

MİOİNOZİTOLUN AŞAĞI YUMURTALIQ REZERVLI VƏ YUMURTALIQLARIN POLİKİSTOZU SİNDROMLU XƏSTƏLƏRDƏ YUMURTALIQ REZERVİNƏ MÜXTƏLİF İSTİQAMƏTLİ TƏSİRİ

C.F. Qurbanova, A.F. Əmirova, İ.İ. Hüseynova

Elmi-Tədqiqat Məmalığı və Ginekologiya İnstitutu. Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: yumurtalıqların polikistoz sindromu (YPKS), antral follikul sayı (AFS), antimüller hormon (AMH), mioinozitol (MI), DMI-D-mioinozitol, yumurtalıqların həssaslıq indeksi (YHI)

Aşağı yumurtalıq rezervli xəstələr ekstrakorporal mayalanma (EKM) tsiklində qonadotropin stimulyasiyasında 9-24% təşkil edir (Kaprio F) [1, 2, 3]. Bu qrupda implantasiya pozulması yüksəkdir (Kailsam 2004)[3]. Mioinozitolun dölləmə tezliyinə təsiri öyrənilir.

Yaşla əlaqədar yumurtalıq rezervi müalicə fonunda aşağı düşür. Ovarial rezerv yumurtalıq funksiyasının potensial markeri olub yumurtalıqda yumurtaların kəmiyyət və keyfiyyət göstəricisidir.

Yumurta keyfiyyəti oogeneza zamanı müxtəlif proseslərdən, oosit böyüməsi və yetkinləşməsi follikulyar mikro-mühitdən asılıdır. Follikul mayesinin biokimyəvi xarakteri yumurta keyfiyyətində rol oynayır, bunlar döllənmə və döl inkişaf üçün potensial faktorlardır. Follikulyar mayədə yüksək mioinozitol miqdarı follikul yetişkənliyi və ovulyasiya keyfiyyətinin göstəricisidir.

Mioinozitol inozitolun fermentativ izomeridir, vitamin B kompleks ailəsinə aiddir. B 8 vitamini də adlanır. Fosfatidil inozitol polifosfat-FİF sintezinin prekursorudur. Bu hüceyrə membranı formasiyası, lipid sintezi və hüceyrə böyüməsində iştirak edir (Unfer 2012) [4]. Mioinozitolun insulina rezistentliyə təsiri Croza və Soulage 2013 tərəfindən öyrənilmişdir. Qlükoza 1 fosfatdan NAD katalizatorluğu ilə oksidləşmədən alınır. Mioinozitol tsiklik şəkər alkoqoludur, hüceyrə morfogeneza və sitogeneza signal transportu, lipid sintezi, hüceyrə membran strukturunda rol oynayır. Mioinozitol oosit inkişafında vacib olan hüceyrədaxili siqnallarda rolu var, bu in vitro yetişdirmədə də sübut olunub. Hüceyrədaxili kortikal qranulların xaric olmasında, polispermiyanın inhibisiyasında, meyozun tamamlanmasında, hüceyrə tsiklinin aktivasiyasında müsbət rol oynayır, hansı ki, bu embrion inkişafına təsir edir, oksidativ stressi azaldır.

Kaprio və kolleqaları pilot tədqiqatda mioinozitolun döllənməyə, implantasiya və hamiləlik

tezliyinə müsbət təsirin aşağı rezervli xəstələr üzərində qeyd etmişdilər [1].

Aşağı yumurtalıq rezervli xəstələrdə oosit sayı və implantasiya pozulmaları daha çox təsadüf olunur.

YPKS-lu xəstələrə EKM zamanı təyini insulin həssaslığı, oosit yetişməsi, yumurta keyfiyyəti və hamiləlik tezliyinə müsbət təsir edir, YPKS-lu xəstələr reproduktiv yaşlı qadınları 5-25%-də təsadüf olunur. Artıq çəki, hiperandrogeniya, insulin rezistentlik, anovulyasiya, sonsuzluq, endometriyumun hiperplaziyası, mübadilə pozulmalarına səbəb olur. Aşağıdakı növləri vardır:

İnsulina rezistent və rezistent olmayan formalarında androgenlər artır. Qeyri-ənənəvi 1 və 2-ci tipin hər ikisində insulina rezistentlik müşahidə olunsa da, 2-ci tipdə testesteron artır.

