

Polikistik Over Sendromu Tedavisinde Myo-İnositol'ün Rolü

The Role of Myo-Inositol in the Treatment of Polycystic Over Syndrome

¹Ali Cenk ÖZAY^a, ²Özlen EMEKÇİ ÖZAY^a, Bülent GÜLEKLİ^b

^aYakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Lefkoşa, KKTC
^bDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

Polikistik over sendromu, üreme çağında en sık görülen endokrinolojik hastalıktır ve anovulasyonun en sık nedenidir. İnsülin direncinin PKOS etyopatogenezinde rol oynayabileceği ve insülin duyarlılaştırıcıların PKOS hastalarında başarı ile kullanımları, yeni araştırmalara yol gösterici olmaktadır. B6 vitamininin steroizomeri olan myoinositol üzerine son zamanlarda çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve bu çalışmaların sonuçlarında genel izlenim myoinositol kullanımının olumlu olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; myoinositol; insülin direnci; antimüllerian hormon; ovulasyon induksiyonu, ovarian stromal doppler

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinological disease in the reproductive age and most common cause of anovulation. Insulin resistance may play a role in the etiopathogenesis of PCOS and the successful use of insulin sensitizers in PCOS patients is giving new insights for the treatment for new studies. There have been many studies on myoinositol, the stereoisomer of vitamin B6, and the general impression of these studies is that myoinositol use is positive.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; myoinositol; insulin resistance; antimüllerian hormone; ovulation induction; ovarian stromal doppler

Correspondence: Ali Cenk ÖZAY

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Lefkoşa, KKTC/TRNC

E-mail: dr.alicenk@hotmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 09 Jul 2019 **Accepted:** 20 Oct 2019 **Available online:** 08 Jun 2020

2587-0084 / Copyright © 2020 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %6-10'unu etkileyen, en sık görülen endokrinolojik hastalıktır.¹ İlk kez 1935 yılında Stein-Leventhal Sendromu olarak adlandırılan bu hastalığın, etyopatogenezi hala net olarak ortaya konulamamıştır.^{2,3} PKOS'u, Stein ve Leventhal, amenore, hirsütizm, infertilite ve polikistik overler olarak tanımlamışlardır.³ Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından, 1990 yılında, diğer androjen yükseklikleri dışlandıktan sonra, adet düzensizliği ile klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgusu, PKOS açısından tanı kriteri olarak belirlenmiştir. 2003 yılında ortaya konulan Rotterdam kriterleri ise, oligo-amenore, hiperandrojenizmin klinik ve/veya laboratuvar bulguları, ultrasonografide polikistik over görünümü bulgularından en az ikisinin bulunması ve diğer endokrin hastalıkların dışlanması kapsamaktadır.⁴ Son olarak PKOS tanısında Androgen Excess Society (2006 ve 2009) tarafından, hiperandrojenizm (hirsütizm ve/veya hiperandrojenemi), ovulatuvar disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over) ve diğer androjen yüksekliği yapan endokrinopatilerin dışlanması kriterleri ortaya konulmuştur.^{5,6} Etyopatogenezin net olarak bilinmemesi PKOS tanısıyla ilgili arayışları günümüze kadar sürdürmektedir. Polikistik over sendromu tanı kriterlerine dahil edilmemiş olan ancak klinikte sık olarak karşılaşılan ve etyopatogenezde göz önünde bulundurulması gereken antimüllerian hormon (AMH) yüksekliği, insülin direnci, hiperinsülinemi, artmış ovarian stromal kan akımları gibi laboratuvar ve klinik bulgular görülmektedir. İnsülin direnci PKOS hastalarının yaklaşık %40-50'sini etkilemektedir ve özellikle obez olanlarda hiperinsülinemi oranı yaklaşık %80'leri bulmaktadır.⁷⁻⁹ İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçların, PKOS'un bir çok semptomu üzerine iyileştirici etkisi, insülin direnci ile PKOS etyopatogenezi arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. PKOS hastalarında, üreme çağındaki problemlere ek olarak, ileri yaşlarda kardiyovasküler hastalık, diyabet ve kanser riskinin (meme, endometrium ve over) arttığı belirtilmektedir.^{10,11} Bu nedenle hastalığın tanı, tedavi ve takip süreci önem taşımaktadır.

