فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۲) اثرات مثبت مکمل کلسیم و ویتامین D سبب بهبود هیپراندرروژنیسم

جدول ۴- مشخصات مقالات وارد شده در مطالعه

سال انتشار/ نویسنده/ منبع	محل مطالعه	گروه مورد مطالعه	روش جمع‌آوری اطلاعات	نتیجه‌گیری
لرجابوم و همکاران (۲۰۲۱) (۳۵)	استرالیا	۱۸۰ زن مبتلا به PCOS و ۱۵۰ زن غیرمبتلا به PCOS	بررسی پارامترهای غدد درون‌ریز از جمله LH، FSH، AMH، ¹ و سطوح آندسترون DHEAS	هیچ اثر قابل توجهی ویتامین D بر سطوح AMH پیدا نشد، اما اثر قابل توجهی بر سطوح FSH و نسبت LH/FSH در زنان PCOS وجود داشت، بنابراین، نتایج از این ایده حمایت می‌کند که ویتامین D ممکن است در عملکرد تولید مثل در زنان PCOS نقش داشته باشد.
مندوزا و همکاران (۲۰۲۰) (۳۸)	اسپانیا	۱۱ زن مبتلا به PCOS	نشانه‌های کیفیت تخمک (QO ²)	میواپنوزیتول با دوزهای بالای کیفیت سیتوپلاسم تخمک را در زنان مبتلا به PCOS که تحت ICSI قرار گرفتند، بهبود بخشید.

