

Polikistik Over Sendromu Tedavisinde İnositol Desteği

Inositol Supplementation in Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome

Kübra Işgın¹, Aylin Ayaz¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

İnositol, karbonhidrat familyasına ait bir vitaminoiddir. Biyolojik yönden aktif olan formu Myo-inositol (MI), daha az aktif olan bir diğer stereoizomeri ise MI'nın epimerizasyonu sonucu oluşan D-Chiro inositol (DCI)'dir. MI, tiroid stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve insülin gibi hormonları düzenleyen ikincil mesajcı inositol trifosfatın öncüsüdür. Polikistik over sendromu (PKOS) ise doğurganlık çağındaki bireylerde sıklıkla rastlanmakta olup insülin direnci, hiperandrojenemi ve ovulasyondaki değişikliklerle ilişkilidir. İnositolün insülin direnci üzerine olumlu etkilerinden dolayı PKOS tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Sadece MI uygulanan PKOS'lu bireylerde oosit kalitesinde düzelmeye gözlenirken, MI ve DCI uygulanan bireylerde ise insülin duyarlılığının geliştiği saptanmıştır. DCI, glukoz alımı ve glikojen sentezini düzenleyen ikincil mesajcıları sağlarken, MI, FSH ve glukoz alımı için ikincil mesajcıları üretir. PKOS tedavisinde inositolün iki izomerinin en uygun dozu, MI/DCI oranı 40:1 olarak belirlenmiştir. Bu derleme makalede PKOS tedavisinde inositol desteğinin olumlu etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: İnositol, polikistik over sendromu, myo-inositol, D-chiro inositol

ABSTRACT

Inositol is a vitaminoid belongs to carbohydrate family. Biologically active form of inositol is Myo-inositol (MI) and less active form is another stereoisomer D-chiro inositol (DCI) synthesized by epimerisation of MI. MI is precursor of inositol triphosphate which is second messenger regulating the hormones like follicle stimulating hormone (FSH), thyroid stimulating hormone (TSH) and insulin. Polycystic over syndrome (PCOS) is frequently seen in women in fertility age and associated with insulin resistance, hyperandrogenism and changes in ovulation. It's thought that inositol can be effective in the treatment of PCOS due to its positive effects on insulin resistance. It has been determined that insulin sensitivity was improved in the people with PCOS after administration of MI and/or DCI, while oocyte quality was increased in people only MI administration. MI produces second messengers for FSH and glucose uptake, while DCI provides second messengers for glucose uptake and glycogene synthesis. It has been assessed that MI/DCI ratio should be 40:1 for the optimum dosage in PCOS treatment. In this review article, it was aimed to be investigated positive effects of inositol supplementation in PCOS treatment.

Keywords: Inositol, polycystic ovary syndrome, myo-inositol, D-chiro inositol

GİRİŞ

İnositol, kas şekeri (heksahidroksisikloheksan) olarak 1850 yılında Scherer tarafından keşfedilmiştir. 1855-1856 yıllarında ise fitatların temel bileşeni olduğu saptanmıştır. İnositol olarak tanımlanması ise 1887 yılında mümkün olabilmektedir. İnositolün insülin direnci üzerine olumlu etkilerinden dolayı PKOS tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (1). Bu yazıda PKOS tedavisinde inositol desteğine ilişkin veriler özetlenmiştir.

Bir polialkol olan inositol, B grubu vitaminler içerisinde yer alır. İnsan vücudunda glukozdan

sentezlenmektedir (2,3). İnositol, kas şekeri olarak bilinen heksahidroksisikloheksan yapıda olup, 9 adet stereoizomeri mevcuttur. Bunlar arasında biyolojik yönden aktif olan formu Myo-inositoldür (MI) (4,5).

Son dönemde MI molekülünün bir prebiyotik olduğu düşünülmektedir. Metabolik olarak MI'den daha az aktif olan D-chiro inositol (DCI) ise MI epimerizasyonu ile elde edilmektedir. MI ve DCI yapısal yönden benzerdir, sadece bir hidroksil grubu yönünden farklılık göstermektedirler (Şekil 1) (1).