Randomizə kontrollu tədqiqatlarda 60 aşağı rezervli xəstədə İCSI proqramı ilə öyrənilmişdir. 30 xəstədə inofolik (4 mq mioinozitol+400 mq fol turşusu), kontrol qrupda 30 nəfərdə 400 mq fol turşusu təyin olunmuşdur. Kontrollu ovarial stimulyasiya hər iki qrupda eyni qayda ilə aparılmışdır. Toplanan oosit sayı və keyfiyyəti, ovarial həssaslıq indeksi, qonadotropinin tələb olunan dozası, döllənmə tezliyi, kimyəvi və kliniki hamiləlik tezliyi araşdırılmışdır [2].

Toplanan oosit sayı, embrion transfer sayı, kimyəvi və kliniki hamiləlik tezliyi tədqiq olunan qrupda yüksək olmuşdur. Statistik fərq olmamışdır. Ovarial həssaslıq indeksi və döllənmə tezliyi kontrol qrupa görə tədqiqat qrupunda yüksək olmuşdur (>0,05). Tələb olunan qonadotropin dozası kontrol qrupuna görə tədqiqat qrupunda aşağı olmuşdur.

Nəticədə aşağı yumurtalıq rezervli xəstələrə mioinozitol təyini EKM nəticələrini artırır, döllənmə tezliyini, ovarial həssaslıq indeksi və qonadotropin dozasını azaldır. Daha geniş randomizə kontrollu araşdırmalara ehtiyac vardır.

Tədqiqat Hormozqan Universitetində İranda aparılmışdır. 2020-ci ildə, 60 aşağı yumurtalıq rezervli

sonsuz qadın iştirak etmişdir. 20-43 yaşlı qadınlar arasında aşağıdakı kriteriyalardan biri olmuşdur [2].

Antral follikul sayı <7, AMH <1.2, BKİ 19-25 kq/m² arasında olmuşdur. Endokrin və metabolik problemləri olmayan YPKS kimi, hiperprolaktinemiya, diabetik və tireoid funksiya pozulması, pelvik patologiyalar (hidrosalpinks), uterin anomaliyalar, 2 və 4-cü dərəcə endometriozlar və fibromiomas, oligo-asteno teratozoospermiya və azoospermiya kimi kişi faktorları olan xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir. Müalicədən əvvəl spontan hamilə qalan xəstələr tədqiqata daxil edilməmişdir.

Bütün xəstələr iki qrupa bölünmüşdür. Biokimyəvi hamiləlik b-HXQ-in az miqdarda və keçici artması ilə, kliniki hamiləlik isə İXQ inyeksiyasından 5 həftə sonra USM ilə hamiləlik kəsəsinin təyini ilə müəyyən olunmuşdur.

EKM tskillərində zəif yumurtalıq rezervli xəstələrə mioinozitol təyin olunmuşdur. Fransessa Kaprio və kolleqaları fertilizasiya, implantasiya, 1-ci dərəcə embrion tezliyində yaxşılaşma qeyd etmişdilər. M2 oosit, qonadotropinlərə qarşı ovarian həssaslıq indeksi müsbətə doğru dəyişmişdir. Lizi və kolleqaları mio-inozitolu fol turşusu ilə yanaşı verdikdə YPKS olan xəstələrdə yaxşılaşma qeyd etmişdilər. Tələb olunan qonadotropin dozası aşağı olmuşdur. İmplantasiya və hamiləlik tezliyində elə fərq olmamışdır. Yumurtalıq rezerv markerləri kimi serumda FSH, AMH, xəstə yaşı əsas götürülərək qonadotropin dozası seçilmişdir. Ovarial stimulyasiya müddətinin də azalması maddi baxımdan da sərfəlidir.

