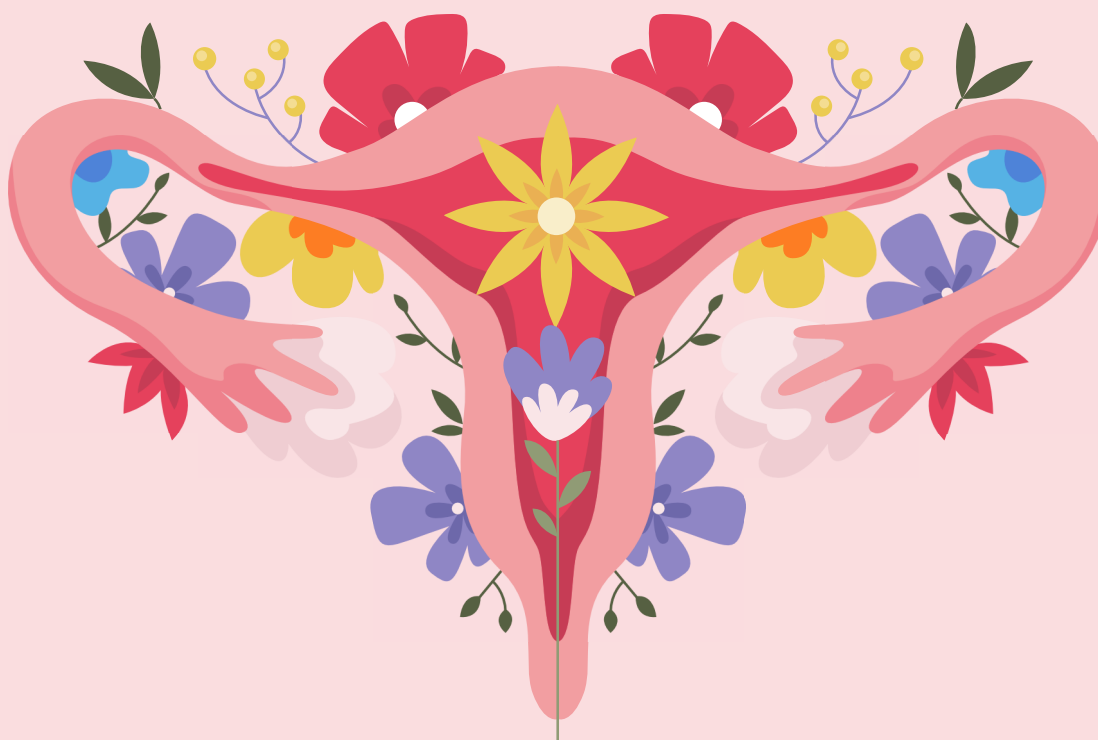




Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



Inositoles en la salud
reproductiva femenina: Una
visión integral.

Edición N° 15, marzo 2025

ISBN 978-956-6179-10-8

www.socheg.org

Comité Editorial ▶

- Director Boletín:
Dr. Patricio Barriga P.
- Comité Científico:
Dr. Patricio Barriga P.
Dr. Sergio Brantes
Dra. Marcela López
- Comité Editor:
Dra. Marcela López
Dr. Patricio Barriga
Dr. Sergio Brantes

Directorio SOCHEG 2023-2024:

Dr. Sergio Brantes Glavic
(Presidente)

Dra. Pilar Valenzuela Mazo
(Secretaria General)

Dr. Pablo Lavín Acevedo
(Tesorero)

Dr. Patricio Barriga Pooley
(Director – Paspresidente)

Dr. Héctor Figueroa Rebolledo
(Director)

Dra. Marcela López Pizarro
(Directora)

Dr. Rafael Ríos Salazar
(Director)

Dra. Sonia Villa Vega
(Directora)

Dra. Pilar Rivera Araya
(Directora)

Dra. Angie Vergara Rivera
(Directora)

Dra. Paulina Villaseca Délano
(Directora)

Boletín SOCHEG

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica

Inositoles en la salud reproductiva femenina: Una visión integral.

▶ Introducción	3
▶ Definición.....	3
▶ Distribución y funciones de los inositoles	4
▶ Proporción Myo/DCI y su relevancia fisiológica	4
▶ Inositoles en SOP	4
▶ Absorción y transporte de inositoles.....	5
▶ Perspectivas Futuras	6
▶ Evidencia y recomendaciones sobre el uso de inositoles en irregularidad menstrual y anovulación	6
▶ Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en fertilidad, embarazo y resultados perinatales	7
▶ Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en resultados obstétricos.....	7
▶ Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en la prevención de Diabetes Gestacional (DMG)	8
▶ Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en mujeres con Diabetes Gestacional (DMG).....	9
▶ Evidencia y recomendaciones sobre inositoles y resultados neonatales.....	10

Introducción

► Dr. Patricio Barriga P.