¹ Dehydroepiandrosterone sulfate

² Ovary quality indicator

مورسی همکاران (۲۰۲۰) (۴۱)	مصر	۶۰ زن نابارور مبتلا به PCOS	میزان بارداری، پروژسترون میانی لوتئال سرم، میانگین قطر فولیکولی، تعداد فولیکول‌های غالب و ضخامت آندومتر بود.	ویتامین E ممکن است میزان تخمک‌گذاری و بارداری را در زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سترات افزایش دهد.
چن و همکاران (۲۰۲۰) (۳۳)	چین	۳۲۱ زن نابارور مبتلا به PCOS تحت القای تخمک‌گذاری	اندازه‌گیری چهار نشانگر استرس اکسیداتیو سرم مالون دی‌آلدئید (MDA)، ایسکمی اصلاح شده آلبومین (IMA)، اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل (TAC) و ویتامین E	بین بیماران از نظر میزان تخمک‌گذاری و میزان حاملگی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p < 0.05$). مصرف کوتاه‌مدت مکمل ویتامین E می‌تواند استرس اکسیداتیو را بهبود بخشد و ^{1}HMG اگزوزن را کاهش دهد.
راشیدی و همکاران (۲۰۲۰) (۴۰)	مصر	۱۸۶ زن مبتلا به PCOS	اولتراسوند و اندازه‌گیری میانی پروژسترون سرم لوتئال	در زنان نابارور مبتلا به PCOS که تحت القای تخمک‌گذاری قرار می‌گیرند، مکمل‌های ویتامین D به‌طور قابل توجهی نرخ تخمک‌گذاری را بهبود می‌بخشد ($p = 0.007$)، با این حال، هیچ تأثیری بر بارداری بالینی یا بیوشیمیایی وجود نداشت ($p = 0.105$).
دستورانی و همکاران (۲۰۱۸) (۳۴)	ایران	۴۰ زن نابارور مبتلا به PCOS	نمونه خون	مصرف ۵۰۰۰ واحد بین‌المللی مکمل ویتامین D هر هفته به مدت ۸ هفته، اثرات مفیدی بر متابولیسم انسولین ($p = 0.007$) و برخی پارامترهای پروفایل لیپیدی ($p = 0.03$) در زنان نابارور مبتلا به PCOS که کاندیدای IVF بودند، داشت که به‌طور غیرمستقیم بر باروری و نتایج آن تأثیرگذار بود. این فواید ممکن است با داشتن سطوح کافی ویتامین D مشهود نباشد.
فاطمی و همکاران (۲۰۱۷) (۳۷)	ایران	۱۰۵ زن نابارور مبتلا به PCOS	الکتروشیمیومینسانس	یک ارتباط ضعیف مثبت بین سطح ویتامین D، میزان لانه‌گزینی ($p = 0.015$) و افزایش حاملگی بالینی ($p = 0.037$) وجود داشت. ویتامین‌های E و D3 ممکن است از طریق مکانیسم آنتی‌اکسیدانی در میزان موفقیت IVF ^۲ نقش داشته باشند.
پال و همکاران (۲۰۱۶) (۳۶)	آمریکا	۵۴۰ زن نابارور مبتلا به PCOS	نمونه خون	وضعیت ویتامین D به‌عنوان یک پیش‌بینی مستقل تولد زنده پس از القای تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به PCOS شناسایی شد.
اسدی و همکاران (۲۰۱۴) (۳۰)	ایران	۱۱۰ زن نابارور مبتلا به PCOS و نابارور غیرمبتلا به PCOS	انجام سونوگرافی در روز دهم	تجویز ویتامین D باعث تکثیر آندومتر در زنان PCOS می‌شود. افزایش ضخامت آندومتر در گروه تحت درمان با ویتامین D در مقایسه با گروه پلاسبو به‌طور قابل توجهی متفاوت بود ($p = 0.03$)، اما تفاوت آماری در بارداری ($p = 0.03$) و تعداد فولیکول‌های غالب ($p = 0.96$) بین دو گروه مشاهده نشد.
کلارینگاری و همکاران (۲۰۱۳) (۳۹)	هند	۱۰۰ زن نابارور مبتلا به PCOS	اندازه‌گیری غلظت پلاسمایی استرادیول (E2) و اندازه فولیکول‌های تخمدان از طریق ترانس سونوگرافی واژینال	درمان ترکیبی میواینوزیتول و دی-میواینوزیتول قادر به بهبود کیفیت تخمک و جنین و همچنین میزان بارداری در زنان PCOS بود ($p < 0.05$).
فیروزآبادی و همکاران (۲۰۱۲) (۳۲)	ایران	۳۱ زن نابارور مبتلا به PCOS	بررسی فولیکول غالب تحت سونوگرافی ترانس واژینال	اثرات مثبت مکمل کلسیم و ویتامین D را بر کاهش وزن، بلوغ فولیکول، منظم بودن قاعدگی و بهبود هیپرآندروژنیسم در زنان نابارور مبتلا به PCOS
سیوتا و همکاران (۲۰۱۱) (۳۱)	ایتالیا	۳۴ زن مبتلا به PCOS	انجام سونوگرافی	میواینوزیتول ممکن است در درمان بیماران PCOS که تحت القای تخمک‌گذاری هستند، هم به‌دلیل فعالیت حساس‌کننده به انسولین و هم نقش آن در بلوغ تخمک مفید باشد.
پالانو و همکاران (۲۰۰۷) (۱)	انگلستان	۲۵ زن نابارور مبتلا به PCOS	نمونه خون و سونوگرافی ترانس واژینال	میواینوزیتول یک درمان ساده و ایمن است که قادر است فعالیت خودبه‌خودی تخمدان و در نتیجه باروری را در اکثر بیماران مبتلا به PCOS بازگرداند.

¹ Human Menopausal Gonadotropin² In vitro fertilisation

بحث

در بررسی مطالعات مذکور، ۱۳ مطالعه و ۴ نوع ریز مغذی از جمله ویتامین D (۵ مورد)، میواینوزینول (۴ مورد)، ویتامین E (۲ مورد)، ترکیب ویتامین D+Ca و D3+E (۲ مورد) مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات فوق، بررسی خود را بر یافتن نقش ریز مغذی‌ها (ویتامین D، E، ویتامین D+Ca و میواینوزینول) بر متغیرهای باروری (تعداد و کیفیت تخمک، تعداد و کیفیت جنین، ضخامت آندومتر، هورمون‌ها و میزان بارداری) در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک متمرکز نمودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در اکثریت مطالعات، ریز مغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک اثربخشی مثبت داشتند.