Aşağı yumurtalıq rezervli xəstələr və normal rezervlilər (Oudendijk 2011) müqaisə olunmuşdur. Hazırkı tədqiqatlarda müxtəlif rejimlərdə böyümə hormonları, DHEA və androgenlər nəticələri yüksəltməsi qeyd olunur (Kyrou D, 2019). Əsas məqsəd isə mioinozitolun təsirini öyrənməkdir[5].

2019-cu ilin məqaləsində YPKS olan xəstələrdə mio-inozitolun yumurtalıq rezervinə -AMH və antral follikul sayına təsiri öyrənilmişdir. Mio-inozitol antral follikul sayına və insulin rezistentliyinə hansı ki follikulogenezə və ovarial rezervə mənfi təsir göstərir, Cochrane tövsiyyə metodlarına uyğun aparılıb. 18 təcrübədə oosit sayında, metafaza 2 oositlərdə, embrionun dərəcələrində, kliniki hamiləlik və yumurtalıqların hiperstimulyasiya sindromunda ciddi fərq görünməmişdir. Yəni EKM müalicəsindən əvvəl YPKS-lu xəstələrdə mioinozitolun effektivliyi barədə kifayət qədər sübutlar yoxdur. Mioinozitol insulinə təsir etməklə cinsi hormon bağlayan qlobulinə də əks təsir edir[6].

Mioinozitol təyini 502 xəstə üzərinə olan tədqiqatda hestasion diabet riskini də azaltmışdır. 130 xəstə üzərində aparılan tədqiqatda YPKS-lu xəstələrdə 7 dəfə çox aybaşı tsiklinin normallaşdırılması baş vermişdir. Mioinozitol təyin edilən qrupda 70% ovulyasiya baş vermiş, plasebo qrupunda isə bu 21 % olmuşdur. Dolayı yolla anovulyasiyalar azaldığı üçün endometriyumun xərçəng riski də azalmışdır. 2016-cı il tədqiqatında mioinozitol və metforminin aybaşı tsiklinin normallaşdırılmasına təsiri eyni olmuşdur.

Mioinozitol serumda hormon bağlayıcı qlobulin miqdarını artırır. LH və FSH nisbətini də həmçinin, çəki itkisini də artırır. TSH, FSH və insulin üçün hüceyrədaxili daşıyıcı rolunu oynayır.

Günlük bağırsaqlar 2 qr mioinozitol hazırlayır 1 qr-a yaxın isə qida ilə daxil olur.

2019-cu il məlumatlarında YPKS-lu xəstələrdə EKM zamanı mio-inozitol və xiro-inozitolun yumurtalıq rezervi markerlərinə təsiri araşdırılmışdır. Belə xəstələrdə insulin rezistentlik follikulogenezini və yumurtalıq rezervi funksiyasını zədələdiyi üçün inozitolun AMH, antral follikul və reproduktiv nəticələrinə təsiri YPKS-lu xəstələrdə araşdırılmışdır. İnsulinə rezistentlik oosit keyfiyyətinə və nəticədə embrion keyfiyyətinə təsir edir. Mioinozitol YPKS-lu xəstələrdə toplanan oosit sayını azaltmaqla yumurtalıqların hiperstimulyasiya sindromunun (YHSS) qarşısını alır. Məqsəd Mİ və DXİ və plasebo qrupunda nəticələri araşdırmaqdır. Hər ikisini eyni zamanda qəbul edən və müalicə təyin olunmayan və ya yanaşı metformin, fol turşusu təyin olunan qruplar müqaisə olunmuşdur [6].