Myoinositol (MYO), inositol molekülünün 9 stereoizomerinden biridir ve hem hayvan hem de bitki hücrelerinde bulunur. Hücrede glikozdan üretilebile-

ceği gibi, besinlerle dışarıdan da alınabilirler. İkinci haberci olarak hücre içi yolakta rol alarak, hücrenin yaşamı, büyümesi, periferal sinir gelişim ve fonksiyonları, osteogenezis ve üreme gibi birçok sistemi etkilemektedir.¹²⁻¹⁷ D-chiro inositol (DCI)'da benzer şekilde inositol molekülünün 9 stereoizomerinden biridir ve son zamanlarda bu iki molekülün, PKOS tedavisinde umut vaad edici sonuçlar içerdiği belirtilmektedir. Bu derlemede PKOS hastalarında, MYO kullanımının hormonlar, yardımcı üreme teknikleri ve ovaryan stromal arter üzerine etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

MYOİNOSİTOL VE HORMONLAR

Hücre içi ikinci haberci rolündeki myoinositolün, PKOS tedavisinde farklı yollarla ile insülin, insülin direnci, androjenler, luteinizan hormon (LH), LH/folikül stimulan hormon (FSH) oranı, antimüllerian hormonu etkilediği gösterilmiştir.

İNSÜLİN VE İNSÜLİN DİRENCİ

Polikistik over sendromunda santral obezite, insülin direnci ve kompensatuar olarak hiperinsülinemi durumu söz konusudur. Bu hastalarda kas ve karaciğer dokularında insüline duyarlılık azalmıştır ve bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ile hastaların semptom ve bulgularında düzelme görülmektedir. Bunun yanı sıra, özellikle insülin direnci olan PKOS hastalarında insülin duyarlılaştırıcı ajanların kullanımı artmaktadır. Bu amaçla en çok kullanılan ilaç metformindir. Metformin, biguanid ailesinden olan bir antidiyabetiktir. Metformin ile ilgili yapılan çalışmalarda, PKOS hastalarında serum insülin seviyelerinin ve insülin direncinin azaldığı kaydedilmiştir.¹⁸⁻²² Bununla birlikte metformin açısından tedavi uyumunu zorlaştıran başta gastrointestinal olmak üzere bazı yan etkiler olmaktadır. Bu yan etkiler metformin kullanımını kısıtlayabilmektedir.

Myoinositol ve D-chiro inositol, son zamanlarda PKOS tedavisinde üzerinde yoğunlaşılacak moleküllerdir. Bu moleküller sinerjik olarak çalışırlar ve in vivo insülin benzeri etki gösterirler.^{23,24} MYO epimeraz enzimiyle DCI'ye dönüşmektedir. İnsülin direnci olan dokularda bu dönüşüm yetersizdir. Epimeraz aktivitesi ve enzimin down regülasyonu, insü-

lin direnci ile ilgili genetik faktörler ile açıklanabilir. Bu bulgular ışığında, insülin direnci yüksek olan hastalarda MYO tedavisine DCI eklenmesi gündeme gelmiştir. DCI'nin MYO'ya dönüşümü söz konusu değildir. Bu nedenle tek başına DCI takviyesi önerilmemektedir. İnsülin direnci ile ilişkili hastalıklarda, MYO eksikliği gösterilmiştir. Bu durum, idrar ile aşırı MYO atılımı ile birlikte zayıf MYO hücre içi alımını içeren bir dizi faktöre bağlı olabilir. Yapılan çalışmalar MYO ve DCI kullanımının insülin direncini azalttığını, serum insülin seviyelerini düşürdüğünü, vücut kitle indeksini azalttığını göstermiştir.²⁵⁻³²