ویتامین D:

در مطالعه اسدی و همکاران (۲۰۱۴) مصرف ویتامین D احتمال بارداری را تا حدود ۱۷٪ افزایش داد، اما این افزایش معنی‌دار نبود و تنها تغییر قابل توجه در ضخامت آندومتر مشاهده شد (۳۰). بر طبق نتایج مطالعات، ضخامت آندومتر عامل پیش‌گویی کننده برای بروز حاملگی در تکنیک‌های کمک باروری می‌باشد (۴۲). نتایج چندین مطالعه، بیانگر اثربخشی ویتامین D بر ضخامت آندومتر و بهبود باروری بود (۴۴-۴۶). این نتایج با مطالعه مومنی و همکاران (۲۰۱۱) که نشان داد ضخامت آندومتر در سیکل‌هایی که به‌طور قابل توجهی بالاتر است، منجر به بارداری بیشتر می‌شود، همسو بود (۴۷).

ویتامین D به‌عنوان یک مکمل درمانی بالقوه برای اختلالات تخمک‌گذاری و متابولیک در زنان مبتلا به PCOS توصیه می‌شود، بنابراین اثرات مفید ویتامین D بر اختلالات متابولیک در PCOS ممکن است به بهبود فیزیولوژی تخمدان تبدیل شود (۴۸، ۴۹). مطالعه رشیدی و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد مکمل‌های ویتامین D به‌طور قابل‌توجهی نرخ تخمک‌گذاری را بهبود می‌بخشد (۴۰). همچنین مطالعه داستورانی و همکاران (۲۰۱۸) بیانگر اثرات مفید ویتامین D بر متابولیسم انسولین و برخی پارامترهای پروفایل لیپیدی در زنان نابارور مبتلا به PCOS که کاندیدای IVF بود

(۳۴). در مطالعه تیلور و همکاران (۲۰۱۸) تجویز ویتامین D به بیماران مبتلا به PCOS به‌طور قابل توجهی سطوح تری‌گلیسیرید را کاهش داد، در حالی که متابولیسم انسولین و سایر نشانگرهای پروفایل لیپیدی را تغییر نداد (۵۰). تناقض در یافته‌ها می‌تواند به‌علت ارزیابی مقاومت به انسولین، تنها بر اساس یک روش واحد و عدم انجام سایر آزمایشات مستقیم، مانند تست تحمل گلوکز یا اوگلیسمیک هیپرانسولینمیک باشد. دومین مورد اینکه، برخی نتایج ناکافی مطالعات ممکن است مربوط به مدت کوتاه مداخله در مطالعه باشد (۳۴). فرض شده است اثر احتمالی ویتامین D بر هورمون ضد مولر تخمدان (AMH)^۱ رابطه پیچیده ویتامین D و تولید مثل انسان را توضیح می‌دهد. AMH یک نشانگر زیستی تخمدانی است که نقش اصلی در فولیکولوژن و اختلال عملکرد تخمدان دارد (۵۱). بر اساس مطالعه لرجبوم و همکاران (۲۰۲۱) هیچ اثر قابل توجهی از ویتامین D بر سطوح AMH وجود ندارد، اما اثر قابل توجهی بر سطوح FSH و نسبت LH/FSH در زنان PCOS وجود دارد (۳۵). افزایش نسبت LH/FSH یک یافته رایج در PCOS است و در نتیجه تخمک‌گذاری در بسیاری از بیماران PCOS رخ نمی‌دهد (۵۲). شواهد ارتباط بین ویتامین D و AMH در زنان بحث‌برانگیز است. اکثر مطالعات مقطعی نتوانستند همبستگی قابل توجهی بین سطوح OH)D25 و AMH پیدا کنند (۵۳). گزارش شده است که ویتامین D حساسیت FSH را تغییر می‌دهد که نشان‌دهنده نقش فیزیولوژیکی احتمالی ویتامین D در لوتئین شدن فولیکول تخمدان است (۵۱). نتایج مختلف مطالعات می‌تواند به این علت باشد که نمونه‌های خون بدون توجه به چرخه قاعدگی شرکت‌کنندگان جمع‌آوری شده و نتایج مربوط به برخی پارامترهای اندازه‌گیری شده (مانند LH، FSH، استرادیول) باید با احتیاط تفسیر شوند.