İletişim/Correspondence:

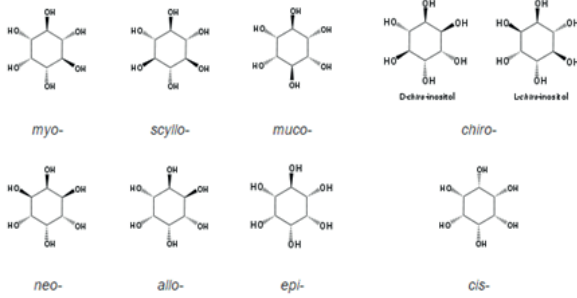
Araş. Gör. Kübra Işgın

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye

E-posta: ra.ışgın@hacettepe.edu.tr

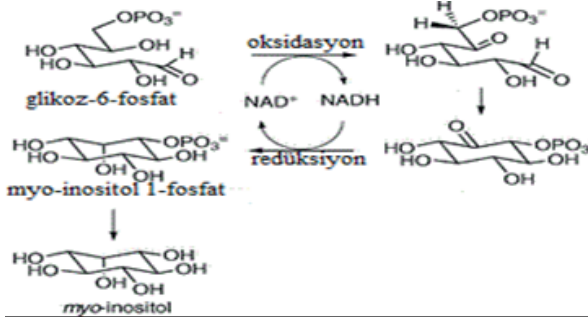
Geliş tarihi/Received: 02.03.2015

Kabul tarihi/Accepted: 22.04.2015



Şekil 1. İnositol izomerleri (1)

MI, tiroid stimüle edici hormon (TSH), folikül stimüle edici hormon (FSH) ve insülin gibi hormonları düzenleyen ikincil mesajcı inositol trifosfatın prekürsörüdür. DCI, insülin bağımlı epimeraz tarafından MI'nın DCI'ya dönüştürülmesiyle sentezlenir. Her dokunun kendine ait bir dönüşüm oranı vardır (6,7). MI, glukoz-fosfattan 2 adımda sentezlenir. Glukoz-6-fosfat öncelikle inositol-3 fosfat sentaz enzimi ile Myo-inositol-1-fosfata, daha sonra ise inositol monofosfataz enzimi tarafından serbest MI'ya dönüştürülür (Şekil 2) (8).



Şekil 2. Myo-inositol sentezi (8)

MI, insan vücudunda beyin, iskelet ve kalp kasları, seminal veziküller, epididimis, prostat, serebrospinal sıvı gibi dokularda fazla miktarda bulunmaktadır. Serum MI düzeyi 30 μ M iken, serebrospinal sıvıda serumdaki düzeyinin 4 katı, seminal sıvıda ise 3 katı miktarda bulunmaktadır (5,9).

İnositolün İşlevleri

Kas şekeri olarak bilinen inositol, kaslardaki karbonhidrat rezervidir. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında görevli bir molekül olup, gen

ekspresyonu üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (10). İnositol, özellikle DCI, insülin sinyal transdüksiyonunda görev almaktadır. Bu nedenle insülin direnci ve diyabet gibi hiperinsülinemi durumlarında olumlu etkisi bulunmaktadır (11). MI, FSH, TSH ve insülin gibi hormonların aktivitelerini düzenleyen ikincil mesajcı olarak görev yapan inositol trifosfatın yapısına katılır (12). Ayrıca MI intraselüler Ca düzeyi kontrolünde görev alır (13). Bu görevi sayesinde MI desteği yapıldığında intraselüler Ca salınımının artışıyla mayotik germinal hücre gelişiminde artış sağlanır (14).

İnositol, fosfolipitlerin yapısına katılır. MI, fosfotidil inositol prekürsörüdür (15). Fosfotidil inositol ise akciğer sürfaktanı olarak bilinir ve biyolojik membranların önemli bir bileşenidir. Fosfotidil inositol, Na-K-ATPaz enzimi için aktivatör, asetilkolin esteraz enzimini membrana bağlayan, tirozin hidroksilaz enzimini uyaran etken maddedir. Enzimlerle ilgili rolleri ise madde taşınması, sinir iletimi ve nörotransmitter sentezidir (16). İnositol aynı zamanda kolinle birlikte lipotropik ajan olarak bilinmektedir. Yağ metabolizmasında da önemli işlevleri vardır (17).