Los inositoles, particularmente el mioinositol (Myo) y el D-chiro-inositol (DCI), han emergido como compuestos de interés en la salud reproductiva femenina. Esta revisión examina el papel de estos inositoles en diversos aspectos de la reproducción, incluyendo su distribución tisular, efectos metabólicos y endocrinos, y su potencial terapéutico en trastornos como el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y complicaciones del embarazo.

Este boletín busca proporcionar una visión acotada, objetiva y basada en la evidencia disponible para evaluar el rol de los inositoles a lo largo de todo el espectro reproductivo, desde la regularización del ciclo menstrual hasta los resultados neonatales, ofreciendo así una perspectiva integral de su potencial terapéutico en la salud reproductiva femenina.

Definición

► Dr. Patricio Barriga P.

Los inositoles son polioles cíclicos saturados con una estructura de 6 carbonos, en la que cada carbono está hidroxilado.

Cada grupo hidroxilo puede orientarse hacia arriba o hacia abajo, dando origen a 9 isómeros (Figura 1) que desempeñan roles cruciales en diversos procesos fisiológicos. El Myo y el DCI, en particular, han sido objeto de creciente interés en el campo de la salud reproductiva femenina debido a sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina y la función ovárica [1,2]

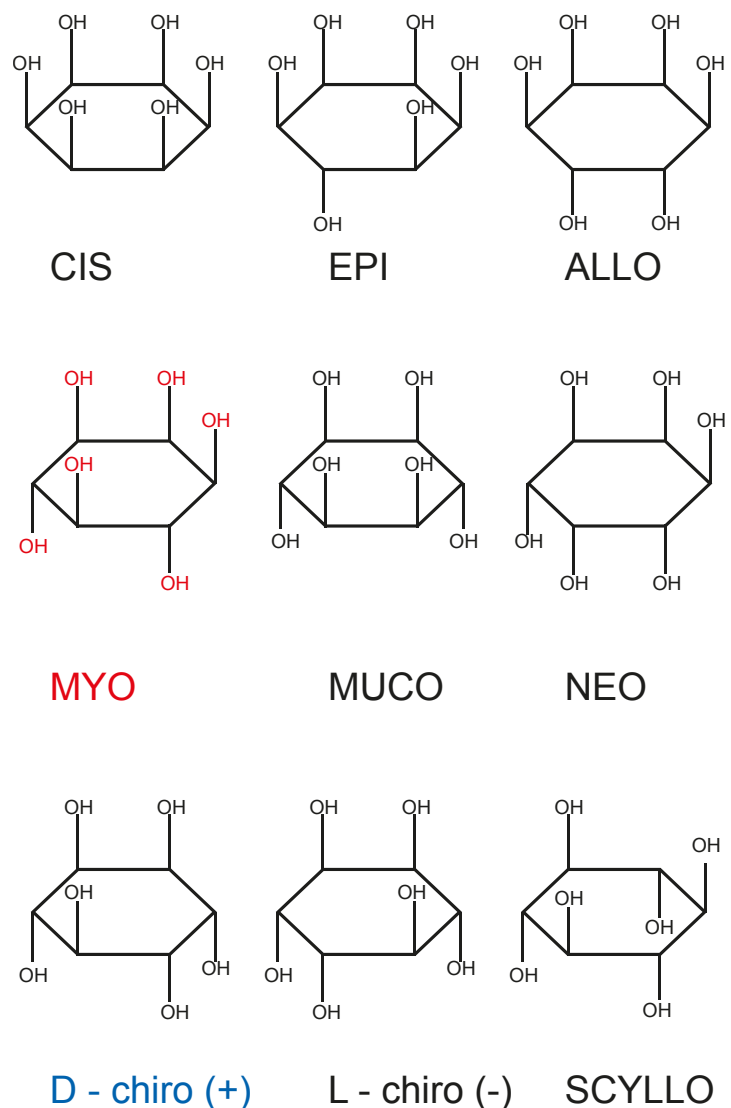


Figura 1. Estructura de los nueve isómeros de inositol

Distribución y funciones de los inositoles

► Dr. Patricio Barriga P.

