

Papel del Mioinositol en la regulación hormonal femenina y el Síndrome de Ovario Poliquístico

The Role of Myo-Inositol in the regulation of female hormones and Polycystic Ovary Syndrome

Hazel Johanna Martínez-Loría¹, Lester Fabian Vargas-Zúñiga², Joshua Andrey González-Vargas³, Kristel Mariana Cordero-Robles⁴, María José Urrea-Mayorga⁵

Fecha de recepción: 13 de noviembre, 2023

Fecha de aprobación: 8 de marzo, 2024

Martínez-Loría, H. J; Vargas-Zúñiga, L. F; González-Vargas, J. A; Cordero-Robles, K. M; Urrea-Mayorga, M. J. Papel del Mioinositol en la regulación hormonal femenina y el Síndrome de Ovario Poliquístico. *Tecnología en Marcha*. Vol. 37, Nº 4. Octubre-Diciembre, 2024. Pág. 133-140.

 <https://doi.org/10.18845/tm.v37i4.6939>

1 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.

 hazel.martilo@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0002-0267-8942>

2 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.

 levargas@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0006-6962-9191>

3 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.

 jos01gonzalez@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0002-7337-1200>

4 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.

 kristelm.cordero@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0000-0559-6446>

5 Instituto Tecnológico de Costa Rica. Costa Rica.

 mariaurrea@estudiantec.cr

 <https://orcid.org/0009-0008-9127-3595>



Palabras clave

D-quiroinositol; resistencia a la insulina; hiperandrogenismo; GLUT 4; infertilidad; hiperinsulinemia; metformina.

Resumen

Los inositoles son hexahidroxiciclohexanos conformados por nueve estereoisómeros, la mayoría biológicamente activos. La presente revisión pretende recapitular los principales efectos del mioinositol (MI) sobre las características patológicas del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y su papel como regulador en la respuesta hormonal y bioquímica femenina. Las pacientes con SOP presentan trastornos clínicos, hormonales, metabólicos y fisiológicos que requieren tratamiento especializado a largo plazo. Por su parte, el inositol ha demostrado ser efectivo para reducir la severidad de los síntomas, regular la función menstrual y mejorar el perfil hormonal controlando parámetros metabólicos, por lo que su administración representa una opción efectiva para el manejo de los síntomas del SOP. A pesar de esto, existen limitaciones para los estudios como el hecho de que, al tratarse de un síndrome, el SOP es una condición heterogénea con una amplia variedad de síntomas y manifestaciones clínicas, por lo que también implica variedad de respuesta en las pacientes al MI. En los últimos años, su investigación ha generado evidencia terapéutica prometedora, pero aún falta abarcar más estudios controlados y doble ciego para definir su efecto según los fenotipos del SOP, así como investigaciones a largo plazo que evalúen la seguridad y eficacia del tratamiento en períodos prolongados. De manera general, el MI representa una alternativa efectiva y segura para el tratamiento del SOP, mostrando resultados similares a los presentados por otros tratamientos sin la presencia de los efectos secundarios conocidos.

Keywords

D-chiro-inositol; insulin resistance; hyperandrogenism; GLUT 4; infertility; hyperinsulinism; metformin.

Abstract

Inositols are hexahydroxycyclohexanes formed by nine stereoisomers, most of them biologically active. The present review aims to recapitulate the main effects of myo-inositol (MI) on the pathological characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its role as a regulator of the female hormonal and biochemical response. Patients with PCOS present clinical, hormonal, metabolic and physiological disorders that require specialized long-term treatment. For its part, inositol has been shown to be effective in reducing the severity of symptoms, regulating menstrual function, and improving the hormonal profile by controlling metabolic parameters, so its administration represents an effective option for the management of symptoms of PCOS. Despite this, there are limitations in the studies such as, being a syndrome, PCOS is a heterogeneous condition with a wide variety of symptoms and clinical manifestations, which is why it also implies a variety of responses in patients to MY treatment. In recent years, their research has generated promising therapeutic evidence, but there is still a need to cover more controlled and double-blind studies to define its effect according to PCOS phenotypes, as well as long-term research that evaluates the safety and effectiveness of the treatment over periods of time. Prolonged. In general, MI represents an effective and safe alternative for the treatment of PCOS, showing results like those presented by other treatments without the presence of known side effects.