Myoinositol ve metformin, insülin direnci ve serum insülin seviyeleri üzerine farklı mekanizmalar ile etki etmektedir. Literatürde metformin ile myoinositol tedavilerini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu konuda Shokrpor ve ark.nın yapmış olduğu randomize kontrollü çalışmada MYO kullanılan hastalarda, açlık kan şekeri, serum açlık insülin seviyesi, 'homeostasis model of assessment-insuline resistance' (HOMA-IR) değerlerinin yanında serum trigliserit ve serum 'very low density lipoprotein' (VLDL) düzeylerinin de metformin grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır.³³ Bu konuda Faccinetti ve ark.nın yapmış olduğu 6 çalışma ve 178 hastayı içeren metaanalizde ise, serum açlık insülin, HOMA-IR, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından metformin ile MYO tedavisi arasında fark olmadığını belirtmişlerdir. Bunun yanında yan etki açısından metforminin dezavantajlı olduğunu ifade etmişlerdir.³⁴ Çalışmalar, genel olarak MYO kullanımının serum insülin ve insülin direnci üzerine etkisinin olumlu yönde olduğunu ve tespit edilen yan etkisinin olmadığını göstermektedir. Ancak, MYO kullanımının diğer insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla karşılaştırmasını yapan, geniş katılımlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANDROJENLER

Androjenler normalde over ve adrenal korteks kaynaklı hormonlardır. Over kaynaklı androjen üretimi LH tarafından stimüle edilir. Diğer bir mekanizma ise insülin üzerinden gerçekleşir. İnsülin androjen üretimini artırırken, karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini de azaltarak serum androjen seviyelerini artırıcı yönde etkilemektedir. Bi-

yokimyasal olarak hiperandrojenizm, serum total testosteron, serbest testosteron, androstenodion, dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve hesaplanan serbest androjen indeksi (FAI) ile belirlenir.³⁵ PKOS'ta LH artışının yanısıra hiperinsülinemi de androjen seviyelerini etkileyen mekanizmalar arasındadır. Hirsütizm, hiperandrojenizmin klinik bulgusudur ve Ferriman-Gallwey skorlaması (FGS) ile hesaplanır. Polikistik over sendromlu normal kilolu hastalarda hirsütizm, %56-58 oranlarında görülmekteyken, obez olanlarda ise bu oran %70'lere çıkmaktadır.⁶

PKOS'ta hiperandrojenizm tedavisinde birçok medikal ajan tanımlanmıştır. Son zamanlarda vitamin B6 stereoizomeri olan MYO ve DCI'nin, androjenin klinik ve laboratuvar bulguları üzerine olumlu sonuçlarının yayınlanması, bu moleküllerin de tedavide yer alması sonucunu doğurmuştur. Literatürde çok sayıda çalışmada, MYO ve/veya DCI kullanımının serum androjen seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.³⁶⁻⁴⁰ Bu etkinin, insülin yolakları üzerinden olduğu düşünülmektedir.⁴⁰

ANTİMÜLLERIAN HORMON

Antimüllerian hormon, preantral ve antral foliküllerin granuloza hücrelerinden salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur. Günümüzde ovarian aktiviteyi gösteren önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır. PKOS hastalarında normal kadınlara göre artmış antral folikül sayısı ve serum AMH düzeyleri bulunmaktadır. PKOS'ta hormonal durum ile AMH ilişkisi iyi değerlendirilmesi ve açığa çıkarılması gereken bir konudur. İnsülin direnci ve serum AMH düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, insülinin AMH sentezi üzerinde bir etki yaptığını göstermektedir; ancak bu mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır.^{41,42}

İnsülin duyarlılaştırıcı etkisinin olduğu bilinen MYO kullanımının AMH üzerine etkisini araştıran oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konudaki ilk çalışma DCI ile retrospektif olarak yapılan La Marca ve ark.nın yaptığı çalışmadır.⁴³ Bu çalışmada DCI kullanımının serum AMH değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir. Sonrasında MYO ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Benzer şekilde serum AMH değerlerini düşürdüğünü belirten çalışmaların yanı sıra herhangi bir etkisinin olmadığını saptayan çalışmalar da mevcuttur.^{36,44-47}