İnositolün Kaynakları

İnositol, hem bitkisel hem de hayvansal dokularda bulunmaktadır. Bitkilerde bulunan formu fitik asittir. Bu molekül tuz formunda iken fitat, serbest asit formunda iken fitik asit, Ca/Mg gibi minerallerle tuz oluşturduğunda fitin adını almaktadır (18). Fitat olarak bilinen formu inositol heksakisfosfat (IP6) olup, IP3, IP4 ve IP5 molekülleri de fitat adını almaktadır (19). Besinsel kaynakları, yumurta sarısı, et, süt, buğday embriyosu, turunçgiller, kuru maya ve bazı enerji içecekleridir (17).

İnositolün kafein, lityum ve sülfamidli ilaçlar ile negatif etkileşimde, C vitamini ve B grubu vitaminleri ile olumlu etkileşimde bulunduğu saptanmıştır (8).

İnositolün Sağlık Üzerine Etkileri

Yetişkin insanlar farklı biyolojik formlarda günde yaklaşık 1 gram inositol almaktadır

(10). İnsan vücudunda, böbrekte günde birkaç gram sentezlendiği rapor edilmiştir (8). Serbest inositol, Na ve enerji gerektiren aktif taşıma ile barsak duvarını geçer, ancak bu işlem glukoz tarafından inhibe edilebilir (10). İnositol, organizmada glukozdan da sentezlenebilir ve aynı zamanda inositolün yaklaşık %7'si glukozla çevrilir. İnositolün diyetle alım önerisi (RDA) bulunmamaktadır. Ayrıca tolere edilebilir üst limit hesaplanmamıştır. Normal vücut ağırlığında yetişkin bir bireyde, idrarla inositol atımı günde 37 mg'dır. Fazla glukoz ve inositol alımı atımı artırır. Diyabetik kişilerde idrarla atım miktarı 280-850 mg'a kadar çıkmaktadır (16).

Yapılan çalışmalarda, inositol alımının bulimia, anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif hastalıklar, bipolar bozukluklar, agorafobi, insülin direnci, hiperinsülinemi, polikistik over sendromu ile metabolik sendrom tedavisinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (20-24).

Normal şartlarda yetersizlik durumuna rastlanmamakla birlikte, laboratuvar hayvanlarında yetersizliğin oluşturulması ile konstipasyon, egzama, saç kaybı ve görme sorunlarının ortaya çıktığı kaydedilmiştir. Diyetle alımın 18 katına çıktığında bile ciddi bir sağlık sorunuyla karşılaşmadığı, ancak insan çalışmalarında bulantı, diyare gibi gastrointestinal semptomların 12 g/günden fazla alındığında gözlemlendiği, 30 g/gün üzerindeki alımlarda ise daha ciddi yan etkilerin ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (25). Ciddi toksisiteye rastlanmamasına karşın, kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde serum düzeyinde artışa neden olmasından dolayı inositol alım düzeyi konusunda dikkatli olunması önerilmektedir (16).

Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en yaygın rastlanan endokrin sorunlardan biridir (26). Overlerde büyüme, menstrual düzensizlikler, infertilite, androjen salgılayan stroma, çoklu küçük kistler, hipervasküler yapı, deride sertleşme, akne, aşırı saç uzaması, hirsutizm, insülin direnci ve obezite ile karakterizedir (27,28).

PKOS semptomları doğurganlık çağındaki kadınların %6-15'inde gözlenmektedir.

Semptomlardan özellikle insülin direnci PKOS'lu hastalarda oldukça sık gözlenmektedir (24). Abdominal obezitesi olan PKOS'lu bireylerde insülin direnci %80 oranında gözlenirken, normal vücut ağırlığındaki PKOS'lu bireylerde bu oran %30-40 düzeyindedir (20,29).

PKOS-İnositol İlişkisi

İnsülin direnci, dolaşımda artmış androjen düzeyi ve ovulasyon işlemindeki değişikliklerle ilişkilidir. PKOS tedavisinde inositolün insülin direnci üzerinde olumlu etkileri belirlenmiştir (30).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, direkt ve dolaylı olarak androjen düzeyinde artışa neden olmaktadır. İnsülin, direkt etkisini over teka hücrelerini etkileyerek, androjen üretimini artırarak, dolaylı olarak ise seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) salınımını inhibe edip dolaşımdaki serbest androjen miktarını artırarak gösterir (31).

