

# **PKOS'da İnsülin Direnci İnositolün Tedavideki Yeri**

**Prof. Dr. Cavidan Gülerman  
SBU Zekai Tahir Burak EAH- Ankara**

**PKOS ve İnfertilitede Güncel Yaklaşımlar Kursu**

**18 Şubat 2018 - Şanlıurfa**

# PKOS



Hiperandrojenizm, akne, hirsutizm, alopesi



İnsülin direnci, Hiperinsülinemi ve DM2



Azalmış oosit kalitesi, ART başarısızlığı



Menstruel disfonksiyon,  
oligo/anovulasyon ve infertilite



Psikolojik problemler, depresyon ve  
kendine güven azlığı

# İnsülin Direnci

Hiperinsülinemi

Tip 2 DM  
Erken CV Hastalık  
(Metabolik Sendrom)

SHBG  
üretimi ↓

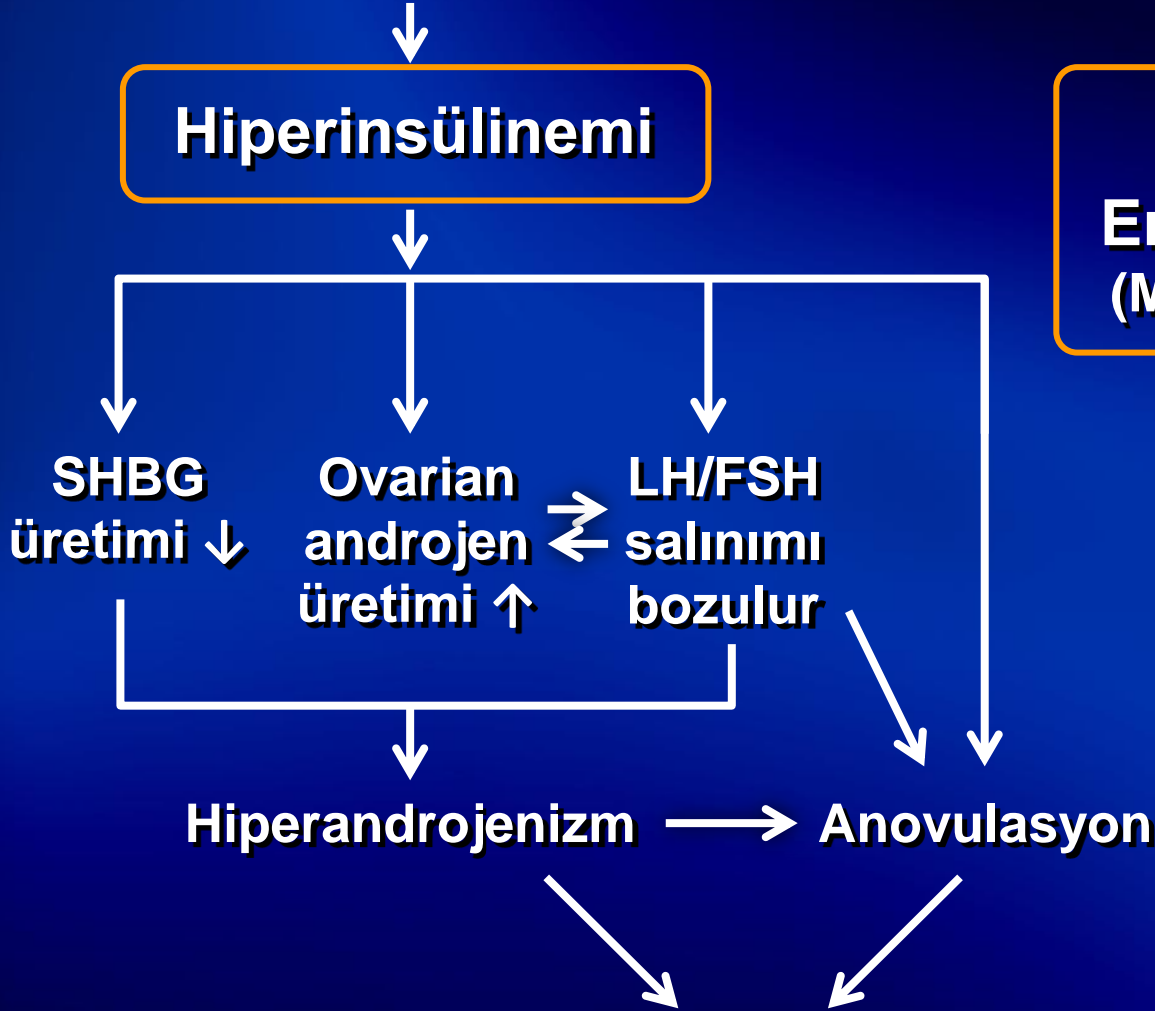
Ovarian  
androjen  
üretimi ↑

LH/FSH  
salınımı  
bozulur

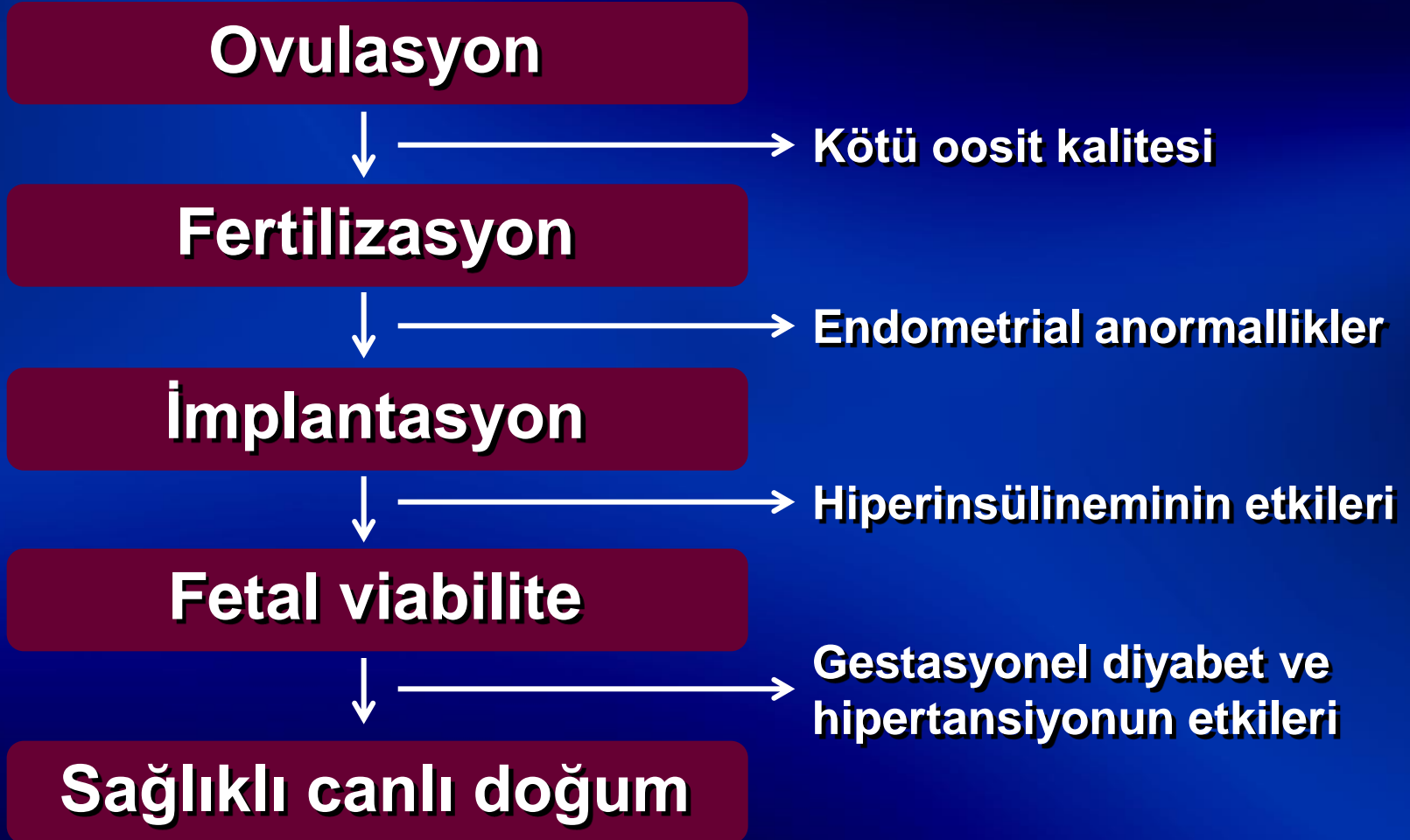
Hiperandrojenizm

Anovulasyon

Polikistik Over Sendromu  
(non-obez %40, obez %80)



# PKOS ve İnfertilite



# Hiperinsülinemi

- Prematüre folikül luteinizasyonuna yol açar.
- Hücre proliferasyonunu,
- Folikül gelişimini durdurur.

# İnsülin Rezistansı – Tedavi

- **İnsülin rezistansına neden olan risk faktörlerinin;**
  - **Yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması**
    - Kilo kaybı
    - Fiziksel aktivite
    - Sağlıklı beslenme
- **Gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisi**

# **PKOS- İnsülin Duyarlaştırıcılar Potansiyel Kullanım**

- **İnfertil hastalar**
  - **Birinci basamakta kullanımı (tek başına, kombine)**
  - **CC dirençli hastalarda kullanımı**
  - **Gonadotropinlerle birlikte**
  - **IVF'te kullanımı**
- **Hiperandrojenemik bulguları olan hastalar**
- **Metabolik parametreleri bozuk hastalar**
- **Uzun dönem koruyucu olarak**

# İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar

- **Biguanidler**

- Metformin (Glucophage, Glifor, Glukofen)

- **Tiazolidinedion'lar (Glitazonlar)**

- Pioglitazon – Mesane Ca (Glifix, Actos, Dialic)
- Rosiglitazon – MI, kalp yetmezliği (Avandia, Avandamet, Rosenda)
- Troglitazon – Hepatit, KC yetmezliği

- **İnositol grubu**

Myo-inositol, D-Chiro- inositol (**Inofolic, Inofolic Combi**)

(Periferal dokuların insüline duyarlılığını artırır, insülin seviyeleri düşer)

# İnositol

- B vitamininin grubunun üyesi ve hücre membranı komponentidir.
- 9 formu vardır.
- Myo-inositol (MYO) ve D-Chiro-inositol (DCI), 9 izomerden ikisidir. Vücutta farklı şekillerde çalışır.
- Myo-inositol doğada en çok bulunan formudur.
- Phosphotidyl inositol polyphosphate lipidleri myo-inositol molekülleri üzerindeki fonksiyonel biyolojik bileşiklerdir.

*Berridge MJ, 1987; Downes CP, 1989*

*Raffone E, Journal of Ovarian Research, 2012*

*Nordio M, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012*

# Myo-İnositolden D-Chiro İnositole Konversiyon

- Plazmada MYO/ DCI'nın fizyolojik konsantrasyonu: 40/1



- Dönüşüm tek yönlüdür ve insülin bağımlıdır.

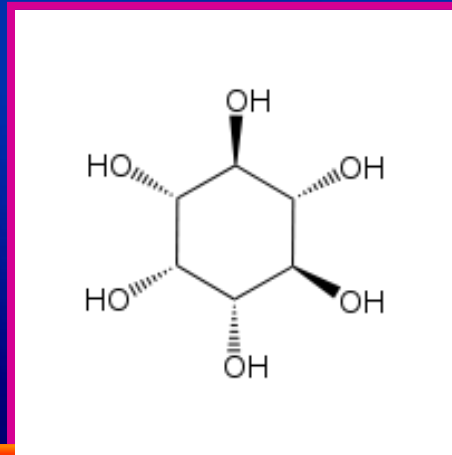
*Berridge MJ, 1987; Downes CP, 1989  
Raffone E, Journal of Ovarian Research, 2012  
Nordio M, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012*

# İnositol

- Birçok dokuda bulunur, en yüksek oranda kalp ve beyin dokusundadır.
- Kaynaklar: Fındık, fasulye, kepekli tahıllar, kavun ve narenciye meyveleri.
- Vücut tarafından da yapılır.



Glikoz metabolizmasının enzimatik zincirinde yer alır.



Sinir sistemi metabolizmasının hücresel fonksiyonları

# İnositol

- Myo-inositol, D-Chiro-inositol
- 81 farklı metabolik süreçte rol oynar.
- Hücre morfogenez ve sitogenezinde,
- Lipid sentezinde,
- Hücre membran yapısında ve hücre büyümesinde
- **İnsülin salgılanmasında** kritik rol oynar

*Berridge MJ, 1987*

*Downes CP, 1989*

# **İR ve İnositolfosfolikanlar**

**İn vivo ortamda myo-inositol ve  
D-Chiro-inositol (DCI)**



**Fizyolojik insülin reseptör aktivitesi ile  
serum glukozu seviyesini azaltır.**

# MYO ve DCI'nin Önemi

myo 40 : 1 d-chiro

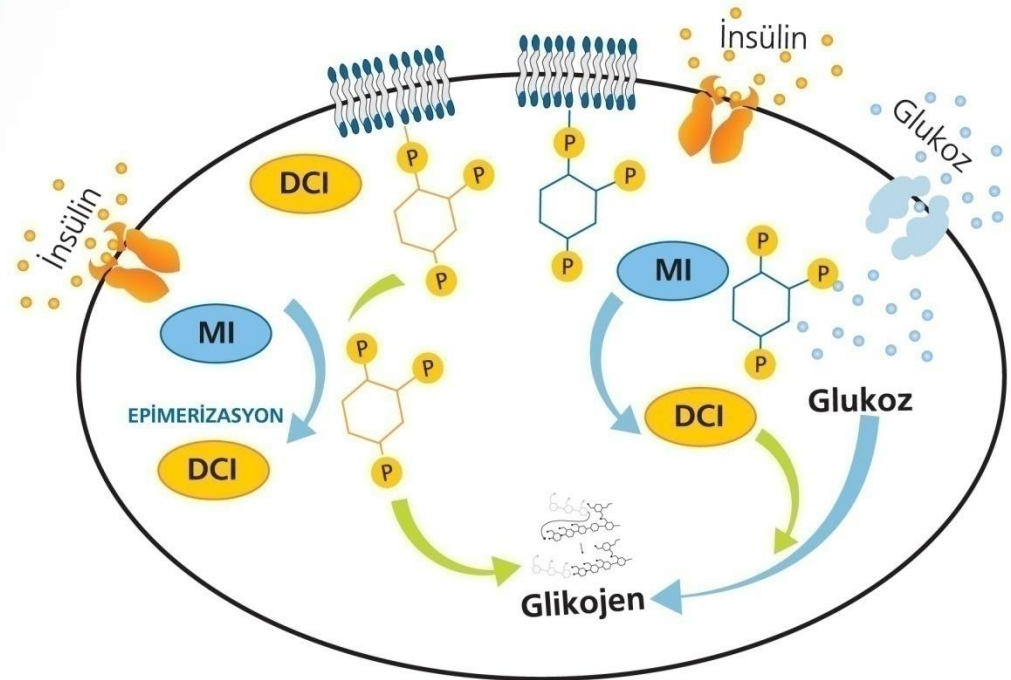
İnsülin reseptörüne bağlandığında;

**Myo-inozitol**

→ glukozun hücre içine girmesini sağlar.<sup>1</sup>

**D-Chiro-inozitol**

→ hücre içine alınan glukozun, glikojen olarak depolanmasını sağlar.<sup>1</sup>



# Farklı Dokularda MYO-DCI

En yüksek DCI düzeyi  
**KARACİĞER, KAS VE YAĞ DOKUSU**  
gibi glikojen sentezlenen ve  
depolanan dokularda bulunur!