Nəticədə serumda AMH və antral follikul sayı, toplanan oosit sayı, metafaza 2 oositlər, hamiləlik, canlı doğum tezliyi, YHSS riski tədqiq olunmuşdur. Öyrənmə 2017-ci il 1 dekabr kimi davam etmişdir. Sərbəst iki müəllif tərəfindən tədqiqat aparılmışdır. Davamlı təyinatda 1 tablet x2, digər qrupda 2 tablet 2 dəfə təyin olunmuşdur. 263 nəticə alınmışdır. Tədqiqat üçün 18-i seçilmişdir. 7 tədqiqat yumurtalıqların rezervi markerlərinə, 12 tədqiqat EKM müalicələrinin nəticələrinə, 1 tədqiqat isə hər ikisinin birlikdə tədqiqinə aiddir. 10 tədqiqat İtaliyada, 1 tədqiqat Türkiyədə, 1 tədqiqat Gürcüstanda aparılmışdır. Yaş, BKİ, insulinə rezistentlik də nəzərə alınmışdır. Günlük mioinozitol dozası 1-4 qr arasında dəyişmişdir. Müalicə müddəti 3-6 ay arasında davam etmişdir. 2 tədqiqatda DXİ dozası 1-1,5 qr dozada 6-13 ay arasında təyin olunmuşdur. Müxtəlif tədqiqatlarda AMH və antral follikul sayı dəyərləndirilmişdir.

2020-2022 fevral arası aparılan tədqiqatlarda 2 qrmio-inozitol 3 ay müddətində, digər qrupda multivitamin kompleks tərkibində 400 mq fol turşusu 3 ay müddətində EKM tsiklindən əvvəl təyin olunmuşdur. Tədqiqata 18-44 yaşlı, AMH 1,5 az nq/nl, AFS 7 və az, hər tsikldə 5 oosit və daha az toplanmış xəstələr daxil edilmişdir. Diabet, tireoid disfunksiyalı, anormal uşaqlıq boşluğuna malik xəstələr daxil edilməmişdir. Tədqiqat Amerika Universiteti Beyrut Tibb Mərkəzində Lebanon aparılmışdır [7].

İlk sistemativ təhlili YPKS-lu xəstələrdə Anfer 5 sistemativ tədqiqatda mioinozitolun yumurtalıq və embrion keyfiyyətini artırmasını qeyd etmişdir. 2012-ci ilə kimi aparılan tədqiqatlarda daha müsbət nəticələr göstərilmişdir. Oxşar müsbət nəticələr Qateva tərəfindən 2018-ci ildə qeyd olunmuşdur [4]. 2017-ci il tədqiqatlarına Mendozanın 206 xəstə üzərində 4 tədqiqatı da əlavə olunmuşdur.

Morley tərəfindən Cochrane tədqiqatında insulin həssaslığa təsir edən dərmanlardan inozitol seçilmişdir.

İnsulin yumurtalıqda birbaşa teka hüceyrələrdə insulin sintezini stimulyasiya edir, o isə mərkəzdə LH sintezinə təsir edir. Qanda yüksək miqdarda qlükoza qaraciyərdə SHBQ sintezini azaldır, nəticədə qandakı sərbəst androgenlərin miqdarı artır. Mioinozitolun effektiv doza və təyini müddəti tam müəyyən deyildir. Böyük ehtimal mioinozitol insulin rezistentliyi olan YPKS-lu xəstələrdə daha effektivdir.

YPKS-un patogenezinin mexanizmində insulinə həssaslıq böyük rol oynayır. İnsulin rezistentliyə isə inositolizofomları təsir edir. Bu qrup xəstələrdə yumurtalıqlarda mioinozitol çatmazlığı və D-chiro-inozitol artıqlığı qeyd olunmuşdur, follikulyar mayədə bu izomerlərin fizioloji səviyyəsi yumurtalıq funksiyasını tənzimləyir və yaxşı oosit keyfiyyəti ilə əlaqədardır (Chiu TT 2002) [8]. Porqazem letrazolla müalicə olunan YPKS –lu xəstələrdə müalicəyə inositol və metformin əlavə olunduqda yumurtalıq funksiyası artmışdır. İnositol metforminə nisbətən daha effektiv olmuşdur. Lezoyn və Pedro-Antonio Regidor [9] fol turşusu və mio-inozitolun YPKS- lu xəstələrdə birgə təsirini öyrənmiş, döllənmə və embrion keyfiyyətində yaxşılaşma qeyd etmişdir.