Introducción

Los inositoles son polialcoholes con una estructura de anillo de seis carbonos hidroxilados y conforman una familia de nueve estereoisómeros [1]. Varios de estos son biológicamente activos, como el mioinositol (MI-cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanehexol), que es ampliamente distribuido en la naturaleza y el más abundante en los humanos [2]. El MI puede obtenerse de frutas, frijoles, maíz, cereales y nueces [1], además de sintetizarse activamente en el cuerpo humano [3]. Sus funciones incluyen servir como mensajero en la transducción de señales, participar en las vías bioquímicas dentro de los ovocitos, componente de fosfolípidos, entre otras [2, 4].

Actualmente, el inositol ha sido partícipe en el tratamiento de diferentes enfermedades metabólicas debido a su relación con la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática y el ciclo de Krebs [5]. De forma específica, el inositol se ha usado en el tratamiento de la enfermedad vascular causada por el fenómeno de Raynaud [6, 7] y para tratar complicaciones de la enfermedad renal terminal [8, 9]. También se prescribe como tratamiento de enfermedades dérmicas [1], psiquiátricas como el trastorno bipolar [11] y puede prevenir el crecimiento tumoral mediado por el receptor del factor de crecimiento de insulina-1 [12].

Así mismo, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), puede ser tratado con MI. El SOP se define como un trastorno ginecológico endocrino común que afecta a más del 13% de mujeres en edad reproductiva, desencadenando trastornos menstruales y complicaciones reproductivas, metabólicas, enfermedades cardiovasculares y efectos fisiológicos como ansiedad, depresión y trastornos alimenticios [13, 14].

La presente revisión, recopila los principales efectos del MI sobre las características patológicas del SOP y su papel como regulador en la respuesta hormonal y bioquímica femenina.

Biosíntesis del Mioinositol

Debido a que puede ser producido en cantidad suficiente por el cuerpo humano a partir de d-glucosa, no se considera como una molécula esencial [15, 16]. Las células normalmente obtienen MI de tres fuentes: (1) biosíntesis *de novo* a partir de glucosa-6-fosfato por 1-d-mioinositol-fosfato sintasa (MIPS) e inositol monofosfatasa (IMPasa), (2) desfosforilación de fosfatos de inositol derivados de la descomposición de fosfolípidos de membrana que contienen inositol; o (3) absorción del líquido extracelular a través de transportadores de MI [17].

Específicamente, el MI se puede sintetizar endógenamente a partir de d-glucosa en testículos, riñón, cerebro e hígado en tres pasos: la glucosa es fosforilada por la hexoquinasa, la glucosa-6-fosfato se convierte en mio-inositol-1-fosfato por MIPS, y, por último, la mio-inositol-1-fosfato es desfosforilada por IMPasa para producir MI libre [15, 18]. Cabe destacar que el segundo paso es limitante de la velocidad de la biosíntesis de MI en la mayoría de los organismos [18, 20].

En los humanos, la biosíntesis endógena de MI es de gran importancia en el riñón, debido a que produce aproximadamente 2 g/día. Por lo tanto, la producción diaria endógena con ambos riñones sanos es cercana a los 4 g, lo cual es significativamente mayor que la cantidad por la ingesta dietética diaria que se acerca a 1 g/día [18, 20]. Los tejidos extrarrenales también pueden contribuir a la producción endógena de inositol en humanos y, en algunos animales se reporta hasta un 50% de la producción en el cerebro [18, 20].

Sintomatología y tratamientos médicos usados para el SOP

El SOP se caracteriza por desequilibrios hormonales y está asociado con anovulación, aborto e infertilidad. Los pacientes con SOP presentan manifestaciones clínicas que incluyen menstruación irregular, acné, hirsutismo, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, obesidad,

hipertensión y dislipidemia [21]. Las mujeres con SOP también tienen mayores probabilidades de presentar enfermedades psiquiátricas, particularmente depresión, ansiedad, bulimia, y trastornos bipolares [22].