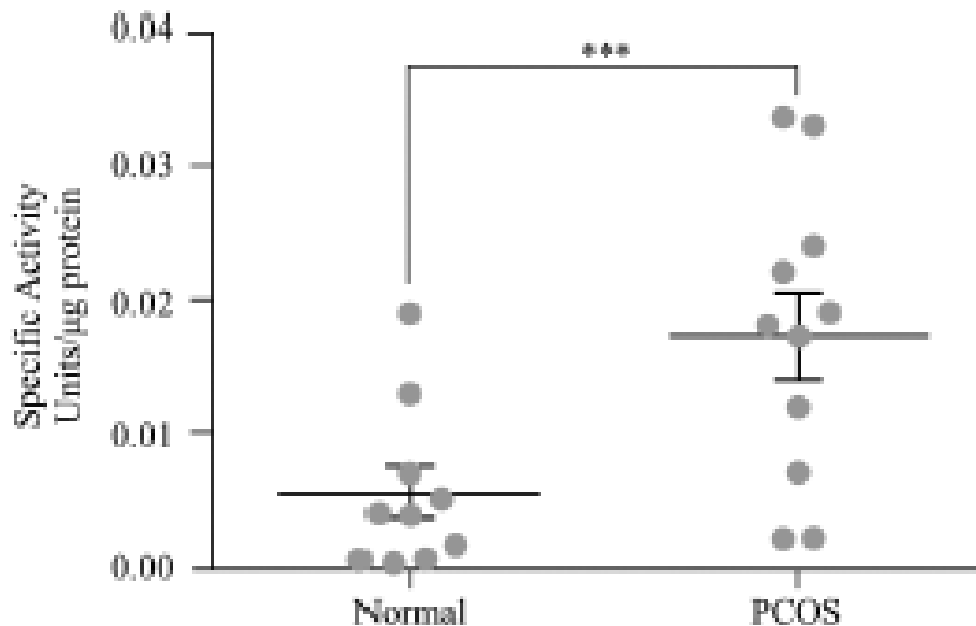
En yüksek MI düzeyi  
**KALP, BEYİN, OVERLER**  
gibi glukozu en çok kullanan  
dokularda bulunur!



Fizyolojik oranlar her doku için farklı

*Larner, J Int Experimental Diab Res 2002*

# Epimeraz aktivitesi, PCO theca hücrelerinde normal kontrollere göre 3 kat daha yüksektir



Myo-inositol to chiro-inositol epimerase assay  
Data points for PCOS and normals shown in scatter plot with mean  $\pm$  SE shown as horizontal bars. \*\*\*,  $p < 0.01$  vs. PCOS.

# D-Chiro- İnositol Paradoks Teorisi (Artmış epimeraz aktivitesi ile)

PCOS'da overlerde

MYOİNOSİTOL  D-Chiro-inositol

konversiyonu artar. Dokuda myoinositol  
tükenir.



**PCOS oosit kalitesinde bozulma**

# **İntrasellüler İnositol Yetmezliği**

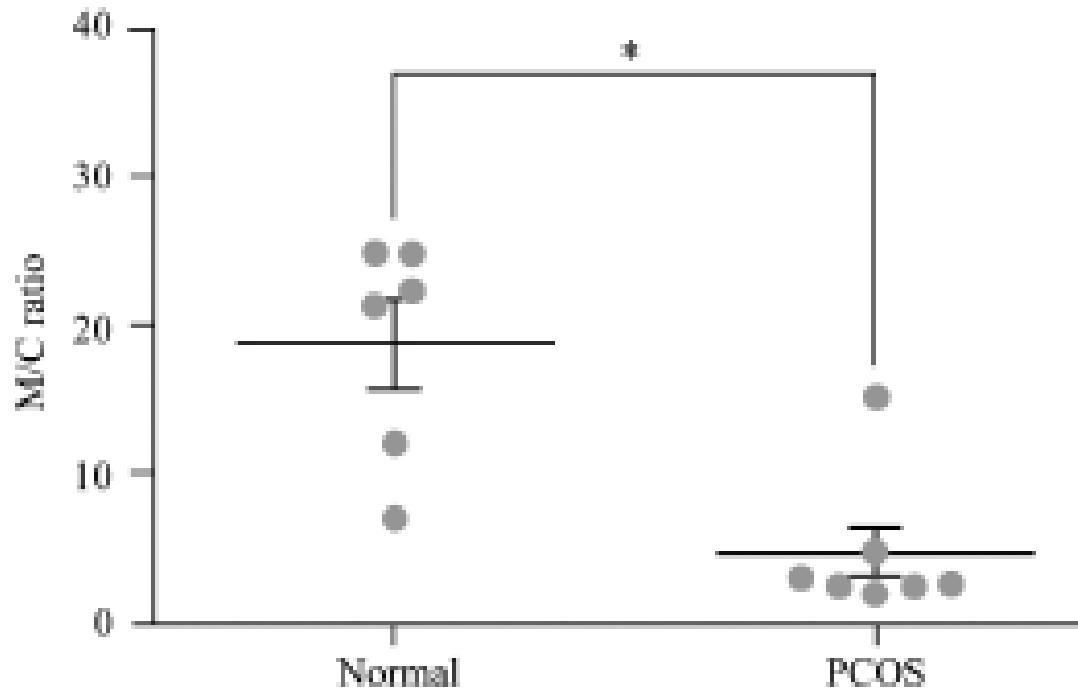


**İnsülin salgılanmasında  
bozukluklar**



**İnsülin direnci  
Hiperinsülinemi  
İnfertilite**

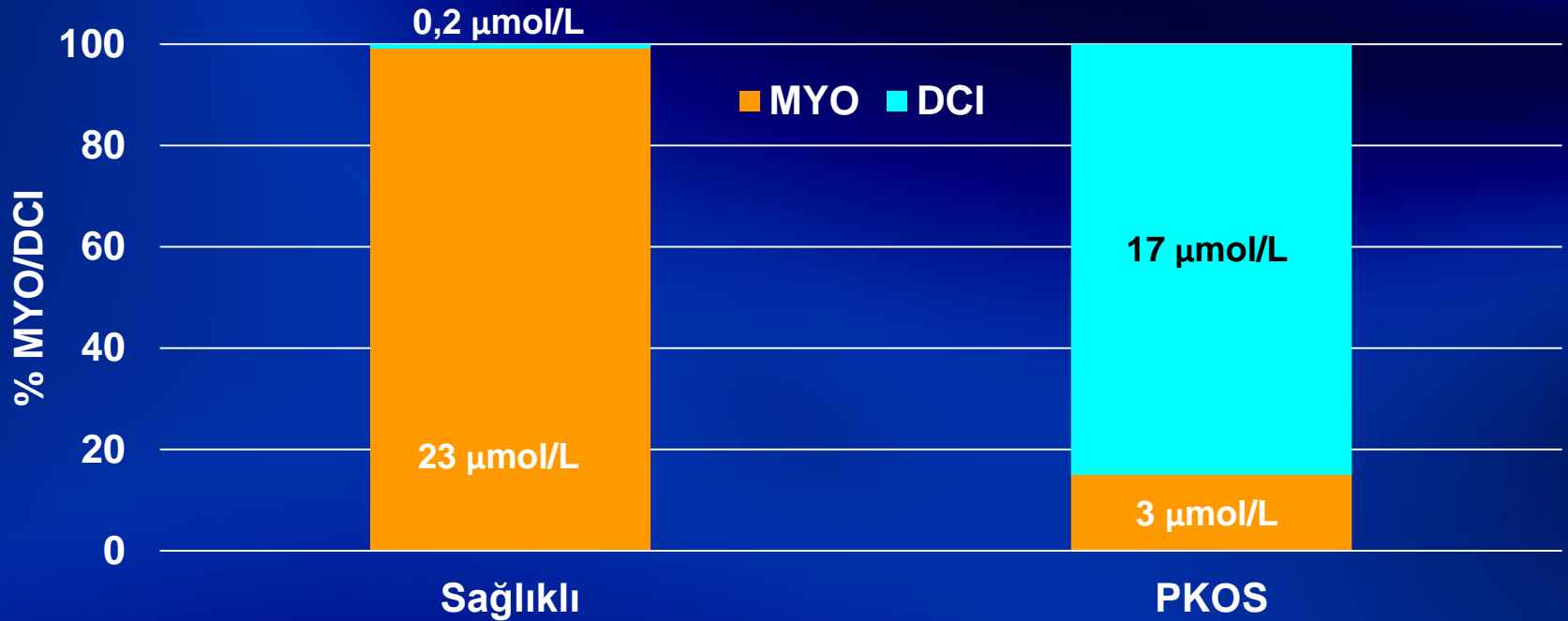
# MYO/DCl oranı, PKO theca hücrelerinde normal kontrol gruplarına göre azalmıştır (1/4).



**Fig. 2** Myo-inositol to chiro-inositol ratios

Data points for PCOS and Normals shown in scatter plot with mean  $\pm$  SE shown as horizontal bars. \*,  $p < 0.002$  vs. normals.

# Normal ve Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Foliküler Sıvı İçinde MYO ve DCI İçerikleri



Foliküler sıvıda MYO ve DCI içerikleri  
(20 normal ve 20 PKOS'lu kadında)

MYO/DC oranı	Normal kadınlarda	100:1
	PKOS'lu kadınlarda	0,2:1

# MYO-İnositol ve Oosit Kalitesi

Prospektif klinik çalışma, n=53 IVF, Foliküler sıvı ve serum

MYOİNOSİTOL	GRUP A	GRUP B	P
FOLİKÜL SIVISI	N=38 35 µmol/l	N=22 30 µmol/l	<0.005
SERUM	N=32 38 µmol/l	N=21 39 µmol/l	NS

GRUP A: fertilize oosit olan grup

Grup B: fertilizasyon yok veya immatür oosit olan grup

**Matür ve fertilize oositlere ait foliküler sıvıda MYO konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek**

*Chiu et al., Human Reprod, 2002  
Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality*

## **Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality.**

[Chiu TT<sup>1</sup>](#), [Rogers MS](#), [Law EL](#), [Briton-Jones CM](#), [Cheung LP](#), [Haines CJ](#).

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

**BACKGROUND:** The follicular microenvironment is an important determinant of oocyte development. The aim of this study was to examine whether the myo-inositol (MI) content in human follicular fluid (FF) was associated with better oocyte quality.

**METHODS:** A total of 53 patients treated with IVF was recruited to a prospective observational study. FF and serum samples collected were divided into two groups: group A consisted of FF associated with matured and fertilized oocytes, whilst group B was from follicles with immature and unfertilized oocytes.

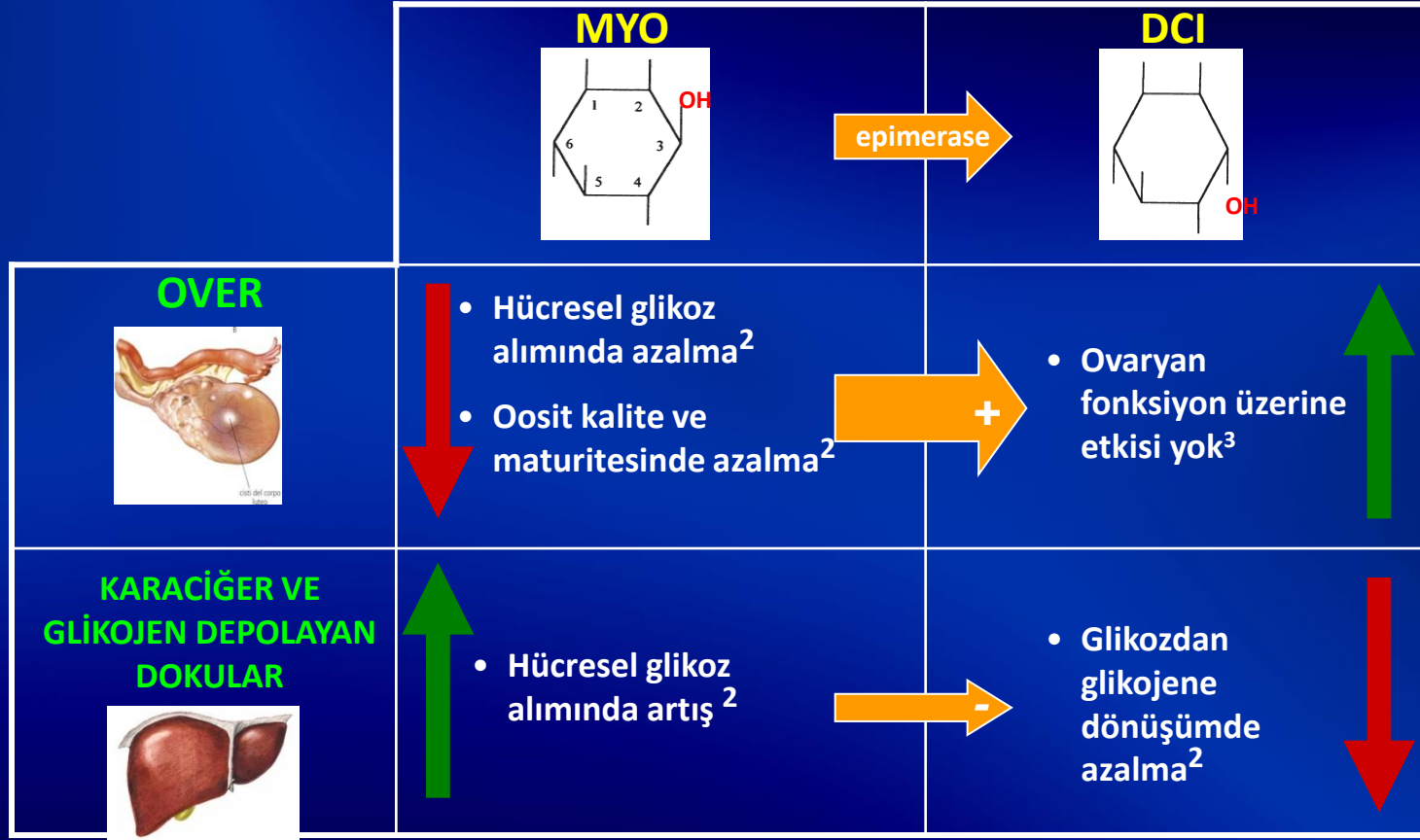
**RESULTS:** Patient's age, total ampoules of HMG used, days of stimulation, basal levels of FSH, estradiol (E(2)) levels on the day of HCG, and serum MI content were not significantly different between the two groups. FF volume and its MI content were significantly higher in group A compared with group B ( $P < 0.05$ ). The levels of MI in FF were positively correlated with the amount of E(2) in their corresponding FF samples and also correlated with embryo quality.