القای تخمک‌گذاری، خط اول برای مدیریت تخمک‌گذاری مرتبط با PCOS باروری است (۵۴). در مطالعه پال و همکاران (۲۰۱۶) که بر روی ۵۴۰ زن

¹ Anti Mullerian Hormone

مبتلا به PCOS انجام شد، وضعیت ویتامین D به عنوان یک پیش‌بینی مستقل تولد زنده پس از القای تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به PCOS شناسایی شد (۳۶). یافته‌های سایر مطالعات، سطوح بالاتر ویتامین D را با احتمال بالاتر موفقیت درمان باروری در زنان بیان کردند (۵۷-۵۵).

ویتامین E:

ویتامین E به عنوان یک ماده محلول در چربی، با خواص آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی می‌باشد که به توکوفرول نیز معروف است (۵۸). ویتامین E می‌تواند به‌طور مؤثر، تأثیر نامطلوب استرس اکسیداتیو که به سیستم تولید مثل و سیستم غدد درون‌ریز وارد می‌شود را معکوس کند، زیرا ویتامین E می‌تواند با مهار فعالیت فسفولیپاز A و لیپوکسیژناز برای تثبیت غشای سلولی و تنظیم عملکرد فیزیولوژیکی طبیعی، با استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن و عدم تعادل آنتی‌اکسیدانی مقابله کند (۵۹، ۶۰). آنتی‌اکسیدان‌ها به‌ویژه ویتامین E، مؤثرترین آنتی‌اکسیدان لیپوفیل در غشاهای بیولوژیکی هستند. بر این اساس می‌تواند از آسیب‌های بیولوژیکی جلوگیری کند و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی اسیدهای چرب غیراشباع است که می‌تواند غشای را تثبیت کند (۶۱).

در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰)، مصرف کوتاه‌مدت مکمل ویتامین E استرس اکسیداتیو را بهبود بخشید و HMG اگزوزن کاهش یافت (۳۳). همچنین در مطالعه موری و همکاران (۲۰۲۰)، ویتامین E باعث افزایش میزان تخمک‌گذاری و بارداری در زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سترات گردید (۴۱)، اما یک متآنالیز که مجموعاً ۲۸ کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل شده را با ۳۵۴۸ زن مورد تجزیه و تحلیل قرار داد، نشان داد که آنتی‌اکسیدان‌ها با افزایش نرخ تولد زنده یا نرخ حاملگی بالینی ارتباطی ندارند (۶۲). تناقض در یافته‌ها ممکن است به این دلیل باشد که هیچ دارونمایی برای کور کردن بیماران یا محققین در نظر گرفته نشده بود. علاوه بر این، دوز بهینه ویتامین E در جمعیت مورد ارزیابی قرار نگرفته بود، به همین دلیل ممکن است دوزهای

بالاتر ویتامین E برای تقویت اثر آن مورد نیاز باشد (۳۳).

میواینوزیتول:

میواینوزیتول، قادر به بهبود کیفیت تخمک در بیماران PCOS است و به عنوان یک مولکول کلیدی برای حمایت از بارداری شناسایی شده است (۶۳، ۶۴). میواینوزیتول، در ۴ مطالعه مورد بررسی در این مقاله نقش مهمی در بهبود کیفیت و عملکرد تخمدان در زنان مبتلا به PCOS داشته است و نتایج این مطالعات با یکدیگر همسو می‌باشد (۱، ۳۱، ۳۸، ۳۹). میواینوزیتول، یک مولکول فسفوگلیکان می‌باشد که در فعال کردن آنزیم‌های کنترل کننده متابولیسم گلوکز نقش دارد (۶۵). به نظر می‌رسد افزایش غلظت میواینوزیتول در مایع فولیکولی انسان، در بلوغ فولیکول‌های تخمدان نقش دارد و نشانگری از تخمک‌های با کیفیت خوب را ارائه می‌دهد (۶۴).