Müəyyən edilmişdir ki, mioinozitol follikulyar mayenin əsas komponentidir, nüvə və sitoplazmatik oosit inkişafında mühüm rol oynayır. Tədqiqatlar göstərir ki, mio-inozitol təyini kalsium 2+ ionlarının azad olmasını, hüceyrədaxili osillasiyası və oosit reseptorlarını aktivləşdirir. Kalsium oositin germ vezikullarının meiotik progressiyasını artırır, meyoza və oositin inkişafının finalında mühüm rol oynayır.

Oosit yetişməsi və embrionun inkişafında rol oynayır (Nestler JE 1999, Papaleo E 2009) [10, 11]. Mioinozitol kalsium siqnallarının daşıyıcısı kimi də rol oynayır. Nəticədə mio-inozitol oosit inkişafına və hormonal balansını modulyasiya etməklə hamiləlik tezliyinin artırılmasına kömək edə bilər.

Mioinozitol hüceyrə transkripsiyası kontrolunda, mRNT sintezi və DNT bərpasında və yağların metabolizmində mühüm rol oynayır. Mioinozitol 12 barmaq bağırsaqdan qlükozanın sorulmasını ləngitməklə qanda qlükozanın miqdarını azaldır. Mio-inozitol çatmazlığı Na-K ATF aza aktivliyini zədələyir. Maqnezium çatmazlığı da mioinozitol azlığına səbəb olur.

Daha çox klassik fenotipli YPKS- lu xəstələrə mioinozitol təyin olunur. Aşağı androgenə malik xəstələrə mioinozitol təyini tövsiyyə olunmur. Tədqiqatlarda mioinozitol təyindən sonra ümumi testesteron səviyyəsi 50 % aşağı düşür (Regidor 2018) [9]. Hipandrogenik klassik YPKS-lu xəstələrdə mio-inozitol dozası 4 mq /gündür. Yaxşı yumurta sayı və keyfiyyəti üçün kifayət qədər androgen tələb olunduğu üçün bəzi xəstələrdə əks effekt göstərə bilər.

D-xiro-inozitol yumurtalıq funksiyasından daha çox oosit və blastosist keyfiyyətinə təsir göstərir, yüksək miqdarı aromatazanı inhibə edib androgenlərdə estrogen biosintezini aktivliyini azaldır. Serumda mio-inozitol implantasiyada trofik rol oynayır. Tədqiqata daxil olmayan aşağı yumurtalıq rezervli 6 xəstədə mioinozitol qəbulu nəticəsində spontan hamiləlik baş vermişdir. Bu yumurtalıq səviyyəsində FSH siqnallarının daşınmasında rolunu təsdiqləyir. EKM nəticələrinə də oksidativ stressi təbii antioksidantları superoksid dismutaza və katalaza səviyyələrini (Jiang WD 2011) və hüceyrədaxili qlutasion səviyyələrini artırmaqla azaldırlar.

Mioinozitol və DHEA bir birinə əks təsir etdiyi üçün eyni xəstələrdə təyin olunması tövsiyyə olunmur. EKM mərkəzlərdə aşağı yumurtalıq rezervli və YPKS-lu xəstələrdə daha çox androgenlər dehidroepiandrosteron (DHEA) təyin olunur (Norbert Gleicher, 2020) [12, 13].

Sistemativ analizlər və metaanalizlər mio-inozitolun ovulyasiya və hamiləlik tezliyinə müsbət təsirini göstərir. Pundir mio-inozitol təyininin plaseboya nisbətən ovulyasiya tezliyi, metabolik və hormonal profillərdə YPKS-lu xəstələrdə yaxşılaşma qeyd edib. Kamenov və Gateva mioinozitolu YPKS-lu xəstələrdə metabolik və reproduktiv problemlə xəstələrdə müsbət rolunu qeyd etmişdilər. Son iki tədqiqat EKDən əvvəl yaxşı kliniki nəticələri dəstəkləyir[14].