**CONCLUSIONS:** We propose that higher concentrations of MI and E(2) in human FF appear to play a role in follicular maturity and provide a marker of good quality oocytes.

## **Sonuç**

**Folikül sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunan MYO, foliküler matüritede rol oynamakta ve morfolojik olarak iyi kalitede oositler için bir belirteç olmaktadır.**

# PKOS ve İnsülin Rezistansında (İR) MYO/DCI Oranı

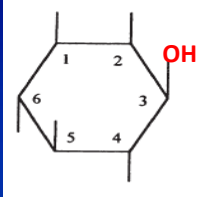
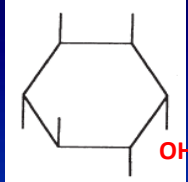


<sup>1</sup>Adattato da Larner J et al.: " D-chiro-Inositol-Its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance" Int Jnl Experimental Diab Res 2002

<sup>2</sup>Isabella R. e Raffone E. : " Does ovary need d-chiro-inositol?"- Journal of Ovarian Research 2012

<sup>3</sup>Carlomagno G. et al.: " The D-chiro-inositol paradox in the ovary"- Fertil Steril 2011; 95: 2515-2516

# PKOS Hastalarında MYO/DCI Eklenmesinin Spesifik Gayesi

	MYO	DCI
OVER		
KARACİĞER VE GLİKOJEN DEPOLAYAN DOKULAR	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücresel glikoz alımının restore edilmesi</li><li>• Oosit kalitesi ve maturitesinin iyileştirilmesi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glikozdan glikojene dönüşümün restorasyonu</li><li>• Glikoz toleransı ve insülin duyarlılığında düzelmeye</li></ul>

# MYO ve DCI'nin Fizyolojik Aktiviteleri

## Myo-inositol

- Hücresel glikoz alımı
- Oosit kalite ve maturitesi



**Asıl aktivite ovarian seviyededir.**

## D-Chiro-İnositol

- Glikozdan glikojene konversiyon (hücre içi depolama)
- Ovarian fonksiyonda rolü yoktur.



**Asıl aktivite depo dokulardadır.**

## *Review Article*

# **Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials**

**Vittorio Unfer,<sup>1</sup> John E. Nestler,<sup>2</sup> Zdravko A. Kamenov,<sup>3</sup>  
Nikos Prapas,<sup>4</sup> and Fabio Facchinetti<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Medical Sciences, IPUS-Institute of Higher Education, Chiasso, Switzerland*

<sup>2</sup>*Department of Medicine and Department of Obstetrics and Gynecology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA*

<sup>3</sup>*Clinic of Endocrinology, Alexandrovska University Hospital, Medical University, Sofia, Bulgaria*

<sup>4</sup>*IAKENTRO, Infertility Treatment Center, Thessaloniki, Greece*

<sup>5</sup>*Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy*

Correspondence should be addressed to Vittorio Unfer; [vunfer@gmail.com](mailto:vunfer@gmail.com)

Received 6 July 2016; Accepted 22 September 2016

Academic Editor: Michael Horowitz

Copyright © 2016 Vittorio Unfer et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder, with complex etiology and pathophysiology, which remains poorly understood. It affects about 5–10% of women of reproductive age who typically suffer from obesity, hyperandrogenism, ovarian dysfunction, and menstrual irregularity. Indeed, PCOS is the most common cause of anovulatory infertility in industrialized nations, and it is associated with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and increased cardiovascular risk. Although insulin resistance is not included as a criterion for diagnosis, it is a critical pathological condition of PCOS. The purpose of this systematic review is the analysis of recent randomized clinical trials of inositol(s) in PCOS, in particular myo- and D-chiro-inositol, in order to better elucidate their physiological involvement in PCOS and potential therapeutic use, alone and in conjunction with assisted reproductive technologies, in the clinical treatment of women with PCOS.

# Ovulasyon İndüksiyonu- Myoinositol

Çalışma	MYO (g/gün)	Süre (ay)	Ovulasyon %	Gebelik %
Raffone, 2010 (n=56)	4	6	%69	%32
Papaleo, 2009 (n=12)	4	1	%66	%25
Papaleo, 2007 (n=25)	2	6	%72	%40
Papaleo, 2008 (n=36)	4	6	%69	%33

**Anovulasyonda 4 g/gün MYO ile ;  
ovulasyon, düzenli sikluslar ve hormonal  
parametrelerde düzelme sağlanabilir.**

# Ovulasyon İndüksiyonu - Myoinositol

- Ovaryan dokuda önemli
- Yüksek Myoinositol seviyeleri, iyi kalitede ve matür oositler ile korele
- Ekzojen FSH'a verilen cevabı artırır.

# The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen

**TABLE 1**

Comparison between ovulation induction cycles in patients with and without inositol co-treatment.

	Without inositol	With inositol	P value
Number of cycles	15	15	
Patient age (y)	31.6 ± 2.5	31.9 ± 2.6	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 ± 1.4	27.3 ± 1.4	ns
HOMA	2.86 ± 0.26	2.88 ± 0.29	ns
Day 3 FSH (IU/L)	6.6 ± 1.4	6.4 ± 1.1	ns
Day 3 LH (IU/L)	8.9 ± 1.3	8.3 ± 1.1	ns
PRL (ng/mL)	16.7 ± 2.7	15.7 ± 3.2	ns
17-OHP (ng/mL)	0.98 ± 0.15	1.08 ± 0.16	ns
DHEAS (μg/dL)	122.6 ± 28.7	140.2 ± 32.1	ns
Ovulation induction			
Number of follicles >15 mm in diameter	3.5 ± 1.2	2.1 ± 0.5	<.001
Number of follicles >18 mm in diameter	2.0 ± 0.9	1.1 ± 0.5	<.003
Peak E <sub>2</sub> levels on day of hCG administration (pg/mL)	955 ± 342	441 ± 91	<.001
Cancellation rate (%)	6/15 (40%)	0	<.002
Clinical PR (%)	2/15 (13.3%)	5/15 (33.3%)	ns

**Inositol 3 gr/gün, 4 hafta önce başlıyor / vit B8, intracellular second messenger**

**Restores IR / Inofolic®**

**Myo-inositol**

**vs**

**Metformin**

# Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women

Raffone E, et al., Gynecol Endocrinol, 2010

	Metformin	Myo-inositol	<i>p</i>
Age (years)	29.7 ± 6	29.1 ± 5.6	0.67
BMI	24.9 ± 2.7	25 ± 2.1	0.84
WHR	0.90 ± 0.4	0.88 ± 0.3	0.62
Duration of Infertility	20.1 ± 3.5	22.2 ± 2.5	0.25
FSH (mIU/ml)	7.5 ± 1.8	7.2 ± 2.0	0.65
LH (mIU/ml)	9.1 ± 2.1	9.6 ± 2.5	0.1
TSH (μU/ml)	2.9 ± 0.3	2.6 ± 0.8	0.35
PRL (ng/ml)	8.7 ± 2.5	9.2 ± 2.3	0.15
E <sub>2</sub> (pg/ml)	38.0 ± 9.5	34.5 ± 8.2	0.15
P (ng/ml)	0.8 ± 0.6	0.5 ± 0.3	0.32
17-OHP (μg/l)	1.8 ± 0.35	2.0 ± 0.7	0.28
T (ng/ml)	0.9 ± 0.5	1.1 ± 0.7	0.11
A (ng/ml)	1.4 ± 0.4	1.8 ± 0.4	0.10
DHEAS (ng/ml)	2.721 ± 435	2.456 ± 480	0.55
SHBG (nmol/l)	27.0 ± 6.4	27.2 ± 5.6	0.75
Fasting glucose (mg/dl)	77.5 ± 10.5	80.1 ± 8.9	0.53
Fasting insulin (μU/ml)	20.3 ± 4.5	21.2 ± 4.8	0.40

- **Randomize kontrollü çalışma**
- **PCOS (Rotterdam )**
- **Anovulatuar**
- **<35 yaş**
- **MYO vs Metformin**
- **N=120**
- **MYO 4 g/gün, folik asit 400 mg/gün**
- **Metformin 1500 mg/gün**

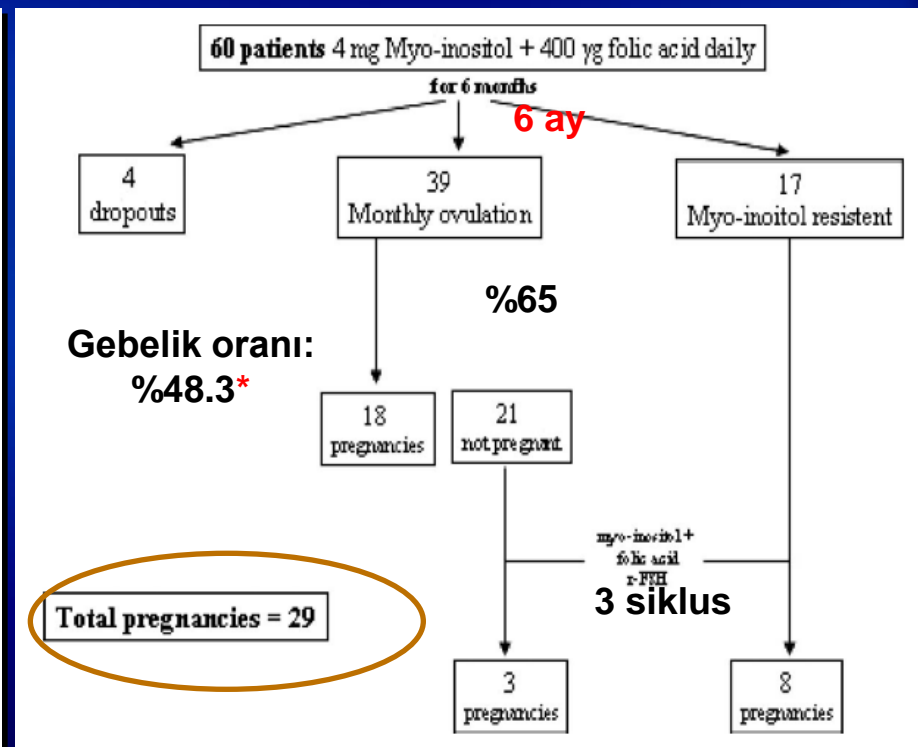
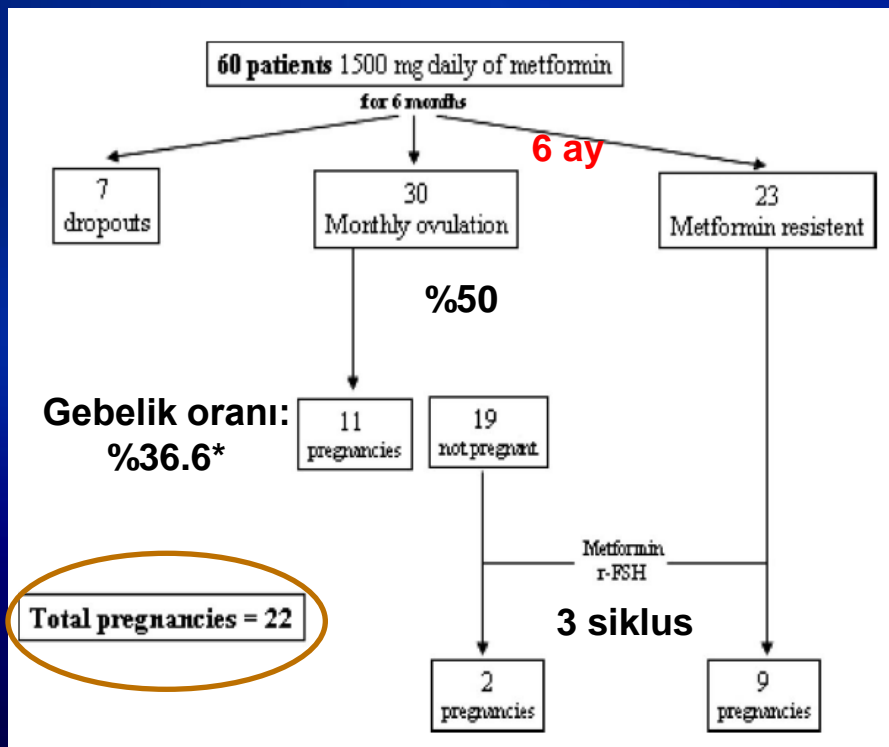
# Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women