El Myo es abundante en tejidos de alto consumo de glucosa como el cerebro, corazón y ovarios, mientras que el DCI se concentra en tejidos de almacenamiento de glucógeno como el hígado, músculo y tejido adiposo [3,4]. Ambos inositoles mejoran la resistencia a la insulina, reduciendo las concentraciones de insulina circulante [5].

En el ovario, el Myo aumenta la expresión del receptor de FSH y participa en su señalización, mientras que el DCI reduce la expresión de aromatasa en células de la granulosa y aumenta la síntesis de testosterona en células de la teca [5]. El Myo también influye en la liberación de Ca^{2+} intracelular, potencialmente beneficiando la maduración ovocitaria [6].

Proporción Myo/DCI y su relevancia fisiológica

► Dr. Patricio Barriga P.

La proporción Myo/DCI varía entre tejidos: 40:1 en plasma, 70-100:1 en líquido folicular del folículo dominante, y 20:1 en células de la teca [7]. Esta variación sugiere una regulación fisiológica específica de los tejidos. En mujeres con SOP, la proporción ovárica Myo/DCI disminuye drásticamente a 0.2:1 [7], lo que podría contribuir a la disfunción ovárica y anomalías de fertilidad.

Inositoles en SOP

► Dr. Patricio Barriga P.

En el SOP, los ovarios pueden mantener su sensibilidad a la insulina incluso en presencia de resistencia a la insulina sistémica, llevando a una mayor producción local de DCI a partir de Myo [16]. Las células de la teca en SOP producen más DCI que las células control, sugiriendo un patrón de inositoles intrínsecamente alterado [8].

Los inositoles son absorbidos activamente por transportadores específicos (SMT1, SMT2, HMIT) presentes en diversos tejidos [9]. La competencia entre Myo y DCI o la interferencia de otras moléculas pueden afectar su absorción, como se ha observado en el intestino con altas dosis de DCI o en la placenta en casos de diabetes gestacional [10,11].