MYO ve/veya DCI tedavisinin PKOS hastalarında AMH üzerine etkisi ile ilgili ağırlıklı görüş olumlu yönde görülse de konunun netleştirilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

MYOİNOSİTOL VE İNFERTİLİTE

Üreme çağında %6-10 civarında görülen PKOS, infertil kadınlarda %25 oranında görülür. Anovulasyon nedenli infertilitenin ise en sık nedenidir. Bu durumun en önemli nedeninin hiperandrojenizm olduğu belirtilmekle birlikte insülin direncinin PKOS etyopatogenezinde rol alabileceği, hiperandrojenizm ile ilişkili olduğu ve obez PKOS hastalarında anovulasyon, düzensiz menstruasyon ve infertilitenin daha fazla olması tedavide insülin duyarlılaştırıcılarından da faydalanılabileceği görüşünü oluşturmuştur.^{8,17-22,25,31,32} Vücut kitle indeksi yüksek olan PKOS hastalarında sadece yaşam tarzı değişikliği ve kilo vermekle bile ovuluar fonksiyonlarda düzelme ve konsepsiyon oranlarında artış olmaktadır.⁴⁸ 3 aylık MYO tedavisi sonrası menstruel periyodların %80, 6 aylık tedavi sonrası %88 oranlarında düzeldiği belirtilmektedir.^{31,36,49} 2017’de yayınlanan Cochrane derlemesinde belirtilen sonuçlar DCI tedavisinin ovulasyonu arttırdığı yönündedir.⁵⁰

Ovulasyon indüksiyonu amacıyla PKOS’ta kullanılan ilk tercih edilen medikal ajan klomifen sitrattır. Kamenov ve ark., tek başına MYO verilen hastalarda, üç spontan menstruel siklus süresince, ovulasyon oranını %61.7 olarak bildirmişlerdir ve bunların %37.9’unda gebelik elde edilmiştir. MYO dirençli olan hastalarda takip eden üç ayda tedaviye klomifen sitrat eklenmesi sonrası ovulasyon oranlarının %72.2 olduğu gözlenmiş ve bu hastaların %42.6’sında gebelik oluşmuştur.⁵¹ Roland ve ark.’nın yaptığı çalışmada klomifen sitrat öncesi en az iki ay MYO kullanan hastalarda ovulasyonun anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiş ancak gebelik oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁵²

İntrauterin inseminasyon, gebelik istemi ile başvuran PKOS hastalarında başvurulabilecek diğer tedavi yöntemidir. Literatürde, intrauterin inseminasyon tedavi başarısına MYO etkisini inceleyen tek çalışma bulunmaktadır. 196 PKOS tanılı hasta ile yapılan bu çalışmada, 12 haftalık MYO tedavisi sonrası rekombinant FSH (rFSH) ile ovulasyon indüksiyonu

yapılan hastalar MYO verilmeyen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda MYO grubunda anlamlı olarak düşük tedavi süresi ile rFSH dozu ve yüksek klinik gebelik oranları saptanmıştır. Bu hastalardan insülin direnci yüksek olan hastalar ile yapılan alt grup analizinde, MYO grubunda, anlamlı olarak düşük tedavi süresi ile rFSH dozu ve yüksek klinik gebelik oranlarına ek olarak düşük oranda siklus iptal oranları saptanmıştır.⁵³