Raffone E, et al., Gynecol Endocrinol, 2010

**METFORMİN grubu**

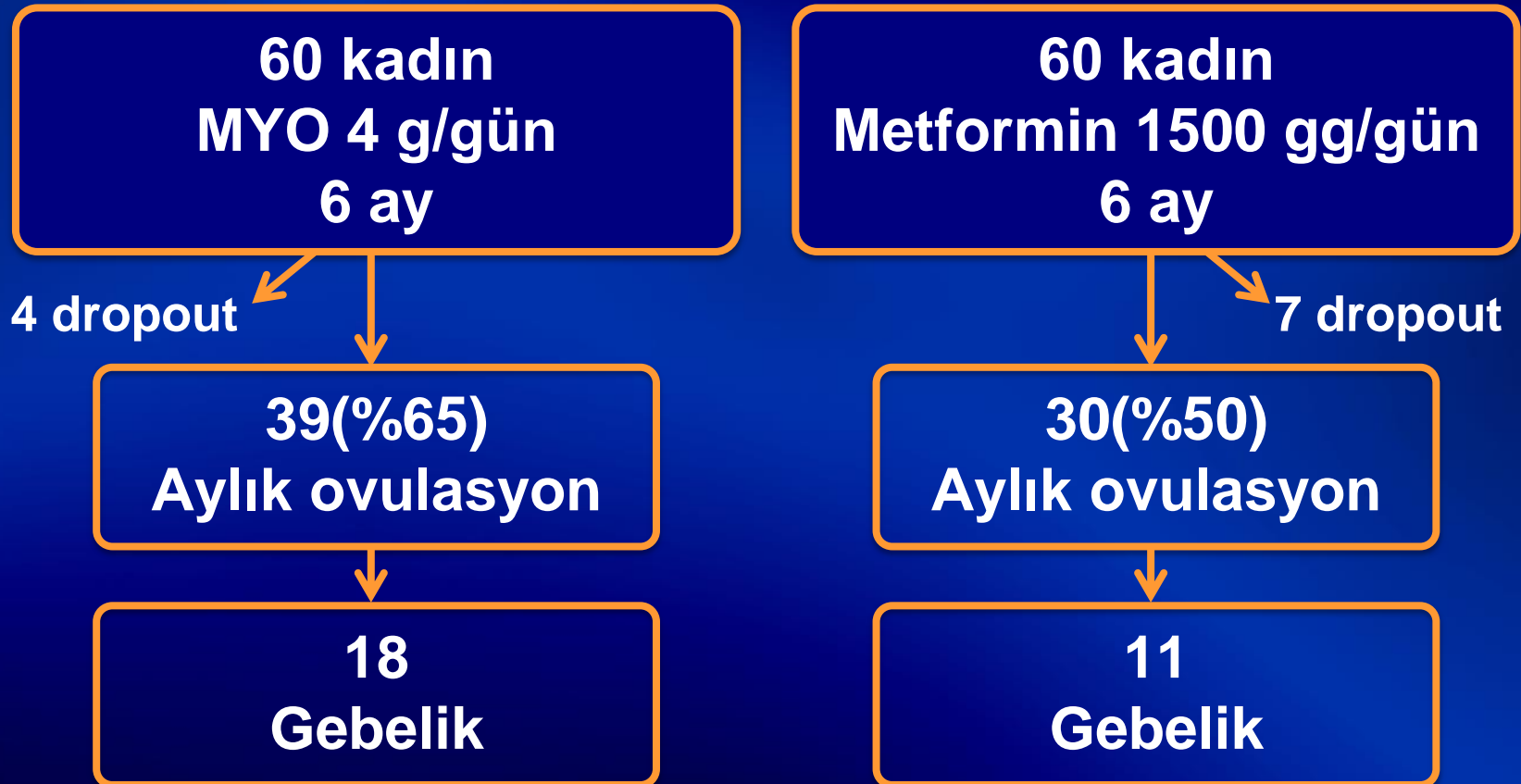
**MYO grubu**

\*p>0.05



# PKOS'ta MYO vs Metformin

6 ay süreyle tedavi



# PKOS'ta MYO vs Metformin

	MYO (n=60)	Metformin (n=60)	P
Aylık ovulasyon restorasyonu	39	30	0,09
Ortalama foliküler faz süresi (gün)	14,8±1,8	16,7±2,5	0,003
Gebeliklerin sayısı (%)	18/60 (%30)	11/60 (%18,3)	0,13
Ovulasyonun restore olduğu kadınlarda gebelik sayısı	18/39 (%46,1)	11/30 (%36,6)	0,42
Toplam gebelik oranı	29/60 (%48,3)	22/60 (%36,6)	0,19

**Tolerabilite önemli**

**Yan etkiler Metforminde fazla**

# PKOS'ta MYO vs Metformin - Özet

<b>İnositol</b>	<b>Metformin</b>
<b>İnsülin duyarlılığını artırır ve hiperinsülinemiği azaltır</b>	<b>İnsülin duyarlılığını artırır ve hiperinsülinemiği azaltır</b>
<b>Menses düzenini ve ovulasyonu restore eder</b>	<b>Menses düzenini ve ovulasyonu restore eder</b>
<b>İnsülin ve FSH duyarlaştırıcıdır</b>	<b>İnositoller üzerinden insülini duyarlaştırır</b>
<b>Folikül gelişimini destekler ve oosit kalitesini artırır</b>	<b>ART üzerinde çelişkili sonuçlar</b>
<b>Hiperandrojenizm, hirsutizm ve akneyi azaltır</b>	<b>Akne üzerine çelişkili sonuçlar</b>
<b>İyi tolere edilir ve güvenlidir</b>	<b>Düşük dozlarda bile yan etkiler (diare, bulantı, abdominal rahatsızlık)</b>

# Farklı RCT'lerde MYO'nun Metabolik Etkileri

Çalışma	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	MYO dozu (g/gün)	Süre (hafta)	Androjenler	IR	Lipidler
Kamenov, 2014 (n=50)		4	12	↓	↓	
Genazzani, 2012 (n=42)	>25	2	8	↓	↓	
Nordio, 2012 (n=24)	27	2	24	↓	↓	
Minozzi, 2011 (n=80)	26	4(+OC)	48	↓	↓	HDL ↑ LDL ↓
Costantino, 2009 (n=42)	22	4	16	↓	↓	KOLES. ↓
Zacche, 2009 (n=50)	<30	4	24	↓	↓	
Unfer, 2008 (n=46)	27	4	24	↓	↓	HDL ↓ LDL ↓
Genazzani, 2008 (n=20)	>25	2	12	↓	↓	
Gerli, 2007 (n=92)	34	4	16	—	—	
Papaleo, 2007 (n=25)	28	2	24	↓	—	

↓ P<0.05

# RCT Sonuçlarına Göre MYO'nun Endokrin Etkileri

Çalışma	Doz	Süre	Androst	Total Test	FG Skor	SHBG
Gerli, 2007 (n=45)	MYO 2 g + FA 200 mg	12-16 hafta		↓		↓
Genazzani, 2008 (n=20)	MYO 2 g + FA 200 mg	12 hafta		↓	↓	
Minozzi, 2011 (n=80)	MYO 4 g + FA 400 mg + EE 30 µg + GDN 75 mg	12 ay	↓	↓	↓	↑
Minozzi, 2008 (n=46)	MYO 4 g + FA 400 mg	6 ay	↓	↓	↓	↓
Costantino, 2009 (n=23)	MYO 4 g + FA 400 mg	12-16 hafta	↓	↓		↑
Zacche, 2009 (n=50)	MYO 4 g + FA 400 mg	3 ay	↓	↓	↓	
Nordio, 2012 (n=24)	MYO 2 g + FA 200 mg	6 ay	↓	↓		↑

↓ P<0.05

[Fertil Steril](#). 2009 May;91(5):1750-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088. Epub 2008 May 7.

## **Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.**

[Papaleo E](#)<sup>1</sup>, [Unfer V](#), [Baillargeon JP](#), [Fusi F](#), [Occhi F](#), [De Santis L](#).

[Eur Rev Med Pharmacol Sci](#). 2011 May;15(5):509-14.

## **Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial.**

[Ciotta L](#)<sup>1</sup>, [Stracquadano M](#), [Pagano I](#), [Carbonaro A](#), [Palumbo M](#), [Gulino F](#).

[Reprod Biol Endocrinol](#). 2012 Jul 23;10:52. doi: 10.1186/1477-7827-10-52.

## **Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study.**

[Lisi F](#)<sup>1</sup>, [Carfagna P](#), [Oliva MM](#), [Rago R](#), [Lisi R](#), [Poverini R](#), [Manna C](#), [Vaquero E](#), [Caserta D](#), [Raparelli V](#), [Marci R](#), [Moscarini M](#).

# IVF'de Myoinositol

	Lisi, 2012 N=100	Ciotta, 2011 N=34	Unfer, 2011 N=84	Papaleo, 2009 N=60
Yaş	33	<40	<40	35
BMI	<30	-	24	26
Süre	3 ay	3 ay	2 ay	Siklusta
Doz(g/gün)	4	4	4	4
Oosit #	* ↓	* ↑	* ↑	NS
MII #	* ↓			NS
GVoosit #	-	* ↓	* ↓	* ↓
2PN #	* ↓	NS	NS	NS
Embryo #	* ↓			
FSH dozu	* ↓	* ↓	* ↓	NS
hCG günü E2	NS		* ↓	* ↓
Gebelik %	NS	NS	NS	NS

- Oosit kalitesi
- Daha az gonadotropin
- Daha düşük E2

\*P<0.05    NS: p>0.05



ORIGINAL ARTICLE

# Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial

Özlen Emekçi Özay<sup>1</sup>, Ali Cenk Özay<sup>1</sup>, Erkan Çağlıyan<sup>2</sup>, Recep Emre Okyay<sup>2</sup>, and Bülent Gülekli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Konya Aksehir State Hospital, Konya, Turkey and <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Dokuz Eylul University, School of Medicine, Izmir, Turkey

## Abstract

**Objective:** The aim of the study is to investigate the effect of myo-inositol (MYO) on pregnancy rates of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) who undergone controlled ovulation induction and intrauterine insemination (IUI).

**Methods:** A total of 196 infertile patients diagnosed with PCOS and admitted to Dokuz Eylul University Faculty of Medicine were included in the study between March 2013 and May 2016. The patients in group 1 ( $n = 98$ ) were given 4g MYO and 400  $\mu$ g folic acid before and during ovulation induction. The patients undergone controlled ovarian hyperstimulation (COH) with recombinant FSH and IUI. The patients in group 2 ( $n = 98$ ), were given recombinant FSH directly and 400  $\mu$ g folic acid. The primary outcome measure of this study was the clinical pregnancy rate.

**Results:** In group 1, 9 patients conceived spontaneous pregnancy. During COH + IUI treatment three cycles were canceled in group 1 and 8 cycles in group 2. Total rFSH dose and cycle duration were significantly lower and clinical pregnancy rates were higher in group 1. The pregnancy rate for group 1 was %18.6 and for group 2 was %12.2.

**Conclusions:** This study shows that MYO should be considered in the treatment of infertile PCOS patients. MYO administration increases clinical pregnancy rates, lowers total rFSH dose and the duration of the ovulation induction.

## Keywords

Infertility, insulin resistance, insulin sensitizer, ovulation induction, polycystic ovary syndrome

## History

Received 4 November 2016

Revised 11 February 2017

Accepted 13 February 2017

Published online 2 March 2017

## *Clinical Study*

# **Different Effects of Myoinositol plus Folic Acid versus Combined Oral Treatment on Androgen Levels in PCOS Women**

**Ali Cenk Ozay,<sup>1</sup> Ozlen Emekci Ozay,<sup>1</sup> Recep Emre Okyay,<sup>2</sup> Erkan Cagliyan,<sup>2</sup>  
Tuncay Kume,<sup>3</sup> and Bulent Gulekli<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Aksehir State Hospital, Konya, Turkey*

<sup>2</sup>*Department of Obstetrics & Gynecology, Medical School, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey*

<sup>3</sup>*Department of Biochemistry, Medical School, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey*

Correspondence should be addressed to Ali Cenk Ozay; [dr.alicenk@hotmail.com](mailto:dr.alicenk@hotmail.com)

Received 30 June 2016; Revised 17 September 2016; Accepted 11 October 2016

Academic Editor: Zdravko A. Kamenov

Copyright © 2016 Ali Cenk Ozay et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Recently, myoinositol (myo-ins) and folic acid combination has gained an important role for treating Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), in addition to combined oral contraceptives (COC). We aimed to examine myo-ins effects on anti-Mullerian hormone (AMH) levels and compare them with those ones obtained administering COC. In this prospective study, 137 PCOS patients, diagnosed according to Rotterdam criteria and admitted to the Reproductive Endocrinology and Infertility Outpatient Clinic at Dokuz Eylul University (Izmir, Turkey), were included. After randomization to COC ( $n = 60$ ) and myo-ins ( $n = 77$ ) arms, anthropometric measurements, blood pressure, Modified Ferriman Gallwey scores were calculated. Biochemical and hormonal analysis were performed, and LH/FSH and Apo B/AI ratios were calculated. Data analysis was carried out in demographically and clinically matched 106 patients (COC = 54; myo-ins = 52). After 3-month treatment, increase in HDL and decreases in LH and LH/FSH ratio were statistically more significant only in COC group when compared with baseline (in both cases  $p > 0.05$ ). In myo-ins group, fasting glucose, LDL, DHEAS, total cholesterol, and prolactin levels decreased significantly (for all  $p < 0.05$ ). Progesterone and AMH levels, ovarian volume, ovarian antral follicle, and total antral follicle counts lessened significantly in both groups (for all  $p < 0.05$ ). In PCOS treatment, MYO is observed more effective in reductions of total ovarian volume and AMH levels.

## In Vitro Fertilizasyon Uygulanacak Polikistik Over Sendromlu Hastalar İçin Myo-İnositol Ve Folik Asit Desteği

Myo-Inositol And Folic Acid Supplementation For The Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In-Vitro Fertilization Cycles

Mehmet Murat SEVAL<sup>1</sup>, Dilek ACAR<sup>1</sup>, Yavuz Emre ŞÜKÜR<sup>1</sup>, Batuhan ÖZMEN<sup>1</sup>, Melahat ATASEVER<sup>2</sup>, Murat SÖNMEZER<sup>1</sup>, Bülent BERKER<sup>1</sup>, Cem ATABEKOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Giresun Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıklar ve Doğum A.B.D., Giresun, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Myo-inositol'un IVF hastalarında serum düzeylerinden bağımsız olarak ovaryan fonksiyon ve oosit kalitesini artırdığı izlenmiştir. Biz de bu PCOS'lu IVF hastalarında myo-inositol'un hormonal ve klinik parametreler üzerine etkisini araştırmayı hedefledik.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2013 ve Mayıs 2015 arasında üniversitemiz üreme sağlığına IVF/ICSI için başvurmuş hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar ikinci IVF siklusundan önce en az 12 hafta myo-inozitol ve folik asid replasmanını (1gr/gün) aldı ve çalışma sonucunda klinik gebelik oranları, implantasyon oranı, toplanan oosit sayısı, metafaz 2 oosit sayısı, grade A embriyo sayısı ve siklus iptal oranları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışma sonucunda MI-FA replasmanı sonrası gebelik oranları artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde M2 oosit sayısında azalma 14 ve 17 mm'lik folikül sayısı ve transfer edilen embriyo sayısında artış, siklus iptal oranlarında azalma izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda ele alınan hasta sayısı az olmakla birlikte, bazı parametrelerde tedavi öncesine göre düzelme izlenmiş ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İn vitro fertilizasyon, polikistik over sendromu, myo-inositol, folik asid, gebelik oranı

### ABSTRACT

**Aim:** We evaluated the effects the administration of "Myo-inositol plus Folic acid" (MI-FA) supplementation on ovarian reserve markers and in-vitro fertilization (IVF) cycle in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) patients.

**Material and Methods:** Totally 58 PCOS women aged <40 years and with basal FSH <10 mIU/ml were enrolled to the study. All the patients received MI-FA supplementation (1gr/day) for at least 12 weeks (maximum 36 weeks) prior to their second IVF cycle. In all enrolled COS cycles, a flexible GnRH antagonist along with combined rFSH (150 IU/day) and hMG (75 IU/day), without any adjuvant agent. All data concerning COS and laboratory outcomes in selected patients were evaluated.