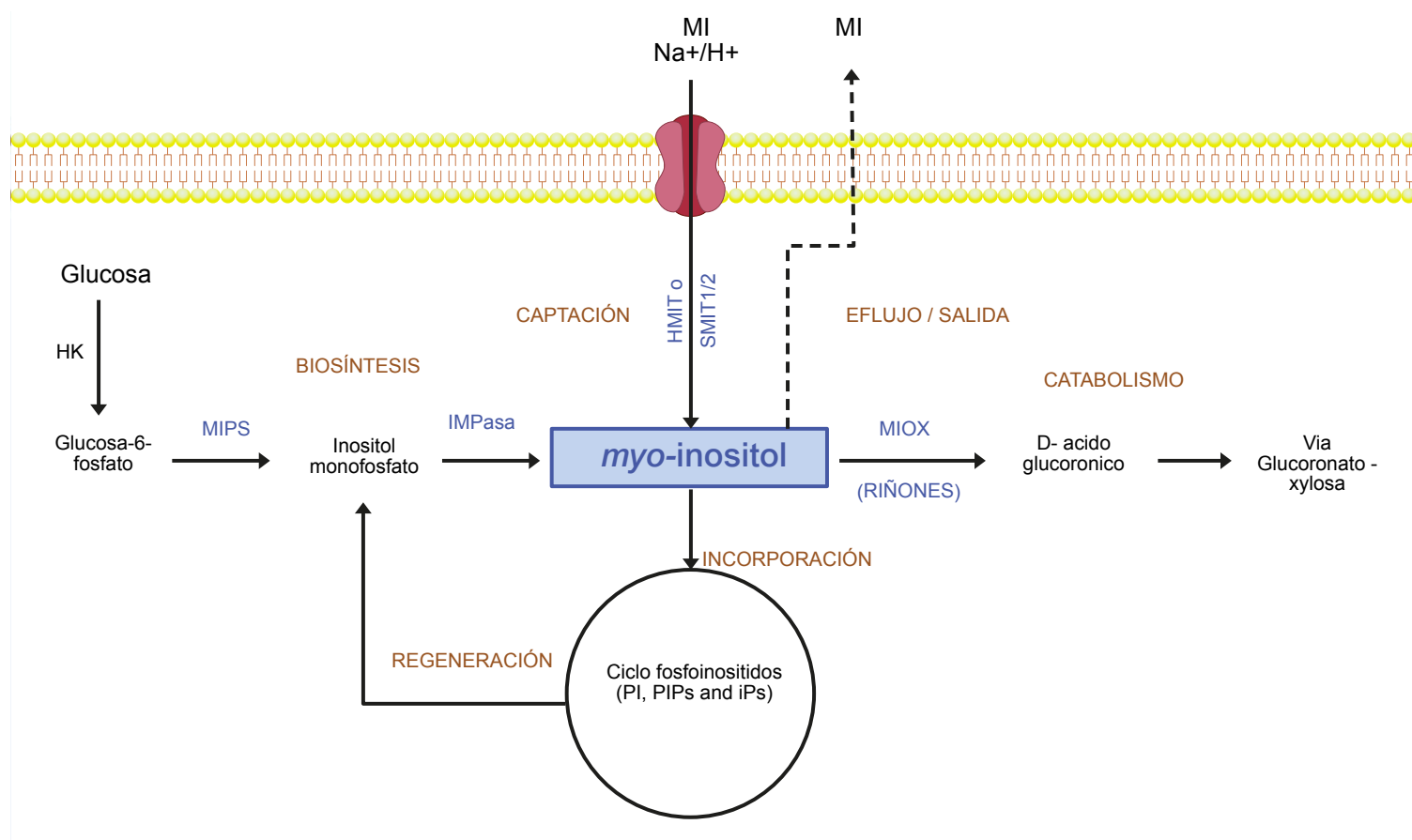


Figura 2. Absorción y biosíntesis del Mioinositol

Aunque numerosos estudios sugieren la utilidad de la suplementación con Myo y/o DCI en trastornos reproductivos, la escasez de ensayos controlados aleatorizados de alta calidad y algunos resultados clínicos contradictorios subrayan la necesidad de investigación adicional. Se requiere una revisión exhaustiva de la literatura y un consenso sobre el uso de inositoles en trastornos reproductivos, tanto en mujeres con SOP como sin él.

Evidencia y recomendaciones sobre el uso de inositoles en irregularidad menstrual y anovulación

Evidencia:

1. Los inositoles, especialmente el mioinositol (Myo), han mostrado efectos beneficiosos en la regulación del ciclo menstrual y la ovulación en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) [12, 13, 14].
2. Estudios observacionales y ensayos clínicos han reportado tasas de mejora en la regularidad menstrual y ovulación entre el 53.6% y el 72.1% con el uso de Myo [15, 16, 17].
3. La dosis de Myo más estudiada y con mejores resultados es de 4 g diarios [18].
4. Algunos estudios sugieren que la combinación de Myo y D-chiro-inositol (DCI) en una proporción 40:1 podría ser más efectiva que Myo solo [19, 20, 21].
5. La suplementación con Myo ha mostrado resultados comparables a la metformina en la mejora de la regularidad menstrual y la ovulación [22-27].

Recomendaciones:

1. Se recomienda el uso de Myo, preferiblemente a una dosis diaria de 4 g o su equivalente según presentación (polvo vs cápsulas blandas), en pacientes con SOP para mejorar las irregularidades menstruales y la anovulación (Recomendación fuerte, evidencia moderada).
2. La suplementación con Myo puede considerarse como una alternativa a la metformina, basándose en las preferencias individuales y los efectos secundarios (Recomendación débil, evidencia moderada).
3. No se recomienda el uso de inositoles para tratar irregularidades menstruales y anovulación en condiciones distintas al SOP debido a la falta de evidencia (Recomendación fuerte, evidencia baja).
4. Se necesitan más estudios para determinar la eficacia relativa de diferentes dosis y combinaciones de Myo y DCI, así como para evaluar su efectividad en diferentes fenotipos de SOP (Sin recomendación, necesidad de investigación).

Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en fertilidad, embarazo y resultados perinatales

Evidencia:

1. El mioinositol (Myo) desempeña un papel en la maduración ovocitaria y la proporción Myo/DCI en el líquido folicular se asocia con la calidad de los blastocistos [28].
2. Metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) no han mostrado un aumento significativo en las tasas de embarazo clínico o nacidos vivos con la suplementación de Myo en mujeres con SOP sometidas a FIV [29-33].
3. Un metaanálisis reportó una mejora en la tasa de embarazo clínico y aborto con Myo, pero incluyó estudios heterogéneos y de baja calidad.
4. La comparación entre Myo y metformina muestra resultados mixtos, con algunos estudios sugiriendo no inferioridad de Myo en cuanto a tasas de embarazo clínico.
5. Algunos estudios han asociado la suplementación con Myo (4 g/día) con una reducción en la cantidad de gonadotropinas necesarias para la estimulación ovárica en FIV [34].