El SOP se asocia con obesidad en aproximadamente 80% de los casos, y en alrededor del 30-40% de los casos, también se relaciona con síndrome metabólico caracterizado por resistencia a la insulina [23]. La resistencia a la insulina conduce a hiperglucemia, lo que, a su vez, disminuye la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado, lo que resulta en un aumento de los niveles de andrógenos en el torrente sanguíneo [24, 25]. Por tanto, el abordaje de esta resistencia a la insulina se convierte en un componente esencial en el tratamiento del SOP, y por lo general se basa en pautas nutricionales, actividad física y moléculas como el MI [25].

El hiperandrogenismo o sobreproducción de andrógenos es un signo distintivo del SOP y, a menudo, es lo que lleva a los pacientes a buscar atención. Se manifiesta como acné, hirsutismo o alopecia [26]. La mayoría de las pacientes con SOP tienen sobrepeso u obesidad, destacando el metabolismo anormal de los lípidos en la patogénesis de SOP, lo que a su vez puede conducir al hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina, e infertilidad [27].

Dentro de los tratamientos usados para el SOP, están las estatinas (Atorvastatina, simvastatina y lovastatina) que se usan para reducir la inflamación, el estrés oxidativo, la hiperandrogenemia, mejorar la ciclicidad menstrual, reducir el acné, entre otros [28]. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa encargada de producir mevalonato, intermediario en la síntesis del colesterol, un intermediario en la síntesis de colesterol y de otros lípidos importantes [29]. Por lo tanto, las estatinas pueden mejorar el estado lipídico y el hiperandrogenismo en estos pacientes [29].

Mioinositol como alternativa para el tratamiento de SOP

Los mecanismos de acción del MI se fundamentan en la mejora de la sensibilidad a la insulina en los tejidos, lo cual tiene un impacto positivo en el sistema reproductivo (restableciendo la ovulación y mejorando la calidad de los ovocitos) y las funciones hormonales (reduciendo el exceso de andrógenos y la dislipidemia), así como disminuyendo los niveles de insulina en la sangre [30]. Por ejemplo, el MI reduce la cantidad de hormona foliculoestimulante (FSH) necesaria durante la estimulación ovárica, lo que aumenta las posibilidades de embarazo [31].

En un estudio de 12 semanas con 50 mujeres con sobrepeso y SOP, el uso de 2 g/día de MI (junto con 200 mcg de ácido fólico) resultó en reducciones significativas en varias hormonas, incluyendo la hormona luteinizante (LH), prolactina, testosterona e insulina, así como una mejora en la sensibilidad a la insulina [32]. También se observó mejoras en la tasa de parto y el restablecimiento del ciclo menstrual en mujeres con amenorrea u oligomenorrea [33, 34].

Otra investigación reveló que aproximadamente el 61.7% de las pacientes diagnosticadas con SOP experimentaron ovulación después de recibir tratamiento con MI [35]. Diversos metaanálisis de ensayos controlados aleatorios confirman la eficacia tanto de la monoterapia con MI como de su combinación con inhibidores de *Dopa*-Decarboxilasa en pacientes con SOP [36]. También se ha reportado que el uso de MI es beneficioso tanto para mujeres con SOP como para aquellas sin esta condición, especialmente cuando se someten a procedimientos de fertilización *in vitro* [37]. Estos hallazgos respaldan el papel potencialmente beneficioso del MI en el tratamiento de la infertilidad asociada con el SOP en otros contextos de reproducción asistida.

El MI ha demostrado ser apropiado y conveniente para reducir la severidad del hiperandrogenismo, regular la función menstrual y mejorar el perfil hormonal controlando parámetros metabólicos. Debido a esto, su administración aislada o en combinación con otros tratamientos representa

una opción efectiva, segura y bien tolerada para el manejo de los síntomas del SOP [38]. Otro inositol importante en este sentido es D-quiro-inositol (DCI), que junto al MI, sirven como mensajeros secundarios en la señalización de insulina mediando diferentes efectos como la activación de transportadores de glucosa (MI) y regulación de la síntesis de glucógeno (DCI) [39].