**Results:** The characteristics and basal ovarian reserve assessment in study population were given in Table 1. All the parameters evaluated in the patients were found similar before and after MI-FA supplementation. Cycle cancelation rate were reduced after MI-FA supplementation for the groups, but the difference was not statistical significant.

**Conclusions:** MI-FA supplementation has no any additional benefits for parameters of ovarian reserve and cycle parameters in PCOS patients undergoing ovarian stimulation for IVF.

**Keywords:** In-vitro fertilization, polycystic ovary syndrome, myo-inositol, folic acid, pregnancy rates

## **Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology.**

Bevilacqua A<sup>1</sup>, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, Soulangue C, Facchinetti F, Carlo Di Renzo G, Bizzarri M, Hod M, Cavalli P, D'Anna R, Benvenega S, Chiu TT, Kamenov ZA.

## **Sonuçlar - 1**

### **İnositoller oosit matürasyonunda rol alırlar mı?**

- **MYO, FSH mediatörü olduğundan oosit matürasyonunda önemli bir rol almaktadır. MYO'da azalma oosit gelişimini bozar.**
- **İyi kalitede oositler yüksek MYO konsantrasyonuna sahip foliküller içinde gelişir.**
- **İyi kalite embriyo gelişimi, yüksek MYO konsantrasyonuna sahip foliküllerden elde edilen oositlerle sağlanır.**

## **Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology.**

Bevilacqua A<sup>1</sup>, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, Soulangue C, Facchinetti F, Carlo Di Renzo G, Bizzarri M, Hod M, Cavalli P, D'Anna R, Benvenega S, Chiu TT, Kamenov ZA.

## **Sonuçlar - 2**

### **İnositol desteği ART'de yardımcı mıdır?**

**PKOS ve non-PKOS hastalarda önceden MYO ile tedavi birçok IVF parametresini iyileştirir.**

- **Ol'de daha az FSH ihtiyacı**
- **İptal edilen siklus sayısında azalma**
- **Daha iyi oosit ve embriyo kalitesi**

# Fizyolojik Oranda (40/1) MYO ve DCI Kombinasyonu

SİNERJİK AKTİVİTE  
MYO + D-CHIRO

RCT SONUÇLARI:

n=50, PKOS (BMI>27)

2 g myo-inositol  
Saşe

Günde 2 kere,  
6 ay süreyle

550 mg myo-inositol +  
13,8 mg D-chiro-inositol  
Yumuşak Jel Kapsül

METABOLİK VE HORMONAL PARAMETRELER DEĞERLENDİRİLİYOR:  
0, 3, 6. aylarda

# MYO ve MYO+DCI

## Hormonal Değerler

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	3m	6m	Baseline	3m	6m
Total testosterone (ng/dl)	97.2±19.2	60.3±12.7*	40.1±9.5**	95.4±10.7	50.4±10.2*	32.7±10.0**
Free testosterone (ng/dl)	0.87±0.11	0.65±0.09*	0.24±0.03**	0.85±0.14	0.44±0.08*	0.23±0.02**
DHEAS (µg/dl)	369±52	320±31	196±23**	365±52	278±32*	179±27**
SHBG (nmol/l)	149±20	160±24*	202±27*	145±16	180±17*	208±20*
Androstenedione (ng/dl)	271±14	250±13*	198±19**	263±15	255±14*	194±15**

DHEAS= Dehydroepiandrosterone; SHBG= Sex Hormone binding globulin;  
\*, p < 0.05, respect baseline \*\*, p < 0.01 respect baseline.

- Her iki grupta da ovaryan fonksiyonda iyileşme
- Regüler ovulatar menses

# MYO vs MYO+DCI

**The Combined therapy with myo-inositol and D-Chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone** BMI: 27 kg/m<sup>2</sup>


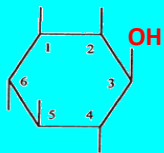
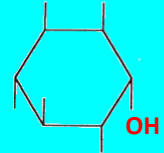

Nordio & Proietti, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay
Fasting insulin (µU/ml)	12.3 ± 3.7	11.7 ± 3.5	9.6 ± 1.9 **	12.8 ± 4.1	10.1 ± 2.9*††	9.2 ± 2.1**
Insulin AUC (µg/dl/min)	13718 ± 579	12586 ± 647	8800 ± 469**	13832 ± 730	9870 ± 847†*	8588 ± 422**
Fasting glucose (mg/dl)	96.1 ± 11.8	93.2 ± 10.9	85.2 ± 10.9**	94.8 ± 12.5	85.9 ± 7.2*††	83.6 ± 8.6**
Glucose AUC (mg/dl/min)	16919 ± 1057	16209 ± 447	11580 ± 401**	17229 ± 668	12358 ± 515*†	10690 ± 513**
HOMA-IR	2.4 ± 1.2	2.2 ± 1.3	1.9 ± 2.1 **	2.7 ± 1.1	1.82 ± 0.12 *	1.5 ± 0.28**

**MI group: 2 g/gün myoinositol**  
**MI+DCI group: 550 mg/gün myoinositol+13.8 mg/gün D-Chiro-inositol**

**Fizyolojik plazma oranı**

# MYO ve DCI kombinasyonunun verilmesi insülin rezistansının reproduktif ve metabolik negatif etkilerini iyileştirir.

	MYO	DCI
<b>OVER</b> 		
<b>KARACİĞER VE GLİKOJEN DEPO DOKULARI</b> 	<ul style="list-style-type: none"><li>• DCI ile karşılaştırıldığında oosit ve embriyo kalitesini artırır<sup>1</sup></li><li>• IVF siklusları boyunca kullanılan rFSH miktarını azaltır<sup>1</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İnsülin rezistan obez PKOS kadınlarda dokuların insüline duyarlılığını artırır<sup>2</sup></li></ul>

<sup>1</sup>Carlomagno G. et al.: "The D-chiro-inositol paradox in the ovary"- Fertil Steril 2011; 95: 2515-2516

<sup>2</sup>Norio M. e Proietti E.: "The combined therapy with myo-inositol and D-Chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone"-Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16:575-581

# Sonuç

- **Myo-inositol**; PKOS hastalarında **üreme fonksiyonlarını normalize etmek** ve diğer yöntemlerin beraberinde getirdiği riskleri ortadan kaldırmak amacıyla,
- **Myo-inositol + D-Chiro-inositol**; BMI >25 olan PKOS hastalarında MYO ve DCI içeriği ile **metabolik ve hormonal parametreleri iyileştirmek** amacıyla önerilmektedir.





# İnsülin Rezistansı (İR) – Tanı

- Klinik pratikte kullanılan: HOMA formülü

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz (mg/dl)}}{405}$$

Normal bireylerde HOMA: <2,7  
>2,7: değişik derecelerde insülin direnci

- 75 gr OGTT, AKŞ: 110-126 mg/dl (Bozulmuş Glikoz Toleransı, BGT)  
2. saat: 140-199 mg/dl (BGT)

# IVF-MYO Sonuç

- Myo-inositol FSH sinyalizasyonunu iyileştirir.
- Gebelik arayışında olan her kadında kullanılabilir.
- ART'de KOH için gerekli FSH miktarını ve siklus süresini azaltır.
- Oosit ve embriyo kalitesini iyileştirir.
- PKOS'lu kadınlarda IVF gerekmeseyse bile MYO'nun reproduktif sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir.

# PKOS – Hormon Profili

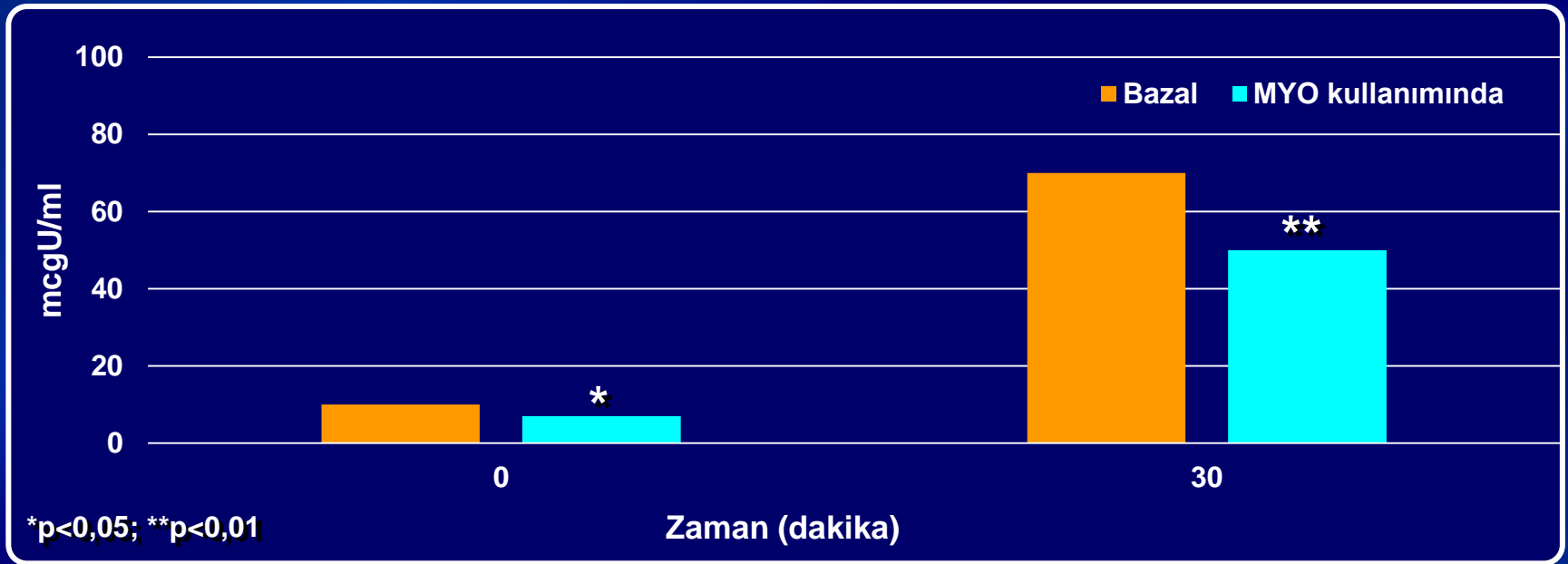
- Artmış LH (>10 IU/ml)
- Artmış LH/FSH oranı (>2,5)
- Azalmış SHBG ve IGF
- Artmış serbest Testosteron ve Androstenedion
- Artmış Progesteron (kronik anovulasyon)
- Artmış LDL, kolesterol, trigliserid, visseral yağ
- Artmış İnsülin ve İnsülin Direnci

# İnositole İlgili Araştırma Soruları

- İnositoller fizyolojik olarak oosit matürasyonunu sağlar mı?
- İnositol desteği ART için yardımcı mıdır?
  - a) PKOS'lu kadınlar
  - b) Non-PKOS'lu kadınlar
- İnositol desteği PKOS'lu kadınlarda reproduktif fonksiyonları, metabolik fonksiyonları iyileştirir mi?
- MYO ve DCI arasında klinik etkinlik açısından bir farklılık var mıdır?

# İnositol ve İnsülin Direnci

Aşırı kilolu PKOS'lu hastalarda myo-inositol uygulaması, hiperinsülinemi ve hormonal parametreleri pozitif olarak etkilemektedir.

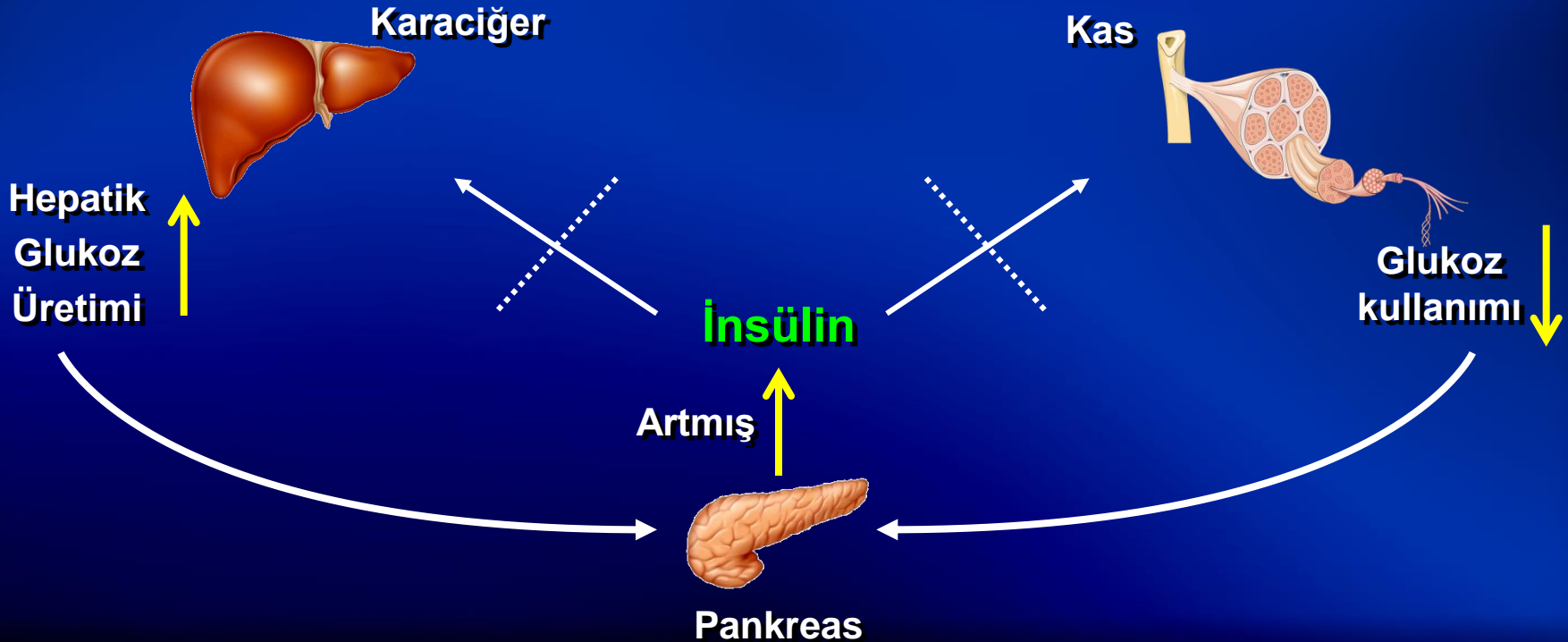


MYO verilen hastalarda insülin plazma seviyeleri, OGTT uygulamasından hemen önce ve 30 dakika sonra azalmış olarak bulunmuştur.