İnvitro fertilizasyon (İVF), günümüzde ertelenen gebelikler nedeniyle daha sık başvurulanan tedavi yöntemidir. İVF başarısında oosit kalitesi önem taşımaktadır. Uygun oosit olgunlaşması için myoinositolün gerekli olduğu gösterilmiştir ve folikülerde MYO konsantrasyonu ile yüksek oosit kalitesi arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. MYO tedavisinin hormonal parametrelerde olumlu gelişmelere yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca MYO tedavisi sonrası toplam alınan oosit sayısının, oosit kalitesinin ve embriyo kalitesinin arttığı gösterilmiştir. MYO tedavisinin İVF uygulanan PKOS hastalarında >15 mm folikül sayısında da anlamlı artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ek olarak, MYO tedavisi sonrası immatür oosit sayısı azalmış, transfer edilen embriyo sayısı anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca MYO tedavisinin kullanılan rFSH dozunu azalttığı, tedavi süresini kısalttığı ve hCG uygulaması sonrası estradiol seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir.^{17,54-59}

Subfertil PKOS hastaları ile ilgili, 2018 yılında yapılan Cochrane derlemesinde yazarlar, MYO tedavisi sonrası sonuçlar olumlu görülse de, çalışmaların kanıt değerinin çok düşük ve düşük olması nedeniyle, tüp bebek tedavisi gören kadınların standart tedavilerine MYO eklenmesinin, canlı doğum oranları, düşük oranı, çoğul gebelik ve klinik gebelik oranlarına olumlu etkilerinin olduğu görüşünü savunmak için yeterli veri olmadığını bildirmişlerdir. Bunun nedeni, derlemeye dahil edilen çalışmaların düşük ve çok düşük kaliteli olmasına bağlanmıştır.⁶⁰ Nisan 2019’da yayınlanan 18 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ise MYO kullanımının oosit sayısı, metafaz II oosit sayısı, yüksek kalite embriyo sayısı ve ovarian hiperstimülasyon sendromu açısından kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık olmadığını belirtilmiştir. Bu çalışmada da verilerin çok düşük kanıt

düzeyinde olduğu ifade edilmiştir.⁶¹ Bu bulgular ışığında, ovulasyon indüksiyonu öncesinde ve sırasında MYO kullanımıyla ilgili sonuçlar olumlu olarak görülse de çalışmaların yetersiz olduğu ve iyi dizayn edilmiş kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşılabilir.

MYOİNOSİTOL VE OVARIAN KAN AKIMLARI

Bir organın kan akım paterninin, o organın fonksiyon ve morfolojisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle, doppler ultrasonografiden birçok klinik durumda faydalanılmaktadır. PKOS tanı kriterlerinde ovarian kan akımları ile ilgili bir madde olmasa da yapılan çalışmalar PKOS hastalarında ovarian stromal kan akımlarının artmış olduğunu öne sürmüştür.^{62,63} Ancak bunun tersine, ovarian kan akımları ile ilişki olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır.^{64,65} PKOS hastalarında, yüksek LH seviyelerinin neoanjiojenezi uyararak ovarian stromal kan akımlarını arttırdığı düşünülmektedir.⁶⁶ MYO kullanımının PKOS hastalarında serum LH seviyesini

azaltmasından yola çıkılarak ovaryan stromal kan akımları üzerine etkisinin araştırıldığı tek çalışma vardır. Bu çalışmada 3 aylık MYO kullanımı sonrası ovaryan stromal kan akımlarında anlamlı azalma izlenmiştir.⁶⁷ Hasta sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında bildirilmektedir. İnsülin duyarlılaştırıcı olan metformin ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu çalışma ile benzer sonuçlar içermektedir.^{68,69}