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی جامع نقش تمام ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اشاره کرد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که نه فقط یک نوع و یا تعداد محدود ریزمغذی‌ها، بلکه دریافت تمامی ریز مغذی نقش بسیار در بهبود باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد. از جمله محدودیت‌های مطالعه مروری حاضر، می‌توان به تعداد محدود مطالعات در این زمینه و عدم گزارش صحیح، باکیفیت و کاربردی برخی مطالعات اشاره کرد که انجام مقایسه و تحلیل دقیق‌تر را محدود می‌کند. بنابراین پیشنهاد می‌شود در طراحی مطالعات آینده، پژوهش‌های قبلی در هدایت هدفمند مطالعات مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

اکثر مطالعات مورد بررسی در این مطالعه، بیانگر تأثیرات مثبت و گسترده ریزمغذی‌ها بر باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بودند، اما در تعداد محدودی از مطالعات، اثر مثبت ریزمغذی‌ها بر برخی پارامترهای باروری گزارش نشد. به همین جهت با توجه به اثرات نامطلوب سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر باروری زنان و متعاقباً هزینه‌های بالای درمان ناباروری،

تشکر و قدردانی

این پژوهش، حاصل طرح تحقیقاتی در مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHARMACY.REC.1401.172 می‌باشد. بدین‌وسیله از کمک و مساعدت همه کسانی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر می‌شود.

توصیه می‌شود مطالعات کارآزمایی بالینی گسترده در جهت تعیین اثربخشی و دوز مؤثر ریزمغذی‌ها در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شود.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، در این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافع و منابعی وجود نداشت.

منابع

- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecological Endocrinology* 2007; 23(12):700-3.
- Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Human reproduction* 2007; 22(8):2279-86.
- Jalilian A, Kiani F, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Khodae Z, Akbari M. Prevalence of polycystic ovary syndrome and its associated complications in Iranian women: A meta-analysis. *Iranian journal of reproductive medicine* 2015; 13(10):591.
- Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Aliasghari F. Assessment of health promoting lifestyle status and its socio-demographic predictors in women with polycystic ovarian syndrome. *Hayat* 2017; 22(4):394-407.
- Akhtari E, Mokaberinejad R, Tajadini H. Treatment of Menstrual Disorder, Depression and Sexual Dysfunction in A 27-Year-Old Woman With Polycystic Ovary Syndrome Based on Iranian Traditional Medicine (Case Report). *Asian J Clin Case Rep Trad Alt Med* 2017; 1(1):43-50.
- Hemmatipour A, Shafiee SM, Baraz S, Edivandi S, Mosavi SA. Pregnancy outcomes in mothers with gestational diabetes mellitus with and without polycystic ovary syndrome. *Journal of Isfahan Medical School* 2018; 36(497):1142-8.
- Shoham Z, Weissman A. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance 1998: 263-72.
- Edwards RG, Beard HK. Is the success of human IVF more a matter of genetics and evolution than growing blastocysts?. *Human Reproduction* 1999; 14(1):1-6.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertility and sterility* 2005; 83(5):1454-60.
- Howles CM, Macnamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC. Effect of high tonic levels of luteinising hormone on outcome of in-vitro fertilisation. *The Lancet*. 1986 Aug 30; 328(8505):521-2.
- Franks S, Roberts R, Hardy K. Gonadotrophin regimens and oocyte quality in women with polycystic ovaries. *Reproductive BioMedicine Online* 2003; 6(2):181-4.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers* 2016; 2(1):1-18.
- Engmann L, Maconochie N, Sladkevicius P, Bekir J, Campbell S, Tan SL. The outcome of in-vitro fertilization treatment in women with sonographic evidence of polycystic ovarian morphology. *Human Reproduction* 1999; 14(1):167-71.
- Järvelä IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Quantification of ovarian power Doppler signal with three-dimensional ultrasonography to predict response during in vitro fertilization. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 102(4):816-22.
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *Journal of women's health* 2015; 24(4):299-307.
- Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC medicine* 2010; 8(1):1-10.
- Burkman RT. Berek & Novak's gynecology. *Jama* 2012; 308(5):516-7.
- Sourinejad H, Savabi Esfahani M, Tarrahi MJ, Adib Moghaddam E. Outcomes and Challenges associated with In vitro Fertilization in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A review study. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences* 2021; 28(3):359-71.