PKOS'un patogenezi insülin direnci ve hiperinsülinemi gelişimi ile bağlantılı olduğundan, tedavisinde metformin, rosiglitazone, pioglitazone ve D-chiro-inositol (DCI) gibi insülin duyarlılığını arttıran ajanlar kullanılmaktadır (1). En sık kullanılan tedavi şekillerinden metformin, toplam ve serbest testosteron düzeyini azaltarak bazı androjenik sinyallere antagonist etkide bulunabilir (32). Ancak insülin duyarlılığını arttıran ilaçlar genel olarak bazı gastrointestinal sistem semptomlarına neden olabilmektedir. İnositol kullanımı ise bu tür yan etkilere sahip olmadığından son dönemde kabul gören bir yaklaşımdır (33).

DCI glikojen senteziyle ilişkili iken, MI ise hücrel glukoz alımı ile ilişkilidir (1). Glikojen depo dokularında (kas ve karaciğer) DCI düzeyi yüksek iken, yüksek enerji kullanımı ile karakterize glukoz kullanımının fazla olduğu beyin, overler gibi dokularda ise MI yüksek düzeyde bulunmaktadır (34). MI düzeyinde azalmaya neden olan MI/DCI epimerizasyonundaki artış, oosit kalitesinde düşüş ve ovaryen hiperstimülasyon sendromuna yol açabilecek FSH salınımında bozulmalara neden olmaktadır (1,34).

Tablo 1. PKOS tedavisinde inositol kullanımını ve etkilerine yönelik bazı araştırma örnekleri