Recomendaciones:

1. No se recomienda el uso de Myo en mujeres subfértiles con o sin SOP para aumentar la tasa de embarazo clínico o nacidos vivos, ya sea en inducción de ovulación o como pretratamiento en FIV (Recomendación fuerte, evidencia moderada).
2. Se puede considerar el uso de Myo (4 g/día) para reducir la dosis de FSH recombinante necesaria en la estimulación ovárica durante FIV en mujeres subfértiles con o sin SOP (Recomendación débil, evidencia moderada).
3. No se puede recomendar el uso de Myo como alternativa a metformina en mujeres con SOP subfértiles debido a la evidencia limitada y de baja calidad (Recomendación débil, evidencia baja).
4. Se necesitan más estudios de alta calidad para establecer la eficacia de los inositoles en la fertilidad y los resultados del embarazo, considerando diferentes dosis, tipos de inositoles y poblaciones específicas (Sin recomendación, necesidad de investigación).

Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en resultados obstétricos

Evidencia:

1. El embarazo se caracteriza por una resistencia a la insulina relativa, que puede acentuarse anormalmente y llevar a la diabetes mellitus gestacional (DMG).
2. La DMG se asocia con consecuencias adversas para la madre y el feto.
3. Las estrategias actuales de manejo de la DMG no previenen completamente las complicaciones del embarazo.
4. Los inositoles han mostrado potencial como sensibilizadores de la insulina, lo que podría ser beneficioso en la prevención y manejo de la DMG.
5. Se hipotetiza que los inositoles podrían ayudar a mantener niveles de glucosa más estables durante el embarazo, potencialmente reduciendo complicaciones como macrosomía fetal, hipoglucemia neonatal y trastornos hipertensivos del embarazo.

Recomendaciones:

1. No se puede recomendar definitivamente el uso de inositoles para la prevención o manejo de la DMG debido a la falta de evidencia clínica robusta (Recomendación débil, evidencia baja).
2. Se sugiere considerar el uso de inositoles como una intervención experimental en mujeres con alto riesgo de DMG, bajo supervisión médica y como parte de estudios clínicos (Recomendación débil, evidencia baja).
3. Se necesitan más estudios clínicos rigurosos para:
 - a) Confirmar la eficacia y seguridad de los inositoles en la prevención y manejo de la DMG.
 - b) Determinar las dosis óptimas y el momento ideal para iniciar la suplementación.
 - c) Identificar subgrupos de mujeres embarazadas que podrían beneficiarse más de esta intervención. (Sin recomendación, necesidad de investigación)
4. Los profesionales de la salud deben discutir los potenciales beneficios y riesgos del uso de inositoles con las pacientes, enfatizando la naturaleza preliminar de la evidencia actual (Recomendación fuerte, evidencia moderada).

Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en la prevención de Diabetes Gestacional (DMG)

Evidencia:

1. Ensayos controlados aleatorizados (ECA) [39-42] y estudios observacionales retrospectivos [43-45] han investigado el uso de inositoles en mujeres embarazadas no diabéticas con factores de riesgo para diabetes.
2. Ocho ECA reportaron una menor incidencia de DMG o reducción en alteraciones de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) o cambios en el índice HOMA-IR con mioinositol (Myo) y ácido fólico comparado con solo ácido fólico [44].
3. La dosis más común fue 4 g diarios de Myo, aunque algunos estudios exploraron diferentes dosis o combinaciones de Myo y D-chiro-inositol (DCI) [43,45].
4. Dos estudios observacionales retrospectivos reportaron niveles más bajos de glucosa en la PTOG y menor incidencia de DMG con una combinación de DCI y Myo [43,45].
5. No todos los estudios mostraron resultados positivos. Un ECA multicéntrico doble ciego no encontró diferencias significativas en la incidencia de DMG con 4 g diarios de Myo.
6. La evidencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es limitada y no concluyente [46].

Recomendaciones:

1. La suplementación con Myo a una dosis diaria de 2 o 4 g podría considerarse en la prevención primaria de DMG en mujeres con o sin SOP (Recomendación débil, evidencia moderada).
2. No se puede recomendar definitivamente el uso de inositoles para la prevención de DMG debido a la heterogeneidad de los resultados y la falta de estudios a gran escala (Recomendación débil, evidencia moderada).
3. Se necesitan estudios más amplios y rigurosos para:
 - a) Confirmar la eficacia de los inositoles en la prevención de DMG.
 - b) Determinar la dosis óptima y la combinación más efectiva de inositoles.
 - c) Identificar subgrupos de mujeres que podrían beneficiarse más de esta intervención. (Sin recomendación, necesidad de investigación)
4. Los profesionales de la salud deben discutir los potenciales beneficios y limitaciones de la evidencia actual sobre el uso de inositoles con las pacientes en riesgo de DMG (Recomendación fuerte, evidencia moderada).