# İnsülin Rezistansı (İR) Tanımı

- Pankreas tarafından üretilen normal miktardaki insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli cevabı oluşturamaması durumudur.
- İstenen etkinin oluşması için daha yüksek seviyelerde insüline ihtiyaç vardır.

*Moller ve Flier. NEJM, 1991*



# PCOS – İR Göstergesi Olabilecek Tetkikler

- **Anamnez**
  - Aile hikayesi
  - DM / Prematüre KVH için aile hikayesi
- **Muayene**
  - BMI
  - Bel çevresi > 88 cm
  - Acantosis nigricans
  - Kan basıncı
- **Lab**
  - SHBG
  - OGTT, AKŞ, İnsülin
  - Açlık lipid profili

# **İnsülin Rezistansı (İR) – Tanı**

- **İR genelde hiperinsülinemi ile birlikte.**
- **Ancak her zaman hiperglisemi ile birlikte seyretmez.**
- **Hipergliseminin varlığı, insülin rezistansının ileri evresidir.**
- **Altın standart tanı yöntemi: euglisemik insülin klemp testidir.**  
**Pahalı ve zahmetli → Klinik pratikte kullanılmaz.**

# İnsülin Rezistansının Değerlendirilmesi

## ● Minimal

- Açlık glukoz / insülin oranı  $4,5 \downarrow \rightarrow \text{İR}$
- Homeostatik modeller: HOMA, QUICKI

$$\text{HOMA-İR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz (mmol/L)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA-İR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz (mg/dl)}}{405}$$

- Açlık insülin seviyeleri  $20-30 \mu\text{IU/ml} \rightarrow \text{İR}$
- SHBG seviyeleri  $\downarrow \rightarrow \text{İR}$

$2,7-3,2 \rightarrow \text{İR}$

## ● Orta

- OGTT

## ● Kompleks

- Euglisemik test
- FSIGT – Frequently sampled intravenous glucose tolerance test

# İnsülin Rezistansının Nedenleri

- Obezite
- İleri yaş
- Fiziksel inaktivite
- Genetik faktörler
  - Kas, karaciğer ve diğer dokuların hücre zarlarında bulunan insüline duyarlı reseptörlerdeki mutasyonlar
  - Reseptör sayısındaki azalma
  - İnsülinin reseptöre bağlanmasında zayıflama
  - Sinyal iletiminde görevli proteinlerin bozuklukları

**Genetik faktörler**

**Çevresel faktörler**

**İnsülin Direnci**

**Hipertansiyon**

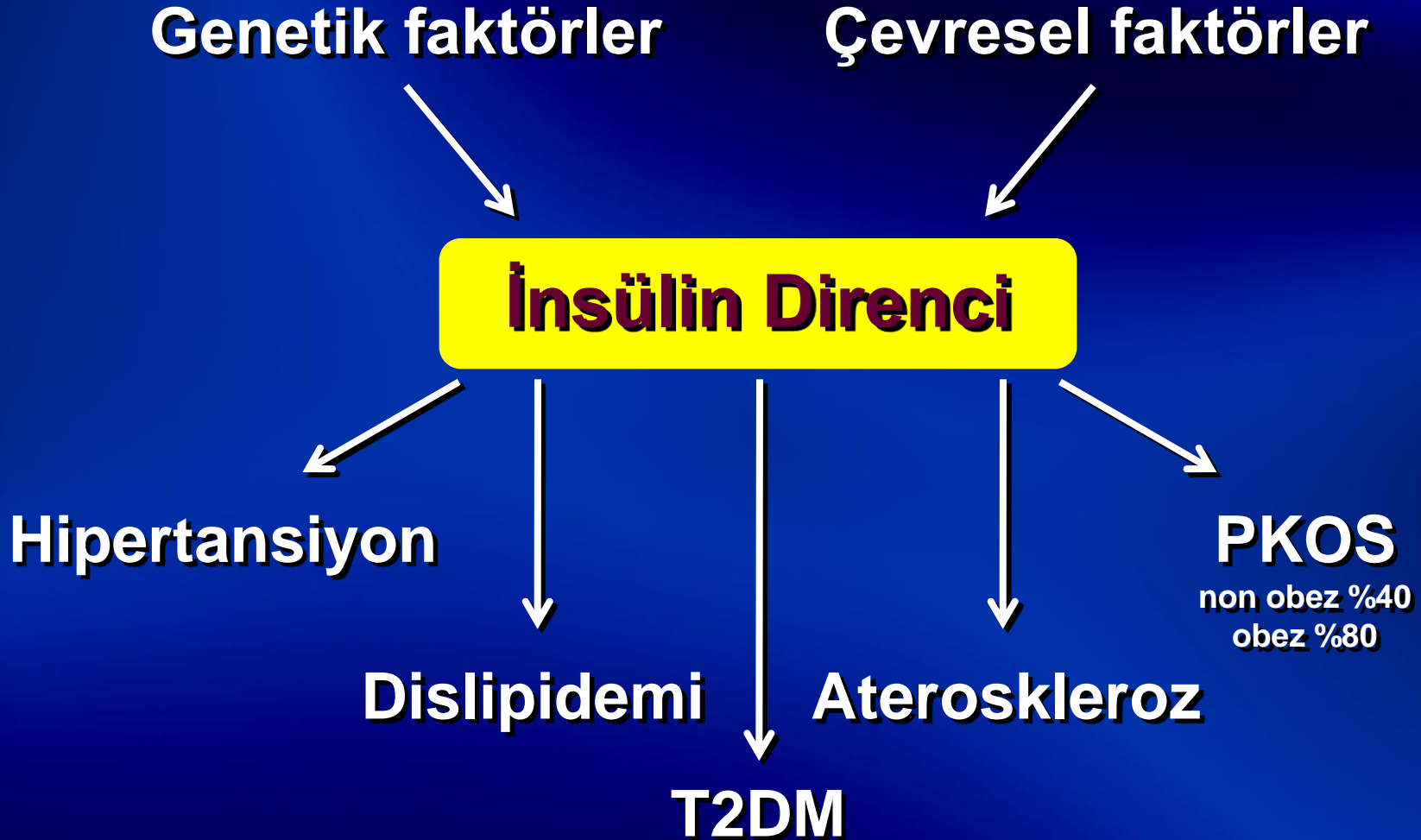
**Dislipidemi**

**T2DM**

**Ateroskleroz**

**PKOS**

non obez %40  
obez %80



# PKOS, BGT İçin Tarama Gereken Durumlar

- Tarama gereken durumlar:
  - Anovulasyonla birlikte olan hiperandrojenizm
  - Acanthosis nigricans
  - Obesite (BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) (Asya pop.  $>25$  kg/m<sup>2</sup>)
  - Aile hikayesinde T2DM veya GDM olanlar



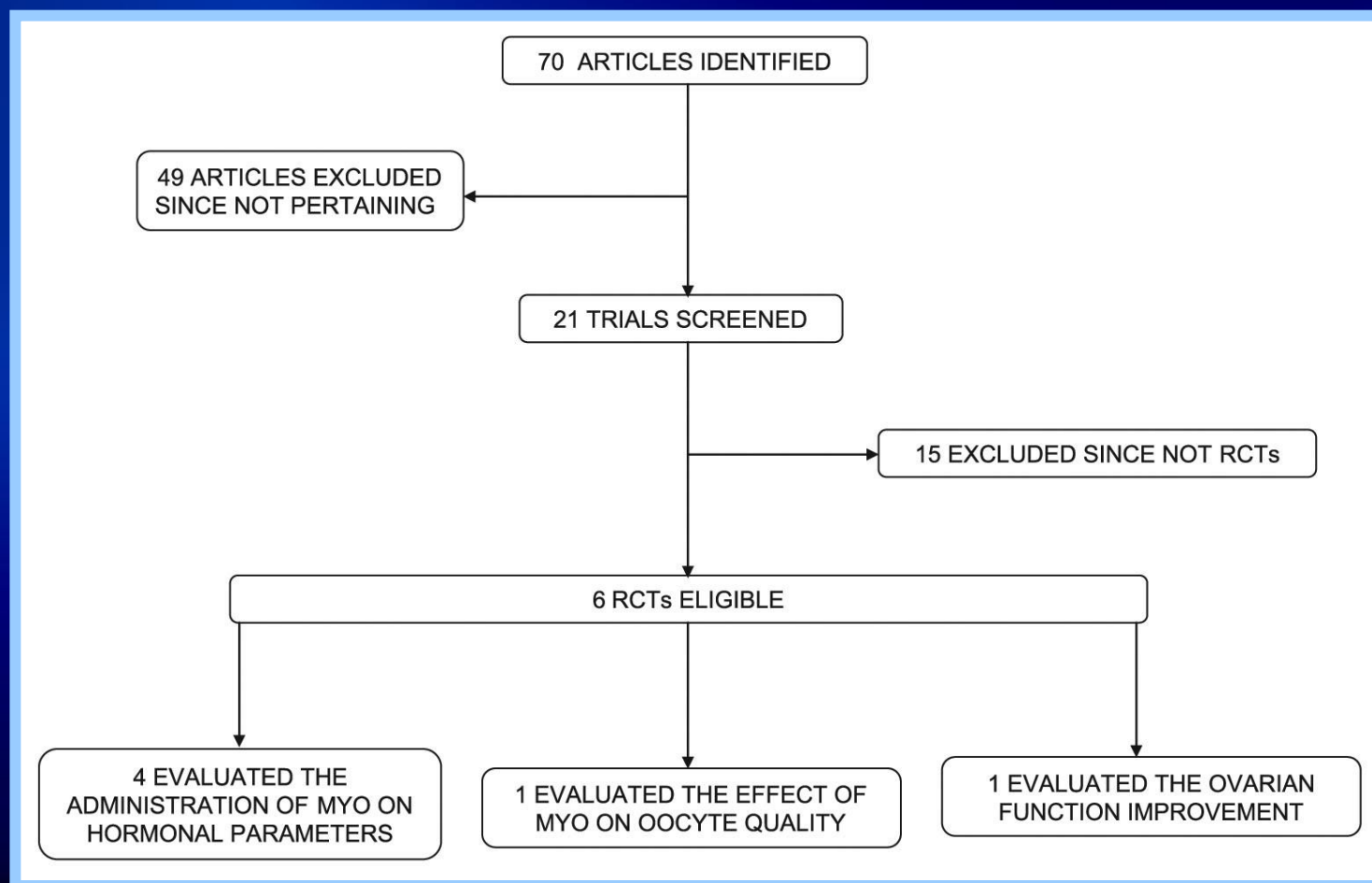
**Acanthosis nigricans:  
IR Semptomu**

# PCOS, İR ve İnositol

- İnsülin duyarlılığı bozulmuş ve PCOS'lu bireylerde, DCI ve inositol fosfoglikanlarda azalma gözlenmiştir
- Hiperglisemi ve diyabet, inositol salgılanmasında bozulma ile ilişkili bulunmuştur.
- İR, epimeraz aktivitesini farklı dokularda, farklı şekilde değiştirmektedir.

# Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials

V. Unfer<sup>1</sup>, G. Carlomagno<sup>1</sup>, G. Dante<sup>2</sup> & F. Facchinetti<sup>2</sup>



# Sonuç

- **PKOS'lularda MYO desteği, klinik ve biyokimyasal hiperandrojenik ortamla etkileşime girerek menstrual siklusları ve ovulasyonu restore eder.**
- **Çalışmaların kanıtları MYO + DCI'nın ovulasyonun sağlanması ve serum testosteronun düşürülmesinde MYO'nun tek başına verilmesine göre daha hızlı çalıştığını göstermektedir.**
- **İnositol desteği en az Metformin kadar etkili görülmektedir ve daha iyi tolere edilmektedir.**

# Does ovary need D-chiro-inositol?

*Rosalbino & Raffone, J Ovarian Res, 2012*

- **Prospektif randomize çalışma**
- **PCOS (Rotterdam)**
- **<40 yaş, n:54**
- **BMI<30 kg/m<sup>2</sup>**
- **HOMA <3.2**
- **5 grup, plasebo vs D-Chiroinositol (300, 600, 1200, 2400 mg/gün)**
- **8 hafta sonra IVF**
- **Long protokol**
- **Başlangıç dozu 150 IU/gün**

# D-Chiro-İnositol ve Oosit Kalitesi

- RCT
- 54 euglisemik PKOS-ICSI hastası
- rFSH öncesi 8 hafta süreyle tedavi aldı
- 5 farklı DCI dozu ve plasebo karşılaştırıldı.

	PLACEBO	A (DCI 300 mg)	B (DCI 600mg)	C (DCI 1200mg)	D (DCI 2400mg)
No. Oocytes	8.99 ± 2.52	9.20 ± 2.46	9.13 ± 2.99	7.83 ± 2.78	7.23 ± 2.77
IU rFSH administered	2239.7 ± 181.55	2379.1 ± 353.80	2305.9 ± 150.19	2368.5 ± 235.77*	2983.0 ± 219.80**
17β-E2 (pg/ml) levels at hCG administration	1429.69 ± 1118.43	1443.43 ± 1087.43	1350.06 ± 513.04	1530.85 ± 433.17	1490.24 ± 253.21 *
Stimulation Days	11.4 ± 1.2	12.1 ± 0.99	12.5 ± 1.21 *	12.9 ± 1.10 **	13.8 ± 0.87**
N of cancelled cycles	1	1	0	0	2

\*, P < 0.05 vs placebo, \*\*, P < 0.01 vs placebo

Artan dozlarda DCI verilmesi oosit kalitesini, ovaryan cevabı azaltıyor.

# PCOS'da Myoinositol / DCI ile Metabolik ve Hormonal Profil

- Glukoz toleransında düzelme
- İnsülin rezistansı
- Hiperandrojenizm
- Hirsutizm ve akne
- Ovulasyon sıklığı artıyor



# **Obez PKOS'lu kadınlarda MYO ve DCI'nın Kombinasyonu**

- **Ovaryan fonksiyonun iyileştirilmesi  
(MYO)**
- **Periferik hiperinsülineminin azaltılması  
(DCI)**

**MYO/DCI'nın fizyolojik oran olan 40/1 oranında verilmesi önerilmektedir.**

# Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome

M. BIZZARRI<sup>1</sup>, G. CARLOMAGNO<sup>2</sup>

- **Myo-inositol (MI)** başlıca ovaryan fonksiyon üzerinde, **D-chiro-inositol (DCI)** depo dokularda pozitif etkilidir.
- İnsülin mimetik etki yapar.
- MYO ve DCI'nin fizyolojik oranlarda PKOS hastalarının tedavilerine eklenmesi, basit ,güvenilir ve etkili bir destektir.