Greff *et al.* [40] concluyeron que el MI no demostró inferioridad en la mayoría de los resultados comparados con el mejor tratamiento disponible, metformina (MET), con la ventaja de no presentar los efectos adversos asociados a este fármaco. Dichos autores realizaron ensayos controlados aleatorios incluyendo a 1691 mujeres diagnosticadas con SOP bajo el criterio de Rotterdam, de las cuales, 806 fueron tratadas con inositol, 311 con placebo y 509 con MET [40]. El estudio tuvo como resultado primario la mejora de la función ovárica y normalización del ciclo menstrual, y como resultados secundarios, la tasa de embarazos (número de embarazos en los grupos estudiados), mejora en el índice de masa corporal (IMC), metabolismo de carbohidratos (niveles de glucosa e insulina en ayunas, tolerancia a glucosa oral, resistencia a la insulina) e hiperandrogenismo clínico [40].

Por otra parte, existe evidencia de que los pacientes tratados con 2 g de MI diarios por 6 meses restauraron su actividad ovárica y subsecuentemente la fertilidad [39]. Se mostró la efectividad del MI mejorando parámetros hormonales y fisiológicos, apoyando la idea de que una dosis en proporción 40:1 de MI y DCI es la mejor opción para restaurar la ovulación. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para evaluar los efectos del aumento de DCI sobre la fertilidad asociada a la calidad de los blastocistos [39, 40]

Limitaciones del uso de MI

El uso del inositol como tratamiento para el SOP ha demostrado ser muy beneficioso en aspectos como la regulación hormonal y la homeostasis de la glucosa [3], sin embargo, presenta algunas limitaciones [1, 4]. Al tratarse de una condición heterogénea con una amplia variedad de síntomas y manifestaciones clínicas, no todas las pacientes con SOP responderán de la misma forma al MI [4]. Según Kamenov & Gateva [3], entre el 25% y el 75% de las pacientes con SOP pueden ser resistentes a este tratamiento. El motivo de esto se desconoce, pero se asume que podría estar relacionado con el grado de obesidad, de resistencia a la insulina, entre otras [3].

Por otro lado, los resultados entre estudios son variables. Por ejemplo, en pacientes con obesidad, algunos de los efectos beneficiosos del MI se atenuaron y hubo una relación inversa entre el IMC y el tratamiento, mientras que, otros estudios muestran resultados en que la administración de MI es más eficaz en pacientes obesas, contribuyendo a la disminución de su IMC [1]. Otras limitaciones importantes incluyen variables como la dieta, el ejercicio y otros hábitos, que no siempre se controlan adecuadamente ni de manera homogénea entre pacientes, lo que puede afectar la interpretación de los resultados [41]. Lo anterior sugiere que se debe optar por una dosificación personalizada debido a la heterogeneidad de los casos.

Implicaciones de los hallazgos en la práctica clínica

En los últimos años, la investigación sobre el uso farmacológico del MI ha ido en aumento [2]. Los resultados preliminares muestran un efecto positivo de la administración de inositoles en el perfil clínico y metabólico de pacientes con SOP [4]. La mejora en las concentraciones séricas de andrógenos, de la proporción LH-FSH y la regularización de los ciclos menstruales, pueden favorecer el aumento de la fertilidad en pacientes con SOP, mejorando la calidad de los ovocitos y embriones [4]. Además, el MI puede actuar como alternativa a la MET, el fármaco

antidiabético más popular, ya que MI no muestra los efectos adversos de la MET como los efectos gastrointestinales [2]. Por tanto, el tratamiento con MI se ha convertido en un método novedoso y conveniente para contrarrestar los síntomas del SOP [3].