Araştırmacı	Yıl	Türü	Örneklem sayısı	Dozu	Uygulama süresi	Etkisi
Nestle ve ark. (41)	1999	1.DCI 2.Plasebo	44 hafif şişman kadın Çalışma grubu=22 Kontrol grubu=22	1200 mg	6-8 hafta	DCI alımı ile plaseboya kıyasla ovulasyonda ve insülin duyarlılığında artış, serum androjen düzeyinde ise azalma rapor edilmiştir.
Iuorno ve ark. (42)	2002	1.DCI 2.Plasebo	20.PKOS'lu (BKİ: 20-24.4 kg/m ²) Çalışma grubu=10 Kontrol grubu=10	600 mg	6-8 hafta	DCI alan grubun testesteron düzeyinde diğer gruba göre %73'tük bir azalma, insülin, kan basıncı ve plazma trigliserit düzeylerinde azalma saptanmıştır.
Baillargeon ve ark. (43)	2004	Metformin	19 PKOS'lu obez kadın (BKİ>27.5 kg/m ²)	500 mg	4-8 hafta	Metforminin DCI-fosfolipid salınımını artırdığı, PKOS'lu kadınlarda DCI üriner kitrensinin değiştiği, inositol fosfolipid ve insülin direnci arasında bir korelasyon olduğu saptanmıştır.
Gerli ve ark. (44)	2007	1.Folik asit ve MI 2.Folik asit	92 PKOS'lu kadın 1.grup=45 2.grup=47	1.400mcg (folik asit) ve 4g (MI) 2.400 mcg folik asit	16 hafta	MI ve folik asit alan grupta ağırlık kaybı, plasebo grubunda ağırlık kazanımı olduğu saptanmıştır.
Papaleo ve ark. (14)	2007	MI ve folik asit	İnfertilite nedeniyle izlenen 25 PKOS'lu kadın	4gMI, 400 mcg folik asit	6 ay	PKOS tedavisinde MI'nin DCI kadar etkili olduğu, menstrual siklus düzeninde düzelme sağlandığı, gebelik oranının %40 arttığı, PKOS hastalarında MI'nin ovulasyonu indüklemeye metodu olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.
Cheang ve ark. (36)	2008	1.DCI 2.Plasebo	11 PKOS'lu kadın 1.grup=6 2.grup=5	1200mgx2 kez/gün	6 hafta	Insülin duyarlılığı ile insülinin stimüle ettiği fosfo glikan içeren DCI'nin salınımı arasında direkt bir ilişki olduğu bulunmuştur.
Zacche ve ark. (45)	2009	MI ve folik asit	50 PKOS'lu kadın	4g MI+400 mcg folik asit	6 ay	Hirsutizm ve akne düzelme
Constantino ve ark. (22)	2009	1.MI ve folik asit 2.Folik asit	42 kadın 1.grup=23 2.grup=19	4g MI+400 mcg folik asit	12-16 hafta	MI alanlarda PKOS'a bağlı akne, hipertansiyon ve dislipidemide düzelme olduğu saptanmıştır.
Papaleo ve ark. (46)	2009	1.MI ve folik asit 2.Folik asit	Çalışma grubu=30, Kontrol grubu=30	4g MI +400 mcg folik asit, 400 mcg folik asit	Tüp bebek tedavisi süresince	MI'nin PKOS'lu kadınlarda oosit kalitesini artırdığı saptanmıştır.
Rizzo ve ark. (47)	2010	1.MI, melatonin ve folik asit 2.MI ve folik asit	Tüp bebek tedavisi gören 65 kadın 1.grup=32 2.grup=33	1. 4g MI/3 mg melatonin/400 mg folik asit, 2. 4g MI /400 mg folik asit	Tüp bebek tedavisi süresince	Melatoninle birlikte MI tedavisinin oosit ve embriyo kalitesinde artış sağladığı saptanmıştır.
Genazzani ve ark. (23)	2012	MI	PKOS'lu 42 obez kadın	2 g/gün MI	8 hafta	Insülin direncinde düzelme ve BKİ'de düşüş, aynı zamanda açlık plazma insülin düzeyi yüksek olan obez bireylerde daha etkili olduğu bulunmuştur.
D'Anna ve ark. (48)	2012	1.MI 2.Metformin	n=98 PKOS'lu kadın 1.grup=54, 2.grup=44	1. 4g MI, 2. 1.5mg metformin	1.6ay 2.4 ay	MI alan bireylerde gestasyonel diyabet gelişim riski kontrol grubuna göre 2.4 kat daha düşük bulunmuştur.
Nordio ve ark. (4)	2012	1.MI ve DCI, 2.MI	1.grup=26, 2.grup=24	1.550mg MI ve 13.8 mg DCI, 2. 2 g MI	6 ay	PKOS'taki klinik tablomu iyileşmesinde DCI ve MI kombine alınımın daha olumlu etki gösterdiği ve en uygun dozun 40/1 (MCI/DCI) olduğu saptanmıştır.
Artini ve ark. (24)	2013	1.MI ve folik asit, 2.Tek başına folik asit	50 PKOS'lu hafif şişman birey 1.grup=25 2.grup=25	1.2gMI, 200mg folik asit 2. 200 mg folik asit	12 hafta	MI alan bireylerde LH salınımı düzelmiş, hiperinsülinemi durumunda ve menstürasyon düzeninde iyileşme kaydedilmiştir.

DCI, insülin aktivitesinin anahtar mediatörü olan inositol fosfoglikanın önemli bir bileşenidir. DCI alan PKOS'lu kadınlarda serbest ve total kolesterol düzeylerinin ve kan basınçlarının daha düşük ve ovulasyon sıklığının daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (10). PKOS'lu bireylere DCI uygulaması ile bozulmuş glukoz toleransının düzeldiği, serum androjen düzeyinin azaldığı, ovulatuvar işlevde düzelme sağlandığı gösterilmiştir (35).

DCI uygulamasının aynı zamanda PKOS'lu kadınlarda BKİ, bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik kan basıncında ve buna bağlı genel sağlık durumunda düzelme sağladığı rapor edilmiştir (32). Insmad Pharmaceuticals Kuruluşu tarafından 1998 yılında PKOS tedavisinde DCI etkinliği için patent alınmıştır (1). Ancak yüksek doz DCI alımının insülin duyarlılığında olumlu etkide bulunmadığı, aşırı DCI alımının DCI-çeren fosfoglikan salınımında işlevsel defektlere yol açabileceği bildirilmiştir (36). Bundan dolayı patent alan kuruluş, yeni gelişmeler üzerine klinik çalışmalarda tek başına DCI kullanımını durdurma kararı almıştır (1).