19. Kyrou I, Weickert MO, Randeva HS. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endocrinology and diabetes: Case studies, questions and commentaries* 2015; 99-113.
20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction* 2018; 33(9):1602-18.
21. Gibson-Helm M, Dokras A, Karro H, Piltonen T, Teede HJ. Knowledge and practices regarding polycystic ovary syndrome among physicians in Europe, North America, and internationally: an online questionnaire-based study. *Seminars in Reproductive Medicine* 2018; 36(01):19-27.
22. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *The Medical Journal of Australia* 2011; 195(6):S65.
23. Asemi Z, Esmailzadeh A. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Hormone and metabolic research* 2014; 47(03):232-8.
24. Alamolhoda H, Simbar M, Asghari G, Mirmiran P, Azizi F. Trans fatty acids and gestational diabetes mellitus: systematic review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 18(1):63-72.
25. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2012; 26:285-301.
26. Schaefer E, Nock D. The impact of preconceptional multiple-micronutrient supplementation on female fertility. *Clinical Medicine Insights: Women's Health* 2019; 12:1179562X19843868.
27. Banaei M, Alamolhoda SH, Beheshti Nasab M, Mohamadkhani Shahri L, Bayat F. Relationship between level of vitamins and hydatiform mole in women: a systematic review study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 23(5):95-104.
28. Paknahad Z, Tarrahi MJ, Shaghaghi F, Safinejad H, Asadi L, Mohebbi-Dehnavi Z. The role of micronutrients in male and female fertility: A review study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2021; 24(1):87-98.
29. Verhagen AP, De Vet HC, De Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51(12):1235-41.
30. Asadi M, Matin N, Frootan M, Mohamadpour J, Qorbani M, Tanha FD. Vitamin D improves endometrial thickness in PCOS women who need intrauterine insemination: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics* 2014; 289:865-70.
31. Ciotta L, Stracquadiano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2011; 15(5):509-14.
32. deghani Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, MohammadTaheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary therapies in clinical practice* 2012; 18(2):85-8.
33. Chen J, Guo Q, Pei YH, Ren QL, Chi L, Hu RK, et al. Effect of a short-term vitamin E supplementation on oxidative stress in infertile PCOS women under ovulation induction: a retrospective cohort study. *BMC women's health* 2020; 20:1-9.
34. Dastorani M, Aghadavod E, Mirhosseini N, Foroozand F, Zadeh Modarres S, Amiri Siavashani M, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and gene expression of insulin and lipid metabolism in infertile polycystic ovary syndrome candidates for in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16:1-7.
35. Lerchbaum E, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of vitamin D supplementation on surrogate markers of fertility in pcos women: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2021; 13(2):547.
36. Pal L, Zhang H, Williams J, Santoro NF, Diamond MP, Schlaff WD, et al. Vitamin D status relates to reproductive outcome in women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a multicenter randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101(8):3027-35.
37. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, et al. Role of vitamin E and D3 supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clinical nutrition ESPEN* 2017; 18:23-30.
38. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology* 2020; 36(5):398-401.
39. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013; 288:1405-11.
40. Rasheedy R, Sammour H, Elkholy A, Salim Y. The efficacy of vitamin D combined with clomiphene citrate in ovulation induction in overweight women with polycystic ovary syndrome: a double blind, randomized clinical trial. *Endocrine* 2020; 69:393-401.