Por otra parte, a futuro se debe tomar en cuenta la falta de más estudios controlados doble ciego para definir su efecto según los diferentes fenotipos del SOP, ya que cada uno tiene características metabólicas y clínicas muy peculiares [4]. Se requieren estudios adicionales para evaluar las tasas de embarazo clínico y nacidos vivos en este tratamiento [1], tomando en cuenta la tasa de respuesta en aspectos como perfil hormonal y metabólico [3, 42]. Así mismo, falta investigaciones a largo plazo que evalúen la seguridad y eficacia del tratamiento en períodos prolongados [42].

Conclusiones

El MI representa una alternativa efectiva y segura para el tratamiento del SOP, mostrando resultados similares a los obtenidos con el consumo de MET y con menos efectos adversos conocidos. La evidencia disponible indica que el MI mejora la actividad ovárica, la fertilidad, el perfil clínico y metabólico, parámetros hormonales y fisiológicos de las mujeres que padecen el SOP. Así mismo, son necesarios estudios sobre la heterogeneidad de síntomas, el impacto de la dieta, salud general y del IMC de los pacientes en su respuesta al tratamiento con MI.

Referencias

- [1] P. Merviel *et al.*, «Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies», *Reprod. Health*, vol. 18, n.º 1, p. 13, ene. 2021, doi: 10.1186/s12978-021-01073-3.
- [2] D. R. Chhetri, «Myo-Inositol and Its Derivatives: Their Emerging Role in the Treatment of Human Diseases», *Front. Pharmacol.*, vol. 10, 2019, Accedido: 2 de octubre de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.01172>
- [3] Z. Kamenov y A. Gateva, «Inositols in PCOS», *Molecules*, vol. 25, n.º 23, Art. n.º 23, ene. 2020, doi: 10.3390/molecules25235566.
- [4] I. O. Carmona-Ruiz *et al.*, «Mioinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de ovario poliquístico», *Ginecología y obstetricia de México*, vol. 85, n.º 3, pp. 141-151, 2017.
- [5] I. (Tai-L. Lee, Y.-F. Chang, F. Choi, y A. Bodemer, «Inositol in Dermatologic Diseases», *Acad. J. Health Sci. Med. Balear*, vol. 38, n.º 1, pp. 29-38, 2023.
- [6] K. Y. Su *et al.*, «Vasodilators for primary Raynaud's phenomenon», *Cochrane Database Syst. Rev.*, n.º 5, 2021, doi: 10.1002/14651858.CD006687.pub4.
- [7] W. F. Jackson, «Calcium-Dependent Ion Channels and the Regulation of Arteriolar Myogenic Tone», *Front. Physiol.*, vol. 12, 2021, Accedido: 1 de octubre de 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.770450>
- [8] L. J. Lucca, R. M. A. Moysés, y A. S. Lima Neto, «Diagnóstico e tratamento da calcifilaxia de pacientes com doença renal crônica», *Braz. J. Nephrol.*, vol. 43, pp. 665-668, dic. 2021, doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-S111.
- [9] J. Perelló, P. h. Joubert, M. d. Ferrer, A. z. Canals, S. Sinha, y C. Salcedo, «First-time-in-human randomized clinical trial in healthy volunteers and haemodialysis patients with SNF472, a novel inhibitor of vascular calcification», *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 84, n.º 12, pp. 2867-2876, 2018, doi: 10.1111/bcp.13752.
- [10] S. Roseff y M. Montenegro, «Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary», *Int. J. Endocrinol.*, vol. 2020, p. e6461254, mar. 2020, doi: 10.1155/2020/6461254.
- [11] T. Cantelmi y C. Di Lorenzo, «Chapter 6 - Myo-inositol could restore peripheral inositol depletion induced by treatments for psychiatric and neurological conditions», en *A Clinical Guide to Inositols*, V. Unfer y D. Dewailly, Eds., Academic Press, 2023, pp. 73-85. doi: 10.1016/B978-0-323-91673-8.00003-0.
- [12] S. Dinicola *et al.*, «Inositol induces mesenchymal-epithelial reversion in breast cancer cells through cytoskeleton rearrangement», *Exp. Cell Res.*, vol. 345, n.º 1, pp. 37-50, jul. 2016, doi: 10.1016/j.yexcr.2016.05.007.