Evidencia y recomendaciones sobre inositoles en mujeres con Diabetes Gestacional (DMG)

Evidencia:

1. Cuatro ensayos controlados aleatorizados (ECA) de diseño abierto han evaluado la suplementación con inositoles en mujeres con DMG [47-50].
2. Tres estudios reportaron valores más bajos del índice HOMA-IR en mujeres que recibieron 4 g diarios de mioinositol (Myo) comparado con el grupo control [47-48].
3. Un estudio comparó diferentes regímenes de inositoles (Myo, D-chiro-inositol (DCI), y una combinación), encontrando que el grupo de Myo mostró menor índice HOMA-IR, menor ganancia de peso materno y menor necesidad de inyecciones múltiples de insulina [48].
4. Un estudio en India con 2 g de Myo encontró mejor control glicémico y menor necesidad de terapia farmacológica adicional en el grupo de intervención [50].
5. No hay datos específicos sobre mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que desarrollan DMG.

Recomendaciones:

1. No se recomienda la suplementación rutinaria con Myo en mujeres con DMG para mejorar los resultados del embarazo debido a la evidencia limitada y heterogénea (Recomendación fuerte, evidencia baja).
2. Se podría considerar el uso de Myo (4 g diarios) en mujeres con DMG como una intervención experimental para mejorar la sensibilidad a la insulina, bajo supervisión médica y como parte de estudios clínicos (Recomendación débil, evidencia moderada).
3. Se necesitan más estudios para:
 - a) Confirmar la eficacia y seguridad de los inositoles en mujeres con DMG.
 - b) Determinar la dosis óptima y la combinación más efectiva de inositoles.
 - c) Evaluar los efectos en diferentes subgrupos de pacientes, incluyendo mujeres con SOP.
 - d) Investigar una gama más amplia de resultados maternos y fetales. (Sin recomendación, necesidad de investigación)
4. Los profesionales de la salud deben discutir los potenciales beneficios y limitaciones de la evidencia actual sobre el uso de inositoles con las pacientes con DMG, enfatizando la naturaleza preliminar de los hallazgos (Recomendación fuerte, evidencia moderada).

Evidencia y recomendaciones sobre inositoles y resultados neonatales

Evidencia:

1. Mio-inositol (Myo) y D-chiro-inositol (DCI) han demostrado reducir la incidencia de defectos del tubo neural (DTN) en modelos animales [51-53].
2. Niveles bajos de Myo en sangre materna se asocian con mayor riesgo de DTN en humanos [54,55].
3. Tres estudios piloto sugieren que la adición de 5-10 g diarios de Myo al ácido fólico en el período preconcepcional podría reducir la incidencia de DTN en embarazos de alto riesgo [54-57].
4. Ensayos controlados aleatorizados (ECA) han demostrado que 4 g diarios de Myo durante el embarazo en madres con riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG) reduce:
 - a) Peso al nacer
 - b) Incidencia de macrosomía
 - c) Hipoglucemia neonatal
 - d) Admisiones a unidades de cuidados intensivos neonatales
5. Un ECA mostró que 4 g de Myo fueron superiores a 500 mg de DCI o a la combinación de ambos en reducir la hipoglucemia neonatal.
6. En mujeres con DMG establecida, la suplementación con Myo (2-4 g diarios) redujo el peso al nacer.
7. La evidencia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es limitada y no concluyente.

Recomendaciones:

1. Se puede considerar la adición preconcepcional de Myo al ácido fólico en mujeres con un embarazo previo complicado por DTN resistente al ácido fólico, para reducir el riesgo de DTN en el recién nacido (Recomendación débil, evidencia moderada) [101-103].
2. Se puede considerar el uso de Myo a una dosis diaria de 4 g durante el embarazo para reducir el riesgo de macrosomía e hipoglucemia neonatal en madres con riesgo de DMG (Recomendación débil, evidencia moderada).
3. No se puede recomendar el uso rutinario de inositoles en mujeres con SOP para mejorar los resultados neonatales debido a la falta de evidencia suficiente (Recomendación fuerte, evidencia baja).
4. Se necesitan más estudios para:
 - a) Confirmar la eficacia y seguridad de los inositoles en diferentes poblaciones de embarazadas.
 - b) Determinar la dosis óptima y el momento ideal de suplementación.
 - c) Evaluar los efectos a largo plazo en los recién nacidos. (Sin recomendación, necesidad de investigación)

Conclusiones

El mioinositol (Myo) muestra potencial prometedor en el manejo de trastornos reproductivos femeninos, incluyendo el síndrome de ovario poliquístico y la prevención de diabetes gestacional.