## REPRODUCTION

Restores normal ovulatory activity (Unfer et al, 2012)

↑ Oocyte and egg quality  
(Ciotta et al, 2011 – Unfer et al, 2011)

↑ Fertilization rate

↑ sperm motility and mitochondrial membrane potential in vitro

(Condorelli et al, 2012 et 2011)

## METABOLISM

↑ Insulin Sensitivity  
(↓HOMA-IR, ↓Glycemia, ↓insulinemia )

↓ Total and LDL-cholesterol

↑ HDL-cholesterol

↓ Serum Triglycerides

(Unfer et al, 2012 – Santamaria et al, 2012 – Croze et al, 2012 - Maeba et al, 2008 – Ortmeyer et al, 1996)

# MYO vs MYO+DCI

The Combined therapy with myo-inositol and D-Chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone

BMI: 27 kg/m<sup>2</sup>

Nordio & Proietti, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012

MI group n = 24

MI+DCI group n = 26

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay
Total testosterone (ng/dl)	97.2 ± 19.2	60.3 ± 12.7*	40.1 ± 9.5**	95.4 ± 10.7	50.4 ± 10.2*	32.7 ± 10.0**
Free testosterone (ng/dl)	0.87 ± 0.11	0.65 ± 0.09*	0.24 ± 0.03**	0.85 ± 0.14	0.44 ± 0.08*	0.23 ± 0.02**
DHEAS (µg/dl)	369 ± 52	320 ± 31	196 ± 23**	365 ± 52	278 ± 32*	179 ± 27**
SHBG (nmol/l)	149 ± 20	160 ± 24*	202 ± 27*	145 ± 16	180 ± 17*	208 ± 20*
Androstenedione (ng/dl)	271 ± 14	250 ± 13*	198 ± 19**	263 ± 15	255 ± 14*	194 ± 15**

**İR, PKOS'lu kadınlarda sıklıkla görülen bir durumdur (non-obezlerde %30-40, obezlerde %80 bozulmuş glikoz toleransı, hiperinsülinemi)**

- **D-Chiro-inositol ilk olarak 1999'da obez PCOS kadınlarda kullanılmış: %50 ovulasyon, androjenlerde düşüş**

*Larner J, 1999*

- **2002'de zayıf PCOS'lularda benzer etkiler bulunmuş.**

*Iuorno MJ, 2002*

- **D-Chiro-inositol desteği ile glukoz toleransı ve insulin duyarlılığında düzelme izlenmiştir.**

*Cheang KI, et al., 2008*

- **PCOS'da metformin ile D-Chiro-inositol** 

*Baillargeon JP, et al., 2004*

# Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients

Genazzani et al., 2012

- PCOS
- BMI > 25 kg/ m<sup>2</sup>
- 8 hafta tedavi
- MYO 2 g/gün, folik asit 200 µg/gün
- N=42
- Grup A n=15 (insülin <12 µU/ml)
- Grup B n=27 (insülin >12 µU/ml)

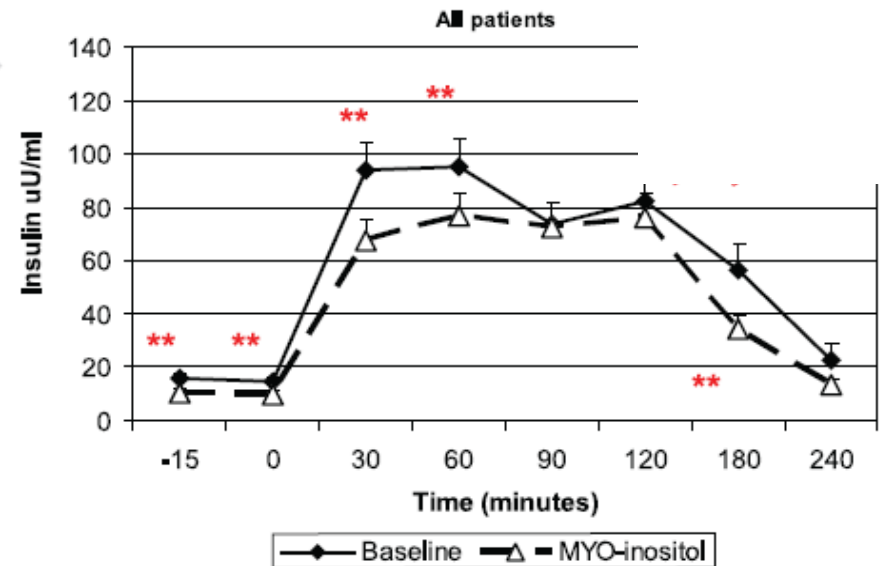


Figure 1. Insulin response of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients ( $n = 42$ ) to oral glucose load (OGTT) in baseline conditions ( $\square$ ) and after 8 weeks of myo-inositol (MYO) administration ( $\blacktriangle$ ). Mean  $\pm$  SEM.  $**p < 0.01$ .

# Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients

Genazzani et al., 2012

- IR
- BMI
- İnsülin
- LH
- LH/FSH oranı

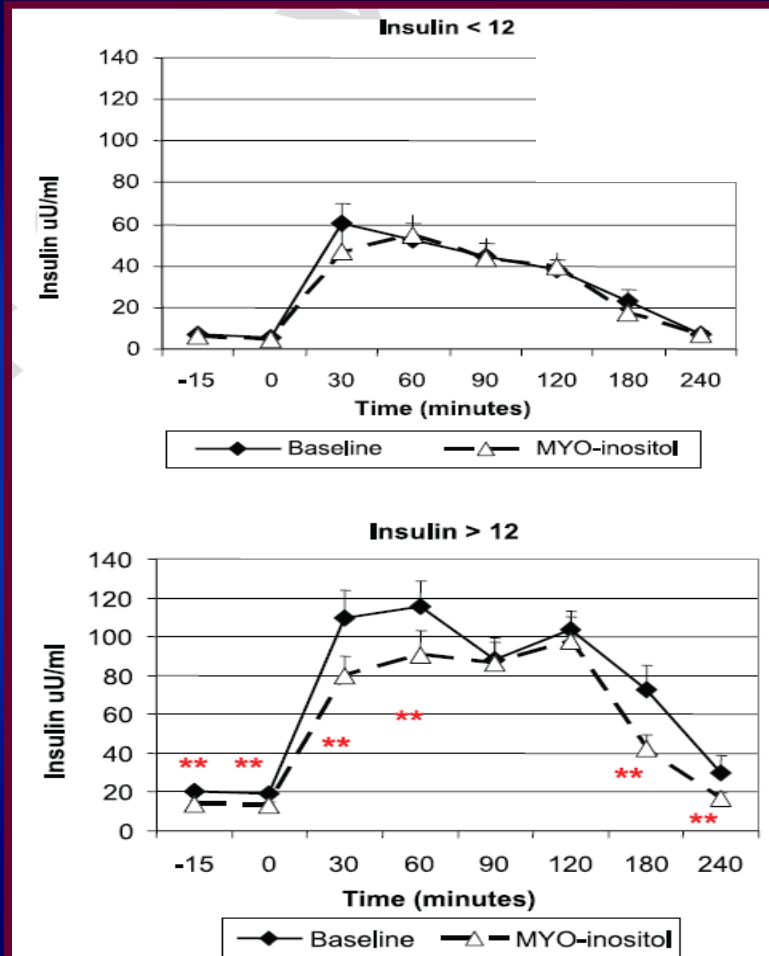
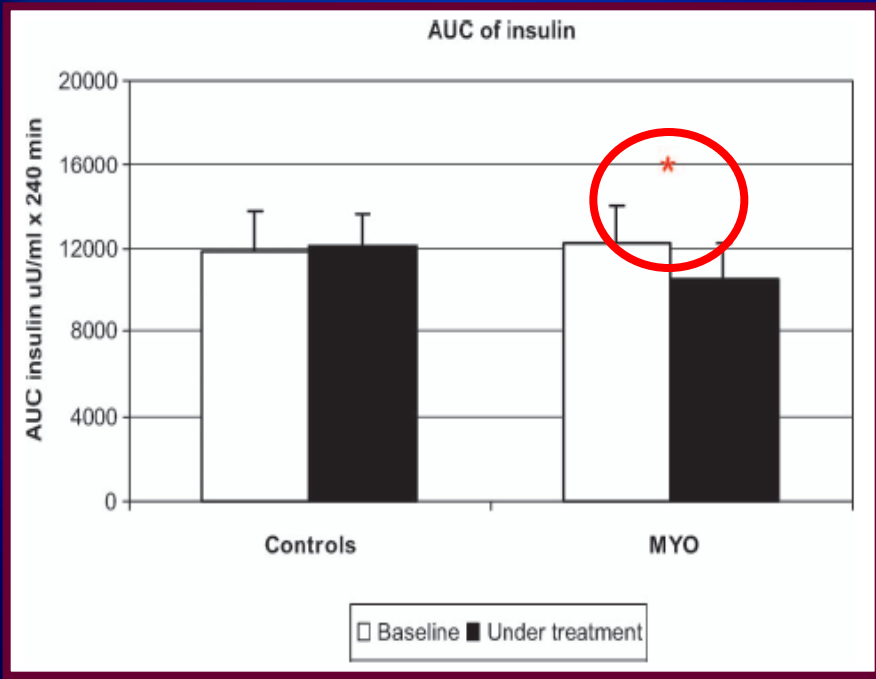


Figure 2. Insulin response of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with fasting insulin levels below 12  $\mu$ U/ml (Group A,  $n = 12$ ) (upper panel) and above 12  $\mu$ U/ml (Group B,  $n = 30$ ) (lower panel) to oral glucose load (OGTT). Mean  $\pm$  SEM. \*\* $p < 0.01$ .

# Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome

Genazzani et al., 2008



- Randomize kontrollü çalışma
- n=20, BMI=29 kg/m<sup>2</sup>
- 12 hafta takip süresi
- A(n=10): MYO 2 g, Folik asit 200 µg/gün
- B(n=10):Folik asit 200 µg/gün

LH, PRL, test.  
LH/FSH } Anlamli azalma

Oligoamenore, tedavi grubundaki tüm hastalarda düzelmiş.

# Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

Variable	Myo-inositol N = 23	Placebo N = 19
Age	28.8 ± 1.5	27.1 ± 1.4
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.02	0.87 ± 0.02
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 0.3	22.5 ± 0.3
Menstrual period/yr	3 ± 1	3 ± 1
Free testosterone (ng/dl)	0.85 ± 0.11	0.89 ± 0.12
Androstenedione (ng/dl)	267 ± 19	271 ± 21
DHEAS (µg/dl)	366 ± 47	384 ± 63
Total testosterone (ng/dl)	99.5 ± 6.9	116.8 ± 14.7
17 beta estradiol (pg/ml)	45 ± 2.5	70 ± 6.7
Sex hormone binding globulin (nmol/L)	144.4 ± 18.6	147 ± 14.5
Total cholesterol (mg/l)	210 ± 10.4	195 ± 7.35
Triglycerides (mg/dl)	195 ± 20.2	166 ± 20.6
ISIcomp (mg-2/dl-2)	2.80 ± 0.35	3.23 ± 0.48
Glucose AUC (mg/dl/min)	12.409 ± 686	12.970 ± 802
Insulin AUC (µU/ml/min)	8.549 ± 1.149	8.903 ± 1.276
Fasting insulin (µU/ml)	32.5 ± 4.1	30.8 ± 7.3
Fasting glucose (mg/dl)	87.6 ± 3.5	84.9 ± 5.8
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 2.3	128 ± 1.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 ± 1.0	86 ± 7.0

- **Çift-kör randomize kontrollü çalışma**
- **MYO vs folik asit**
- **12-16 hafta takip (n=42)**
- **MYO 4 g/gün, folik asit 400 µg/gün (n=23)**
- **Folik asit 200 µg/gün (n=19)**

# Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 2	127 ± 2	128 ± 1	130 ± 1	0.002
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 ± 1	82 ± 3	86 ± 7	90 ± 1	0.001
Triglycerides (mg/dl)	195 ± 20	95 ± 17	166 ± 21	148 ± 19	0.001
Total cholesterol (mg/dl)	210 ± 10	171 ± 11	195 ± 7	204 ± 9	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8 ± 0.3	22.9 ± 0.3	22.5 ± 0.3	22.4 ± 0.1	NS
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.89 ± 0.01	NS

**Sistolik ve diastolik kan basıncı, trigliserid ve kolesterolde anlamlı düşüş**

# Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Fasting insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )	32 $\pm$ 4	26 $\pm$ 8	30.8 $\pm$ 7	38 $\pm$ 7	0.20
Fasting glucose (mg/dl)	87.6 $\pm$ 4	81.6 $\pm$ 4	84.9 $\pm$ 6	88 $\pm$ 4	0.12
Glucose AUC (mg/dl/min)	12.409 $\pm$ 686	10.452 $\pm$ 414	12.970 $\pm$ 802	12.992 $\pm$ 793	0.04**
Insulin AUC ( $\mu\text{g/ml/min}$ )	8.54 $\pm$ 1.149	5.535 $\pm$ 1.792	8.903 $\pm$ 1.276	9.1 $\pm$ 1.162	0.03**
ISIcomp (mg <sup>-2</sup> /dl <sup>-2</sup> )	2.80 $\pm$ 0.35	5.05 $\pm$ 0.59	3.23 $\pm$ 0.48	2.81 $\pm$ 0.54	<0.002**

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Total testosterone (ng/dl)	99.5 $\pm$ 7	34.8 $\pm$ 4.3	116.8 $\pm$ 15	109 $\pm$ 7.5	0.003**
Free testosterone (ng/dl)	0.85 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.03	0.89 $\pm$ 0.12	0.85 $\pm$ 0.13	0.01**
DHEAS ( $\mu\text{g/dl}$ )	366 $\pm$ 47	188 $\pm$ 24	384 $\pm$ 63	320 $\pm$ 35	0.06
SHBG (nmol/l)	144.4 $\pm$ 19	198 $\pm$ 24	147 $\pm$ 4	163 $\pm$ 26	0.40
Androstenedione (ng/dl)	267 $\pm$ 19	196 $\pm$ 26	271 $\pm$ 21	306 $\pm$ 41	0.09
Progesterone peak value (ng/ml)*	-	15.1 $\pm$ 2.2	-	6.6 $\pm$ 1.3	0.003

\*\*p<0.05

**MYO ile insülin duyarlılığı**  
**Glukoz toleransında düzelme**  
**Total ve serbest test ↓**

# Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS

Gerli et al., 2007

	Placebo		Inofolic®	
	Mean	CI	Mean	CI
Age (yr)	29.7	28.5-30.9	29.0	27.1-30.9
Menses per year	4.1	3.2-4.9	4.7	3.6-5.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	34.8	32.4-37.1	34.0	31.5-36.5
WHR	0.90	0.87-0.92	0.89	0.87-0.91
LH (IU/liter)	10.1	8.4-11.7	8.3	6.9-9.7
T (nmol/liter)	4.0	3.8-4.2	2.8	2.4-3.2
SHBG (nmol/liter)	27.8	23.1-32.5	29.3	24.8-33.8
Free androgen index	13.6	11.3-15.9	10.6	9.3-11.8
Fasting insulin (µU/ml)	18.4	15.0-21.8	16.3	13.2-19.3
Insulin AUC (GTT)	229	180-278	191	160-222
Fasting glucose (nmol/liter)	4.86	4.78-4.93	4.99	4.77-5.21
Leptin (ng/ml)	39.3	32.9-45.6	40.1	33.0-47.2
Inhibin-B (pg/ml)	80	65-95	99	89-109

No. of patients: placebo-treated, 47 (infertile, 19; hirsutism, 22); myo-inositol-treated, 45 (infertile, 23; hirsutism, 13). P values are NS. CI, Confidence intervals (95%).