- [13] S. Cowan *et al.*, «Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity», *BMC Endocr. Disord.*, vol. 23, n.º 1, p. 14, ene. 2023, doi: 10.1186/s12902-022-01208-y.
- [14] X.-J. Shi, Y. Du, L. Chen, Y.-Y. Chen, M. Luo, y Y. Cheng, «Treatment of polycystic ovary syndrome and its associated psychiatric symptoms with the Mongolian medicine Nuangong Qiwei Pill and macelignan», *J. Ethnopharmacol.*, vol. 317, p. 116812, dic. 2023, doi: 10.1016/j.jep.2023.116812.
- [15] M. L. Croze y C. O. Soulage, «Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases», *Biochimie*, vol. 95, n.º 10, pp. 1811-1827, oct. 2013, doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.011.
- [16] G. Carlomagno, M. Nordio, T. T. Chiu, y V. Unfer, «Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction», *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 159, n.º 2, pp. 267-272, dic. 2011, doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.038.
- [17] R. M. Deranieh y M. L. Greenberg, «Cellular consequences of inositol depletion», *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 37, n.º 5, pp. 1099-1103, sep. 2009, doi: 10.1042/BST0371099.
- [18] P. H. Meng *et al.*, «Crosstalks between Myo-Inositol Metabolism, Programmed Cell Death and Basal Immunity in Arabidopsis», *PLOS ONE*, vol. 4, n.º 10, p. e7364, oct. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0007364.
- [19] F. Eisenberg y A. H. Bolden, «Biosynthesis of inositol in rat testis homogenate», *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 12, n.º 1, pp. 72-77, jul. 1963, doi: 10.1016/0006-291X(63)90416-9.
- [20] G. Hauser y V. N. Finelli, «The Biosynthesis of Free and Phosphatide Myo-inositol from Glucose by Mammalian Tissue Slices», *J. Biol. Chem.*, vol. 238, n.º 10, pp. 3224-3228, oct. 1963, doi: 10.1016/S0021-9258(18)48650-4.
- [21] S. Eivazi *et al.*, «The hormone-sensitive lipase C-60G polymorphism is correlated with recurrent spontaneous abortion in women with polycystic ovary syndrome», *Gene Rep.*, vol. 32, p. 101788, sep. 2023, doi: 10.1016/j.genrep.2023.101788.
- [22] C. Brutocao, F. Zaiem, M. Alsawas, A. S. Morrow, M. H. Murad, y A. Javed, «Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis», *Endocrine*, vol. 62, n.º 2, pp. 318-325, nov. 2018, doi: 10.1007/s12020-018-1692-3.
- [23] T. T. Y. Chiu, M. S. Rogers, E. L. K. Law, C. M. Briton-Jones, L. P. Cheung, y C. J. Haines, «Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality», *Hum. Reprod.*, vol. 17, n.º 6, pp. 1591-1596, jun. 2002, doi: 10.1093/humrep/17.6.1591.
- [24] A. Alinezhad y F. Jafari, «The relationship between components of metabolic syndrome and plasma level of sex hormone-binding globulin», *Eur. J. Transl. Myol.*, vol. 29, n.º 2, p. 8196, jun. 2019, doi: 10.4081/ejtm.2019.8196.
- [25] P. Merviel *et al.*, «Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies», *Reprod. Health*, vol. 18, n.º 1, p. 13, ene. 2021, doi: 10.1186/s12978-021-01073-3.
- [26] N. O. Francone, T. Ramirez, y C. E. Boots, «Contemporary Management of the Patient with Polycystic Ovary Syndrome», *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, sep. 2023, Dec; 50 (4): 595-705, doi: 10.1016/j.ogc.2023.08.003. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37914488.
- [27] Q. Liu, Y. Xie, L. Qu, M. Zhang, y Z. Mo, «Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome», *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 58, n.º 4, pp. 447-453, jul. 2019, doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.003.
- [28] A. Sokalska, S. D. Stanley, J. A. Villanueva, I. Ortega, y A. J. Duleba, «Comparison of effects of different statins on growth and steroidogenesis of rat ovarian theca-interstitial cells», *Biol Reprod*, vol. 90, n.o 2, p. 44, feb. 2014, doi: 10.1095/biolreprod.113.114843.
- [29] N. Ferri y A. Corsini, «Clinical evidence of statin therapy in non-dyslipidemic disorders», *Pharmacol. Res.*, vol. 88, pp. 20-30, oct. 2014, doi: 10.1016/j.phrs.2014.02.003.
- [30] S. Dinicola, T. T. Y. Chiu, V. Unfer, G. Carlomagno, y M. Bizzarri, «The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome», *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, n.º 10, pp. 1079-1092, 2014, doi: 10.1002/jcph.362.
- [31] L. Pal, S. Jindal, B. R. Witt, y N. Santoro, «Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after in vitro fertilization», *Fertil. Steril.*, vol. 89, n.º 6, pp. 1694-1701, jun. 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.055.
- [32] P. G. Artini *et al.*, «Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study», *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 29, n.º 4, pp. 375-379, abr. 2013, doi: 10.3109/09513590.2012.743020.
- [33] Z. Kamenov, G. Kolarov, A. Gateva, G. Carlomagno, y A. D. Genazzani, «Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance», *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 31, n.º 2, pp. 131-135, feb. 2015, doi: 10.3109/09513590.2014.964640.