Estas recomendaciones pretenden ser una guía valiosa, la toma de decisiones clínicas para los profesionales de la salud, la que debe basarse en una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios para cada paciente individual, teniendo en cuenta las opciones de tratamiento disponibles en el sistema de salud chileno para estas condiciones de salud. Es crucial que la comunidad científica chilena realice más estudios para obtener datos concluyentes sobre el uso de Myo en la población local.

Referencias:

- Kiani AK, Paolacci S, Calogero AE, Cannarella R, et al. (2021) From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 25:2390–2402. https://doi.org/10.26355/eurrev_202103_252792.
- Lagana AS, Rossetti P, Buscema M, La Vignera S, et al. (2016) Metabolism and ovarian function in pcos women: a therapeutic approach with inositols. *Int J Endocrinol*. <https://doi.org/10.1155/2016/6306410>
- Facchinetti F, Dante G, Neri I (2016) The ratio of MI to DCI and Its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences. *Front Gynecol Endocrinol*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23865-4_13
- Bizzarri M, Monti N, Piombaro A, Angeloni A, Verna R (2023) Myo-inositol and D-Chiro-inositol as modulators of ovary steroidogenesis: a narrative review.
- Hallman M, Arjomaa P, Hoppu K (1987) Inositol supplementation in respiratory distress syndrome: relationship between serum concentration, renal excretion, and lung effluent phospholipids. *J Pediatr* 110:604–610. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80561-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80561-9)
- Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon J-P (2014) Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci* 21:854–858. <https://doi.org/10.1177/1933719113518985>
- Ravanos K, Monastira G, Pavlidou T, Goudakou M, Prapas N (2017) Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects in blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21:5491–5498. https://doi.org/10.26355/eurrev_201712_13940
- Conway G, Dewailly B, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, et al. ESE PCOS Special Interest Group (2014) The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 171(P1):29 <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
- Swiglo BA, Murad MH, Schunemann HJ, Kunz R, et al. (2008) A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93:666–673. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1907>
- Van Trotsenburg P, Stoupa A, Leger J, Rohrer T, et al. (2021) Congenital Hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update-an endo-european reference network initiative endorsed by the European society for pediatric endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 31:387–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
- Jaye A, Zhilin L, Yi Athena R, Wang-Song W, et al. (2016) Enhanced inflammatory transcriptome in the granulosa cells of women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 101:3459–3468. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4275>
- Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):39–42.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, et al. (2007) Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 23:700–703. <https://doi.org/10.1080/09513590701672405>
- Ikram-u-Allah NS, Qaiser Javed I, Shazia Z, Tayyiba W (2020) Myoinositol in restoring spontaneous ovarian activity in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Escalio*. <https://doi.org/10.51273/esc.20.2516310>
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G (1999) Ovarian and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 340:1314–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401703>
- Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE (2002) Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 8:417–423. <https://doi.org/10.4158/EP.8.6.417>
- La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cianci A (2015) The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 31:52–56. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.964201>
- Nordio M, Basciani S, Camajani E (2019) The 40:1 myoinositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23:5512–5521.
- Greff D, Juhász, A.E., Váncsa, S. 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* 21, 10 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
- Chiu TT, Rogers MS, Britton-Jones C, Haines (2003) Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod* 18:408–416. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg113>
- Teebe HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, et al. International PCOS Network (2023) Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Endocrinol* 189(2): G43–G64. <https://doi.org/10.1093/ejendo/ivad096>
- Giotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino M (2011) Effects of myo-inositol supplementation on oocyte quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(5):509–514
- Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V (2013) Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. *A Randomized stud Gynecol Endocrinol* 29(4):375–379. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.743020>
- Pacchiarotti A, Carlomagno G, Antonini G, Pacchiarotti A (2016) Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 32(1):6973. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101444.60>
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C (2018) Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>
- Mendoza N, Perez L, Simoncini T, Genazzani A (2017) Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online* 35:529–535. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.07.005>