Mioinozitol spermanın kəmiyyət və keyfiyyətinə müsbət təsir göstərir. Testikulyar sperma sintezinə və hüceyrələrdə FSH hormonuna həssaslığına müsbət təsir edir.

Mioinozitol metabolik sindromda da müsbət təsir edir və qanda lipidləri tənzimləyir.

Mioinozitol melatonin hormonuna təsir etməklə reproduktiv funksiyaya, yuxuya da müsbət təsir edir, fluvooksamin kimi əsəb gərginliyində müsbət effektdə malikdir.

Randomizə kliniki tədqiqatlar sayı məhduddur, əlavə tədqiqatlara ehtiyac vardır.

Əlavə təsirlərinə gəldikdə isə günlük 12 qr-dan çox təyin olunduqda mədə bağırsaq sistemi problemlərinə səbəb ola bilər [14-19].

Mioinozitol hormonal profil, insulin rezistentlik, mövcud yumurtalıq rezervindən asılı olaraq yumurtalıq səviyyəsində yumurtalıq rezervinə müxtəlif istiqamətdə təsir edir. Aşağı yumurtalıq rezervli xəstələrdə yumurtalıq səviyyəsində fosfolipid sintezi, hüceyrə siqnallarının daşınması, androgen sintezinin

azalması, DNT səviyyəsində təsir edərək yumurta rezervini və keyfiyyətini artırır. İnsulinə rezistent YPKS-lu xəstələrdə isə insulinə həssaslığı artırmaqla, SBQ miqdarını artırır, qanda sərbəst androgenlərin miqdarını azaltmaqla, yumurtalıqların hiperstimulyasiyasında yumurtahüceyrənin zədələnməsinin qarşısını alıb, funksiyasını yaxşılaşdırmaqla yumurtalıq rezervi keyfiyyətinə müsbət təsir edir. İVF xəstələrində döllənmə tezliyi, qonadotropin ovarial həssaslıq, tələb olunan qonadotropin dozalarında müsbət dinamika qeyd olunmuşdur. Tədqiqatlarda oosit, embrion keyfiyyətinə, fertillik, canlı doğum tezliyinə müsbət təsiri qeyd olunmuşdur.

Sistematik tədqiqatlarda YPKS-lu xəstələrdə mioinozitolun AFS artırması barədə dəqiq sübutlar yoxdur. Bədən kütlə indeksi və insulin rezistentlik nəzərə alınsa gələcəkdə daha effektiv nəticələr almaq olar. Dozadan asılı tədqiqatlara yenə də ehtiyac vardır. İnozitolun iki forması ayrılıqda və müxtəlif doza kombinasiyalarında tədqiq olunmalıdır.

SUMMARY

Different effects of myoinositol on ovarian reserve in patients with low ovarian reserve and polycystic ovary syndrome

J.F. Gurbanova, A.F. Amirova, I. I. Huseynova
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku Azerbaijan

Key words: PCO-polycystic ovary syndrome, AFC-antral follicle count, AMH-antimüllerian hormone, MI-myoinositol, DMI-D-myoinositol, OSI-ovarian sensitivity index

In the article, the positive effect of myoinositol and its precursors on the ovarian reserve, fertilization frequency, stimulation duration and reducing the amount of medication, live birth frequency in patients with low ovarian reserve and polycystic ovary syndrome was investigated based on literature data. Additional studies are needed to investigate the dosage, duration of administration, selection according to different groups, and effectiveness.

РЕЗЮМЕ

Различное влияние миоинозитола на овариальный резерв у пациенток с низким овариальным резервом и синдромом поликистозных яичников

Дж.Ф. Курбанова, А.Ф. Амирова, И.И. Гусейнова,
НИИ акушерства и гинекологии, Баку Азербайджан

Ключевые слова: СПКЯ-синдром поликистозных яичников, КАФ-количество антральных фолликулов, АМГ-антимюллеров гормон, МИ-миоинозитол, ДМИ-Д-миоинозитол, ИЧЯ-индекс чувствительности яичников

В статье на основании литературных данных исследовано положительное влияние миоинозитола и его предшественников на овариальный резерв, частоту оплодотворения, продолжительность стимуляции и снижение количества медикаментов, частоту живорождений у пациенток с низким овариальным резервом и синдромом поликистозных яичников. Необходимы дополнительные исследования для изучения дозировки, продолжительности введения, выбора в соответствии с различными группами и эффективности.