41. Morsy AA, Sabri NA, Mourad AM, Mojahed EM, Shawki MA. Randomized controlled open-label study of the effect of vitamin E supplementation on fertility in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2020; 46(11):2375-82.
42. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Infertility: prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Human Reproduction* 1996; 11(9):1892-6.
43. Kovacs P, Matyas SZ, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Reproduction* 2003; 18(11):2337-41.
44. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2010; 94(4):1314-9.
45. Barrera D, Avila E, Hernández G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2007; 103(3-5):529-32.
46. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1994; 135(6):2651-6.
47. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *Journal of human reproductive sciences* 2011; 4(3):130.
48. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 2013; 131(1):e152-61.
49. Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Daneshpour MS, Zarkesh M, Saadat N, Azizi F. Genetic polymorphism of vitamin D receptor gene affects the phenotype of PCOS. *Gene* 2013; 515(1):193-6.
50. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British journal of clinical pharmacology* 2018; 84(6):1121-7.
51. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertility and sterility* 2014; 102(2):460-8.
52. Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 2013.
53. Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The association between vitamin D and anti-Müllerian hormone: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020; 12(6):1567.
54. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2010; 32(5):495-502.
55. Polyzos NP, Anckaert E, Guzman L, Schiettecatte J, Van Landuyt L, Camus M, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy rates in women undergoing single embryo, blastocyst stage, transfer (SET) for IVF/ICSI. *Human reproduction* 2014; 29(9):2032-40.
56. Garbedian K, Boggild M, Moody J, Liu KE. Effect of vitamin D status on clinical pregnancy rates following in vitro fertilization. *Canadian Medical Association Open Access Journal* 2013; 1(2):E77-82.
57. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertility and sterility* 2014; 101(2):447-52.
58. Evans HM, Bishop KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* 1922; 56(1458):650-1.
59. Tarín JJ, Pérez-Albalá S, Cano A. Oral antioxidants counteract the negative effects of female aging on oocyte quantity and quality in the mouse. *Molecular reproduction and development* 2002; 61(3):385-97.
60. Alizadeh L, Alamolhoda SH. The role of antioxidants and the risk of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2023; 26(1):84-93.
61. Majid RB, Rezazadeh H, Asvadi-Kermani I, Ghazi-Khansari M, Golchin M, Sarmad M. Effect of vitamin E on uroepithelial cells and changes of urinary sediments in oncology hospital nursing personnel. *Journal of clinical and diagnostic research: JC DR* 2013;7(11):2570.
62. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020(8).
63. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2011; 15(4):452-7.
64. 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. *Human Reproduction* 2002; 17(6):1591-6.
65. Larner J. Multiple pathways in insulin signaling-fitting the covalent and allosteric puzzle pieces together. *Endocrine* 1994; 2(3):167-71.

The Role of Micronutrients on Fertility of Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review

Seyedeh Maryam Khalili¹, Marjan Havaei¹, Elnaz Haji Rafiei¹, Leila Alizadeh¹, Fereshte Ghahremani¹, Seideh Hanieh Alamolhoda^{2*}

1. PhD Student of Reproductive Health, Midwifery and Reproductive Health Research Center, Students Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: Oct 28, 2023 Accepted: Jan 30, 2024

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder and diet can affect it. Considering the high prevalence of polycystic ovary syndrome in women and its negative consequences on fertility, this review study was conducted with aim to investigate the role of micronutrients on the fertility of women with polycystic ovary syndrome.

Methods: In this systematic review study, to find the related articles, international databases (ScienceDirect, Embase, Scopus, PubMed) and Persian language databases (Magiran, SID and IranMedex) were searched with different combinations of keywords related to "polycystic ovary syndrome" and "micronutrients" and "fertility" without time limit until February 2023 using the Verhagen scale.

Results: Out of 1080 reviewed articles, finally 13 articles were included in the study. Five studies investigated the indirect mechanisms of micronutrients on factors affecting fertility; in two studies, no statistically significant difference was observed, and in three studies, beneficial effects on insulin metabolism and lipid parameters, regulation of menstruation, regulation of LH/FSH ratio were reported. Of the eight studies that investigated ovarian function, seven studies found improved ovarian function. Most of the studies showed the positive effects of micronutrients on the fertility of women with polycystic ovary syndrome.

Conclusion: Micronutrients seem to be associated with improved fertility in women with polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Micronutrients, Fertility, Systematic review

► Please cite this article as:

Khalili SM, Havaei M, Haji Rafiei E, Alizadeh L, Ghahremani F, Alamolhoda SH. The Role of Micronutrients on Fertility of Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 26(11):57-70. DOI: 10.22038/IJOGI.2024.72548.5724