Tip 2 diyabetli bireylerde MI/DCI oranının azaldığı, DCI'nın daha az sentezlendiği öne sürülmektedir (37). Tüm bu çalışmalar, kas ve karaciğer gibi insüline duyarlı dokularda yapılmaktadır. Bu dokulara benzemeyen overler insüline dirençli değildir. Bu verilere dayanarak Unfer ve arkadaşları tarafından "DCI paradoksu" teorisi geliştirilmiştir (37,38). Bu teoriye göre, PKOS'lu hastalarda MI'nın eksilmesine neden olan etmen MI'nın DCI'ya epimerizasyonunun artmasıdır. Bu durum ise hastalarda düşük kaliteli oositlerden sorumlu tutulmuştur (38).

PKOS ve inositol arasındaki bir diğer hipotez ise, MI uygulamasının PKOS'lu hastalarda LH salınımını etkileyen hiperinsülinemik durumu azaltarak üreme işlevlerini iyileştirmesidir. Aynı zamanda hirsutizm görülen bireylerde lipid profilini ve insülin duyarlılığını düzenlediği bildirilmiştir (10).

La Marca ve arkadaşları (39) tarafından yapılan retrospektif kohort çalışmada, düzensiz menstrual

siklus ve anormal uterin kanaması olan 47 kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Bu kişilere 1000-1500 mg DCI uygulanmış, bireylerin beden kütle indeksi (BKİ), menstruasyon düzeni, homeostatik model değerlendirme (HOMA), luteinize hormon (LH) ve testesteron düzeyleri değerlendirilmiştir. DCI uygulaması ile hiperandrojenemi olan kişilerin sayısında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. HOMA değerinde özellikle 12 aydan daha uzun süre kullanımda anlamlı bir düşüşün gözlemlendiği, insülin direnci olan kişi sayısının azaldığı, istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte BKİ değerlerinde bir düşüşün olduğu, oligomenore ve amenore durumlarında düzelme olduğu bildirilmiştir.

İnsülin direnci olan 47 PKOS'lu kadın üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, 3 ay süreyle 4 g MI+ 400 mcg folik asit verilmiştir. Çalışma da MI alımının insülin duyarlılığını artırdığı, vücut ağırlığı kontrolü ve over aktivitesinde olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (40). Konuya ilişkin detaylı literatür özeti, kullanılan inositol türü ve etkileri Tablo 1'de verilmiştir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

İnositol ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda PKOS tedavisinde DCI uygulamasının insülin duyarlılığında artış, serum androjen düzeyinde azalma sağladığı, bunun sonucunda ise ovulasyonun olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir. Diğer yandan MI yetersizliğinin düşük oosit kalitesiyle ilişkili olduğu, MI takviyesinin PKOS'taki insülin duyarlılığını artırma, menstrual siklus düzensizliklerinde iyileşme sağlama ve gebelik oranını artırma gibi işlevlerinin olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda PKOS tedavisinde MI uygulamasının akne, hirsutizm ve dislipidemide olumlu yanıt verdiği ve genel olarak PKOS ve buna bağlı semptomların kontrolünde MI uygulamasının DCI'dan daha olumlu sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. PKOS tedavisinde inositolün uygun izomerlerinin en uygun oranlarda (MI/DCI:40/1) kullanımının hastalık prognozu açısından olumlu olacağı bildirilmiştir. Besin-besin ögesi ve besin ögesi-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak inositol yetersizliğinin oluşmaması için gerekli diyetsetel