SONUÇ

Myoinositol, son zamanlarda PKOS hastalarında sıklıkla uygulanan ve yan etki içermeyen insülin duyarlılaştırıcı bir ajandır. Literatür incelendiğinde insülin direncini azalttığı, androjenler üzerine iyileştirici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Yardımcı üreme teknikleri üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda ve ovaryan stromal kan akımları üzerine etkisini inceleyen tek çalışmada, sonuçlar olumlu görülmekle birlikte bu konulardaki genel görüşün netleşmesi açısından çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2004;60(1):1-17. [Crossref] [PubMed]
2. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-5. [Crossref]
3. Azziz R. Definition, diagnosis and epidemiology of polycystic ovary syndrome, Chap.1. Azziz R, editor. *The polycystic ovary syndrome: current concepts in pathogenesis and clinical care*. 1st ed. Berlin: Springer; 2007. p.1-16. [Crossref]
4. Rotterdam ESHRE/ARSM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. [Crossref] [PubMed]
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al.; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11):4237-45. [Crossref] [PubMed]
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88. [Crossref] [PubMed]
7. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Ronsisvalle E, Guido M, et al. Impact of insuline and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48(2):167-72. [Crossref]
8. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):114-9. [Crossref] [PubMed]
9. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997;15(2):111-22. [Crossref] [PubMed]
10. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*.2010; 16:347-63. [Crossref] [PubMed]
11. Kim J, Mersereau JE, Khankari N, Bradshaw PT, McCullough LE, Cleveland R, et al. 2016. Polycystic ovarian syndrome (PCOS), related symptoms/ sequelae, and breast cancer risk in a population-based case-control study. *Cancer Causes & Control*. 2016; 27:403-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Eagle H, Oyama VI, Levy M, Freeman A. Myo-Inositol as an essential growth factor for normal and malignant human cells in tissue culture. *Science*. 1956 May 11;123(3202):845-7. [Crossref] [PubMed]
13. Chau JF, Lee MK, Law JW, Chung SK, Chung SS. Sodium/myo-inositol cotransporter-1 is essential for the development and function of the peripheral nerves. *FASEB J*. 2005;19(13): 1887-9. [Crossref] [PubMed]
14. Dai Z, Chung SK, Miao D, Lau KS, Chan AW, Kung AW. Sodium/myo-inositol cotransporter 1 and myo-inositol are essential for osteogenesis and bone formation, *J. Bone Miner. Res*. 2011;26(3):582-90. [Crossref] [PubMed]
15. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr. Rev*. 2002;60(3):80-7. [Crossref] [PubMed]

16. Condorelli A, La Vignera S, Di Bari F, Unfer V, Calogero AE. Effects of myo inositol on sperm mitochondrial function in-vitro. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(2):129-34.
17. Ciotta L, Stracquadanio 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. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509-14.
18. Masaeli A, Nayeri H, Mirzaee M. Effect of Metformin Treatment on Insulin Resistance Markers, and Circulating Irisin in Women with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Horm Metab Res.* 2019 May 23. [Crossref] [PubMed]
19. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, et al. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Hum Reprod.* 2007;22:2967-73. [Crossref] [PubMed]
20. Erensoy H, Niafar M, Ghafarzadeh S, Aghamohammadzadeh N, Nader ND. A pilot trial of metformin for insulin resistance and mood disturbances in adolescent and adult women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(1):72-5. [Crossref] [PubMed]
21. Kupreeva M, Diane A, Lehner R, Watts R, Ghosh M, Proctor S, et al. Effect of metformin and flutamide on insulin, lipogenic and androgen-estrogen signaling, and cardiometabolic risk in a PCOS-prone metabolic syndrome rodent model. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(1):E16-E33. [Crossref] [PubMed] [PMC]
22. Tao T, Wu P, Wang Y, Liu W. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Larner J. D-chiro-inositol-its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 2002;3:47-60. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 2013;95:1811-27. [Crossref] [PubMed]
25. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;7:151-9.
26. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:969-73. [Crossref] [PubMed]
27. Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus d-chiroinositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014;7:623-31. [Crossref] [PubMed]
28. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jassonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:139-44. [Crossref] [PubMed]
29. Artini PG, Di Bernardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:375-9. [Crossref] [PubMed]
30. Venturella R, Mocciano R, De Trana E, et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol* 2012;64:239-43.
31. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon J-P, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:700-3. [Crossref] [PubMed]
32. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:509-15. [Crossref] [PubMed]
33. Shokrpour M, Foroozanfar F, Ebrahimi FA, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):406-11. [Crossref] [PubMed]
34. Facchinetti F, Orrù 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. [Crossref] [PubMed]
35. Coskun A, Ercan O, Arikian DC, Özer A, Kilinc M, Kiran G, et al. Modified ferriman-gallwey hirsutism score and androgen levels in turkish women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154:167-71. [Crossref] [PubMed]
36. Ozay AC, Emekci Ozay O, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, et al. Different Effects of Myo-inositol plus Folic Acid versus Combined Oral Treatment on Androgen Levels in PCOS Women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:3206872. [Crossref] [PubMed] [PMC]
37. 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. [Crossref] [PubMed]
38. Morgante G, Cappelli V, Di Sabatino A, Masaro MG, De Leo V. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenism: the role of a new natural association. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):457-63.
39. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):500. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect.* 2017;6(8):647-658. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1820-6. [Crossref] [PubMed]
42. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 2004;10(2):107-17. [Crossref] [PubMed]
43. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cianci A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52-6. [Crossref] [PubMed]
44. Chhabra N, Malik S. Effect of Insulin Sensitizers on Raised Serum Anti-müllerian Hormone Levels in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(4):348-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]
45. De Cicco S, Immediata V, Romualdi D, Policola C, Tropea A, Di Florio C, et al. Myo-inositol combined with alpha-lipoic acid may improve the clinical and endocrine features of polycystic ovary syndrome through an insulin-independent action. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(9):698-701. [Crossref] [PubMed]
46. Pkhaladze L, Barbakadze L, Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1473612. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Asanidze E, Kristesashvili J, Pkhaladze L, Khomasuridze A. The value of anti-Müllerian hormone in the management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2019;1-4. [Crossref] [PubMed]
48. Frary JM, Bjerre KP, Glinborg D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Minerva Endocrinol.* 2016;41(1):57-69.

49. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and d-chiroinositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;195:72-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. 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. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
51. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:131-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Rolland AL, Peigné M, Plouvier P, Dumont A, Cateau-Jonard S, Dewailly D. Could myo-inositol soft gel capsules outperform clomiphene in inducing ovulation? Results of a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):10-14.
53. Emekçi Özay Ö, Özay AC, Çağlıyan E, Okyay RE, Gülekli B. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(7):524-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Chiu TT, Rogers MS, Britton-Jones C, et al. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod* 2003;18:408-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
55. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod* 2002;17:1591-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology-assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:441-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91:1750-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;2310:52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012378. [[Crossref](#)]
60. Bhide P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Apr 16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Parsanezhad ME, Bagheri MH, Alborzi S, et al. Ovarian stromal blood flow changes after laparoscopic ovarian cauterization in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003;18:1432. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Okyay E, Gode F, Acet F, et al. The effect of drospirenone (3 mg) with ethinyl estradiol (30 mcg) containing pills on ovarian blood flows in women with polycystic ovary syndrome: a case controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;180:93-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Ng E, Chan CC, Yeung WS, et al. Comparison of ovarian stromal blood flow between fertile women with normal ovaries and infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:1881-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Younis JS, Jadaon JE, Haddad S, et al. Prospective evaluation of basal stromal Doppler studies in women with good ovarian reserve and infertility undergoing in vitro fertilization-embryo transfer treatment: patients with polycystic ovary syndrome versus ovulatory patients. *Fertil Steril*. 2011;95:1754-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Adali E, Kulusari A, Adali F, et al. Doppler analysis of uterine perfusion and ovarian stromal blood flow in polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105:154-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Özay AC, Emekçi Özay Ö, Okyay RE, Gülekli B. The effect of myo-inositol on ovarian blood flows in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):237-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Sahu A, Tripathy P, Mohanty J, Nagy A. Doppler analysis of ovarian stromal blood flow changes after treatment with metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(5):335-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Makled AK, El Sherbiny M, Elkabarity R. Assessment of ovarian stromal blood flow after metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(4):883-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
69. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Zeyneloglu HB. The effect of metformin treatment on ovarian stromal blood flow in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):263-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]