- [34] V. Unfer, F. Facchinetti, B. Orrù, B. Giordani, y J. Nestler, «Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials», *Endocr. Connect.*, vol. 6, n.º 8, pp. 647-658, sep. 2017, doi: 10.1530/EC-17-0243.
- [35] J. J. DiNicolantonio y J. H. O'Keefe, «Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes», *Open Heart*, vol. 9, n.º 1, p. e001989, mar. 2022, doi: 10.1136/openhrt-2022-001989.
- [36] H. Zhao, C. Xing, J. Zhang, y B. He, «Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis», *Reprod. Health*, vol. 18, n.º 1, p. 171, ago. 2021, doi: 10.1186/s12978-021-01207-7.
- [37] A. S. Laganà, A. Vitagliano, M. Noventa, G. Ambrosini, y R. D'Anna, «Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials», *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 298, n.º 4, pp. 675-684, oct. 2018, doi: 10.1007/s00404-018-4861-y.
- [38] L. Pkhaladze, V. Unfer, y D. Dewailly, «Chapter 10 - Use of myo-inositol in the treatment of PCOS symptoms in adolescents», en *A Clinical Guide to Inositols*, V. Unfer y D. Dewailly, Eds., Academic Press, 2023, pp. 151-165. doi: 10.1016/B978-0-323-91673-8.00001-7.
- [39] V. Unfer, G. Monastra, M. Tilotta, G. Forte, y S. Dinicola, «Chapter 11 - Inositols and other supplements in the management of PCOS», en *Polycystic Ovary Syndrome*, E. Diamanti-Kandarakis, Ed., Elsevier, 2022, pp. 167-186. doi: 10.1016/B978-0-12-823045-9.00014-6.
- [40] D. Greff *et al.*, «Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials», *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 21, n.º 1, p. 10, ene. 2023, doi: 10.1186/s12958-023-01055-z.
- [41] L. Barrea, L. Verde, C. Vetrani, S. Savastano, A. Colao, y G. Muscogiuri, «Chronotype: A Tool to Screen Eating Habits in Polycystic Ovary Syndrome?», *Nutrients*, vol. 14, n.º 5, Art. n.º 5, ene. 2022, doi: 10.3390/nu14050955.
- [42] R. Bodepudi *et al.*, «Myoinositol Versus Metformin in the Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review», *Cureus*, vol. 15, n.º 7, p. e41748, jul. 2023, doi: 10.7759/cureus.41748.

Declaración sobre uso de Inteligencia Artificial (IA)

Los autores aquí firmantes declaramos que no se utilizó ninguna herramienta de IA para la conceptualización, traducción o redacción de este artículo.