yaklaşımların doğru planlanması önemlidir. Konuya ilişkin uzun süreli randomize kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(13):1896-1903.
- Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with Myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online* 2008;17(4):579-582.
- Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, Musacchio MC, De Leo V. The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. *Fertil Steril* 2011; 95(8):2642-2644.
- Aksoy M. Ansiklopedik Beslenme, Diyet ve Gıda Sözlüğü. 1 bs. Ankara, Hatiboğlu Yayınevi; 2007.
- Nordio M, 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(5):575-581.
- Majumder AL, Biswas BB. *Biology of inositols and phosphoinositides*. New York, Springer; 2006.
- Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased Myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J* 2014;61(2):111-117.
- Parthasarathy LK, Seelan RS, Tobias C, Casanova MF, Parthasarathy RN. Mammalian inositol 3-phosphate synthase: its role in the biosynthesis of brain inositol and its clinical use as a psychoactive agent. *Subcell Biochem* 2006;39:293-314.
- Barker CJ. *Inositol Phosphates and Lipids: Methods and Protocols*. New York, Humana Press; 2012.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT. Contribution of Myo-inositol to reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147(2):120-123.
- Galletta M, Grasso S, Vaiarelli A, Roseff SJ. Bye-bye chiro-inositol-Myo-inositol: true progress in the treatment of polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(10):1212-1214.
- Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia alters myoinositol to D-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci* 2014;21(7):854-858.
- Seo MD, Enomoto M, Ishiyama N, Stathopoulos PB, Ikura M. Structural insights into endoplasmic reticulum stored calcium regulation by inositol 1,4,5-trisphosphate and ryanodine receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2014 [E-pub ahead of print], doi:10.1016/j.bbamer.2014.11.023.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecological Endocrinology* 2007;23(12):700-703.
- D'Souza K, Epand RM. Enrichment of acyl chains in the lipids of the phosphatidylinositol cycle. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838(6):1501-1508.
- Aksoy M. *Beslenme Biyokimyası*. 3. bs. Ankara, Hatiboğlu Yayınları; 2011.
- Inositol. www.fao.org/docrep/x5738e/x5738e07.htm#1.10. Erişim tarihi: 16.11.2014.
- Bayraktar A, Akbulut G. Diabetes mellitus'un tıbbi beslenme tedavisinde fitik asit: Faydalı mı? Zararlı mı? *Gümüşhane University Journal of Health Sciences* 2013;2(1):150-168.
- Mullaney EJ, Ullah AH, Turner B, Richardson A, Mullaney E. Phytases: attributes, catalytic mechanisms and applications. *Inositol phosphates: Linking agriculture and the environment* 2007;97-110.
- Genazzani AD, Santagni S, Ricchieri F, Campedelli A, Rattighieri E, Chierchia E, et al. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(5):1353-1360.
- Belmaker RH, Levine J. Inositol in the treatment of psychiatric disorders. *Natural Medications for Psychiatric Disorders*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2008;105-118.
- Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of Myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(2):105-110.
- Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, et al. Differential insulin response to Myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(12):969-973.
- Artini P, Di Bernardino O, Papini F, Genazzani A, Simi G, Ruggiero M, et al. Endocrine and clinical effects of Myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecological Endocrinology* 2013;29(4):375-379.
- Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(8):931-936.
- Yasin M, Yasmeen F. Polycystic ovarian syndrome; pattern of disease in patients. *Professional Med J* 2014;21(1):179-184.
- Trikudanathan S. Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Clin North Am* 2015;99(1):221-235.
- Carreau AM, Baillargeon JP. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;15(1):1-9.
- Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a d-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(2):127-135.
- Lagana AS, Barbaro L, Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-chiro-inositol. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(5):1181-1186.
- 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.
- Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(1):47-54.
- Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese

- PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(6):438-443.
34. Lerner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 2002;3(1):47-60.
 35. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006;29(2):300-305.
 36. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Islam L, et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008;57(10):1390-1397.
 37. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril* 2011;95(8):2515-2516.
 38. Chattopadhyay R, Ganesh A, Samanta J, Jana SK, Chakravarty BN, Chaudhury K. Effect of follicular fluid oxidative stress on meiotic spindle formation in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(3):197-202.
 39. 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):52-56.
 40. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, Carlomagno G, Genazzani AD. Ovulation induction with Myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2014;1-5.
 41. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340(17):1314-1320.
 42. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002;8(6):417-423.
 43. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Apridonidze T, He N, Nestler JE. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):242-249.
 44. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11(5):347-354.
 45. Zacche MM, Caputo L, Filippis S, Zacche 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):508-513.
 46. 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.
 47. Rizzo P, Raffone E, Benedetto V. 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. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(6):555-561.
 48. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone, Interdonato M, Corrado F. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(6):440-442.