**Gruplar benzer ort. yaş: 29,  
ort. BMI: 34 kg/ m<sup>2</sup>**

- Çift-kör randomize kontrollü çalışma
- PCOS (oligoamenore)
- MYO vs folik asit , n=92
- 16 hafta takip
- MYO 4 g/gün,  
folik asit 400 µg/gün (n=45)
- Folik asit 400 µg/gün (n=47)

**Sonuçta, MYO :**

- Over fonksiyonları, ovulasyon
- Lipid profili üzerinde olumlu etkili

# **Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial.**

*Gerli et al., 2003*

- **Çift kör randomize kontrollü çalışma**
- **PCOS (oligomenore) (n=283)**
- **<35 yaş**
- **Inositol 2000 mg/gün (n=136)**
- **Plasebo(n=147)**
- **Takip süresi 16 hafta**

## **Sonuçlar:**

- **Ovulasyon %23 vs %13 (p<0.05)**
- **Kilo kaybı anlamlı inositol grubunda**
- **HDL-c artışı inositol grubunda anlamlı**
- **Glisemik indekslerde 14 hafta sonunda anlamlı fark yok**

The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill *versus* a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome *Minozzi et al., 2011*

- **Prospektif çalışma**
- **PCOS (Rotterdam )**
- **<35 yaş**
- **OKS *vs* OKS+MYO**
- **n=155**
- **OKS: EE 30 µg + gestoden 75 µg/gün**
- **MYO 4 g/gün, folik asit 400 µg/gün**
- **Süre: 12 ay**

# The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill *versus* a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome

*Minozzi et al., 2011*

Parameter	Group OC (n = 75)		Group OCMYO (n = 80)	
	Baseline	After 12 months	Baseline	After 12 months
<b>Anthropometric parameters</b>				
Age, years	29.4 ± 4.1		28.8 ± 3.8	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.2 ± 2.6	26.5 ± 2.5	26.7 ± 2.7	26.7 ± 2.4
<b>Symptoms/hormonal parameters</b>				
Hirsutism score (modified Ferriman–Gallwey score)	10.2 ± 3.4	8.1 ± 2.3*	9.7 ± 3.6	6.7 ± 1.9* <sup>†</sup>
Testosterone level, nmol/l	2.34 ± 0.26	1.65 ± 0.19*	2.29 ± 0.33	1.29 ± 0.25* <sup>†</sup>
A level, nmol/l	14.20 ± 1.98	10.78 ± 1.74*	13.95 ± 1.02	8.74 ± 1.33* <sup>†</sup>
Free androgen index	13.37 ± 2.30	2.24 ± 1.98*	12.65 ± 2.81	2.15 ± 1.76*
DHEAS level, ng/ml	3167 ± 543	2756 ± 478*	3210 ± 487	2538 ± 506* <sup>†</sup>
SHBG level, nmol/l	17.5 ± 2.3	87.4 ± 14.6*	18.1 ± 1.9	91.5 ± 13.8*
LH level, IU/l	6.8 ± 1.2	3.7 ± 0.7*	7.1 ± 0.9	3.5 ± 1.1*
<b>Insulin resistance</b>				
Fasting Insulin, mU/l	12.3 ± 3.1	12.1 ± 3.5	12.9 ± 3.3	8.7 ± 2.7* <sup>†</sup>
Fasting Glucose, mmol/l	4.9 ± 0.9	4.7 ± 0.8	5.0 ± 0.7	4.5 ± 1.0*
Insulin resistance (HOMA-IR)	2.7 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.9 ± 0.9	1.8 ± 1.0* <sup>†</sup>
<b>Lipid profile</b>				
Total cholesterol level, mmol/l	4.88 ± 0.56	5.15 ± 1.23	4.67 ± 0.23 <sup>†</sup>	4.84 ± 0.89
HDL cholesterol level, mmol/l	1.21 ± 0.15	1.19 ± 0.22	1.28 ± 0.43	1.45 ± 0.71 <sup>†</sup>
LDL cholesterol level, mmol/l	2.92 ± 0.44	3.05 ± 0.67	2.57 ± 0.72 <sup>†</sup>	2.28 ± 0.81* <sup>†</sup>
Triglycerides level, mmol/l	1.55 ± 0.56	1.75 ± 0.74	1.81 ± 0.67 <sup>†</sup>	1.95 ± 0.78
ApoB level, mg/dl	85 ± 21	91 ± 23	81 ± 27	89 ± 32
Lp(a) level, mg/dl	29 ± 12	32 ± 18	26 ± 21	30 ± 23

**OKS+MYO** alan grupta **androgenlerde anlamlı azalma** mevcut, ancak her iki grupta da androgenler düşmüş. **OKS+MYO** alan grupta **İR ve lipid profilinde anlamlı iyileşme** var. **Kombine tedavi daha etkili.**

# PCOS'da Myoinositol ile Metabolik ve Hormonal Profil

- LH seviyeleri
- LH/FSH oranı
- Testosteron



# PCOS'da Myoinositol ile Metabolik ve Hormonal Profil

- Glukoz toleransında düzelme
- İnsülin rezistansı
- Hiperandrojenizm
- Hirsutizm ve akne
- Ovulasyon sıklığı artıyor



# PCOS'da Metabolik ve Hormonal Problemlerde Myoinositol

- 2-4 g/gün ile yan etki bildirilmemiş.
- 4 g/gün ile semptomlarda düzelme görülmüş

**The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen**

- **Prospektif çalışma**
- **İnsülin ve CC resistant PCOS (n=30)**
- **Gonadotropin OI (Low dose step-down)**
- **İnositol (1500 mg/gün)**

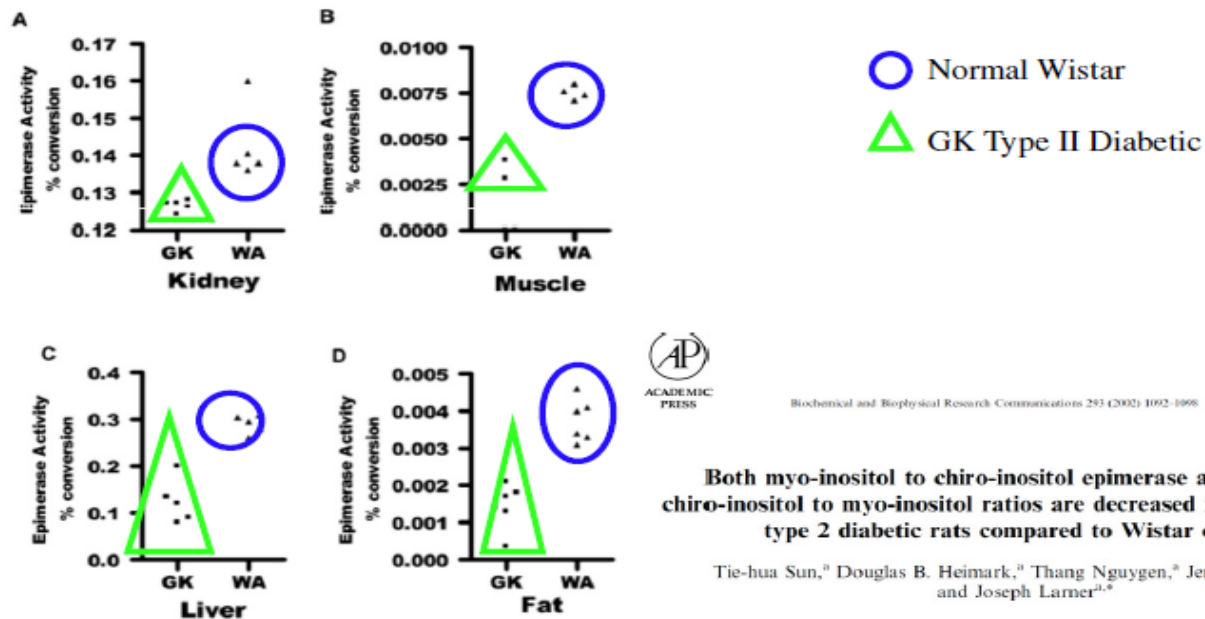
# Euglycemic patients



Normal epimerase activity  
Normal DCI/MI ratio

## Insulin resistance and epimerase

Chiu et al., Hum Reprod, 2002



Biochemical and Biophysical Research Communications 293 (2002) 1092–1098

BBRC

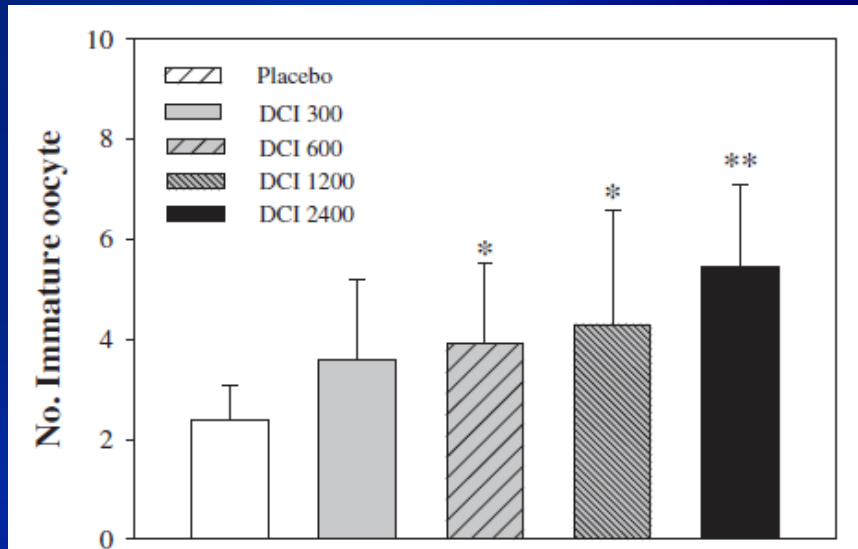
www.academicpress.com

Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls

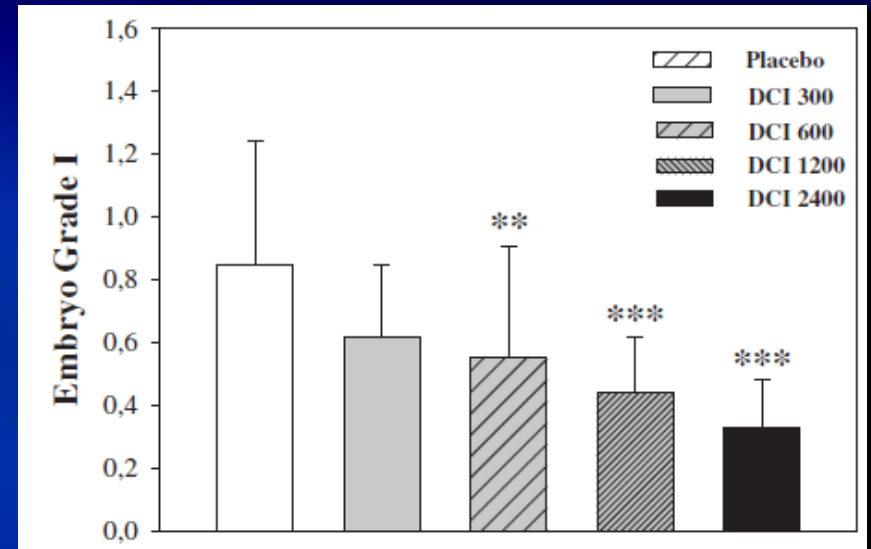
Tie-hua Sun,<sup>a</sup> Douglas B. Hejmark,<sup>a</sup> Thang Nguyen,<sup>a</sup> Jerry L. Nadler,<sup>b</sup> and Joseph Lerner<sup>a,\*</sup>

# Does ovary need D-chiro-inositol?

Rosalbino & Raffone, *J Ovarian Res*, 2012



**Figure 1** Effects of DCI (300, 600, 2400 mg) on number of immature oocytes. Data are expressed as mean ± SD. Number of immature oocytes increases after DCI administration. \*,  $P < 0.05$  vs. placebo; \*\*,  $P < 0.001$  vs. placebo ( $n = 10-11$  per group).



**Figure 3** Effects of DCI (300, 600, 2400 mg) on number of embryo grade I. Data are expressed as mean ± SD. Number of embryo grade I decreases after DCI administration. \*\*,  $P < 0.01$  vs. placebo, \*\*\*,  $P < 0.001$  vs. placebo ( $n = 10-11$  per group).

**DCI dozu arttıkça kullanılan rFSH ve immatür oosit artıyor.  $P < 0.05$**   
**Plasebo grubunda MII oosit ve grade1 embryo sayısı fazla.  $P < 0.05$**

## Myoinositol

- Ovaryan dokuda önemli
- Yüksek Myoinositol seviyeleri iyi kalitede ve matür oositler ile korele.
- Egzojen FSH'a verilen cevabı artırır.

## D-Chiro İnositol

- Glikojen sentezini indükler.
- Yüksek D-Chiro inositol seviyeleri sadece glikojen depolayan organlarda
- Egzojen FSH'a verilen cevabı değiştirmez.

- **İR- İnositol Yetmezliği**
- İntrasellüler inositol yetmezliği, hücrenin insüline yanıtızsız kalmasına neden olur.
- Metabolizma bu durumu, artmış insülin direnci olarak yorumlar ve salgıladığı insülin miktarını artırır → hiperinsülinemi olur.

# **Ol - Myoinositol**

- **Ovaryan dokuda önemli**
- **Yüksek myoinositol seviyeleri iyi kalitede ve matür oositler ile korele**
- **Bu durum ekzojen FSH'ya verilen cevabı artırır.**

# The D-*chiro*-inositol paradox in the ovary

*Carlomango et al., Fertil Steril , 2011*

although DCI is useful in the treatment of PCOS patients to reduce IR, it has no effect at ovarian level.

**PCOS tedavisinde  
IR azaltmak için D-  
Chiro-inositol  
yararlı olsada  
overde etkisi  
yoktur.**