1. Francesca Caprio, corresponding author Maria Diletta D'Eufemia, Carlo Trotta, Maria Rosaria Campitiello, Raffaele Ianniello, Daniela Mele, and Nicola Colacurci. *J Ovarian Res.* 2015; 8: 37. Published online 2015 Jun 12. doi: 10.1186/s13048-015-0167-x PMID: PMC4464995 PMID: 26067283
2. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial.
3. Sahar Mohammadi, Fatemeh Eini, Fatemeh Bazarganipour, Seyed Abdolvahab Taghavi, and Maryam Azizi Kutenaecorresponding author. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19: 61. Published online 2021 Apr 23. doi:10.1186/s12958-021-00741-0 PMID: PMC8063404 PMID: 33892722. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial
4. Myo-inositol for the Management of Poor Ovarian Responders: A Prospective Randomized Controlled Trial First Posted : February 18, 2020 Last Update Posted: February 18, 2020
5. Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol (s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(7):545–550. doi: 10.1080/09513590.2017.1421632. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Myo-inositol for the Management of Poor Ovarian Responders: A Prospective Randomized Controlled Trial. American University of Beirut Medical Center 27 February 2022.
7. Priya Bhide, Jyotsna Pundir, Anil Gudi, Amit Shah, Roy Homburg, Ganesh Acharya. 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. First published: 16 April 2019.
8. Leila Nazaria Saghar Salehpourb Sedigheh Hosseinib Nasrin Saharkhizb Elham Azizic Teibeh Hashemiab Robabeh Ghodssi-Ghassemabadid. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: A randomized controlled trial may 2020.
9. Chiu TT, Tam PP. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J Assist Reprod Genet.* 1992;9(6):524–530. doi: 10.1007/BF01204248. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. P-A Regidor, AE Schindler, B Lesoine, R Druckman. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 2018 | added to CENTRAL: 30 April 2018 | 2018 Issue 4.
11. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750-1754. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–1320. doi: 10.1056/NEJM199904293401703. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Who is myo-inositol for? And who should stay away from it? February 2020 issue of CHR VOICE Norbert Gleicher, MD, FACOG, FACS leads CHR's clinical and research efforts as Medical Director and Chief Scientist. A world-renowned specialist in reproductive endocrinology.
14. Myo-inositol Fertility Benefits: Does myo-inositol improve egg quality and IVF success rates? This is a part of the March 2019 CHR VOICE. Norbert Gleicher, MD, FACOG, FACS leads CHR's clinical and research efforts as Medical Director and Chief Scientist. A world-renowned specialist in reproductive endocrinology.
15. P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14 (6): 555-561 Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Messina, Messina (Italy).
16. Zheng, Xiangqin MD; Lin, Danmei MD; Zhang, Yulong MD; Lin, Yuan MD; Song, Jianrong MD; Li, Suyu MD; Sun, Yan MD Editor(s): Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in

- infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Wane., Daryle Medicine* 96(49):p e8842, December 2017.
17. *Front. Pharmacol.*, 11 October 2019 Sec. Experimental Pharmacology and Drug Discovery <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01172> Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Emerging Role in the Treatment of Human Diseases Dhani Raj Chhetri.
 18. *Health Guide / Fertility* Last updated: Aug 20, 2021 What we know so far about myo-inositol for fertility Medically Reviewed by Eduardo Hariton, MD, MBA Written by Talia Shirazi, PhD.
 19. 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(7):509–515. doi: 10.3109/09513590.2011.650660. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
 20. S. Mohammadi, F. Eini, F. Bazarganipour, S.A. Taghavi, M.A. Kutenae. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 2021, 19(1), 61 | added to CENTRAL: 30 June 2021 | 2021 Issue 06.