- Lagana AS, Vitagliano A, Noventa M, Ambrosini G, D'Anna R (2018) 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* 298(4):675–684.
- Schiliaci R, Mangione D, Lo Monte G, Vassiliadis A (2012) Inositol supplementation and IVF outcome: preliminary data. *J Gynaecol Obstet* 24(1):38–44
- Nazirudeen R, Sridhar S, Priyanka R, Sumathi B, et al. (2023) A randomized controlled trial comparing myoinositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 99(2):198–205. <https://doi.org/10.1111/cen.4931>
- Lain KY, Catalano PM (2007) Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 50(4):938–948. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31815a5494>
- Catalano PM, Bantyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, et al. (2012) The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 35(4):780–786. <https://doi.org/10.2337/dc11-1790>
- Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, et al. (2013) Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. preventive services task force and the national institutes of health office of medical applications of research. *Ann Intern Med* 159:123–129. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661>
- D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, Caruso C, et al. (2013) Myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 36:854–857. <https://doi.org/10.2337/dc12-1371>
- Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S (2011) Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(4):452–457
- Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D'Anna R, Neri I, Facchinetti F (2016) Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(19):3234–3237. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478>
- Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S (2017) The Prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 40(6):759–763. <https://doi.org/10.2337/dc16-2449>
- Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, Vitacolonna E, Matti PA, Berghella V, Liberati M (2020) The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 33(5):743–751. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500545>
- Vitale SG, Corrado F, Caruso S, Di Benedetto A, Giunta L, Cianci A, D'Anna R (2021) Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes - a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* 72(5):670–679. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1852191>
- Godfrey KM, Barton SJ, El-Heis S, Kenealy T, Nield H, Baker PN, Chong SY, Cutfield W, Chan SY, NIPPeR Study Group (2021) Myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception for glycemia in pregnancy: NIPPeR international multicenter double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care* 44(5):1091–1099. <https://doi.org/10.2337/dc20-2515>
- Chan SY, Yong HEJ, Chang HF, Barton SJ, Galani S, Zhang H, Wong JT, Ong J, Ebreo M, El-Heis S, Kenealy T, Nield H, Baker PN, Chong SY, Cutfield W, Godfrey KM, NIPPeR Study Group (2022) Peripartum outcomes after combined myo-inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception: the NIPPeR randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100714>
- Amaefule CE, Dymoussi Z, Gonzalez Carreras FJ, Pardo Llorente MDC, Lanz D, Dodds J, Sweeney L, Pizzo E, Thomas A, Heighway J, Daru J, Sobhy S, Poston L, Khalil A, Myers J, Harden A, Hitman G, Khan KS, Zamora J, Pérez T, Huda MSB, Thangaratnam S (2022) Myo-inositol nutritional supplement for prevention of gestational diabetes (EMMY): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial with nested qualitative study. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050110>
- Esmailzadeh S, Ghadimi R, Mashayekh-Amiri S, Delavar MA, Basirat Z (2023) The effect of myo-inositol supplementation on the prevention of gestational diabetes in overweight pregnant women: a randomized, double-blind, controlled trial. *Minerva Obstet Gynecol* 75(4):357–364. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05036-9>
- Dell'Edera D, Sarlo F, Allegritti A, Simone F, Lupo MG, Epifania AA (2017) The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomed Rep* 7(2):169–172. <https://doi.org/10.3892/br.2017.939>
- Dell'Edera D, Sarlo F, Allegritti A, Epifania AA, et al. (2017) Prevention of neural tube defects and maternal gestational diabetes through the inositol supplementation: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21(14):3305–3311 (PMID: 28770950)
- D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A (2012) Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 28(6):440–442. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.633665>
- Santamaria A, Alibrandi A, Di Benedetto A, Pintaudi B, et al. (2018) Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. *Am J Obstet Gynecol* 219(3):300.e1-300.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.018>
- Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, Di Benedetto A (2011) The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med* 28(8):972–975. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x>
- Fraticegli F, Celentano C, Zecca IA, Di Vieste G, Pintaudi B, Liberati M, Franzago M, Di Nicola M, Vitacolonna E (2018) Effect of inositol stereoisomers at different dosages in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetol* 55:805–812. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1157-4>
- D'Anna R, Corrado F, Lodo S, Gullo G, Giunta L, Di Benedetto A (2021) Myoinositol plus α-lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep* 11(1):8866. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88329-x>
- Kulshrestha V, Balani S, Kachhawa G, Vanamail P, Kumari R, Sharma JB, Bhatla N (2021) Efficacy of myoinositol in treatment of gestational diabetes mellitus in Asian Indian women: a pilot randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 260:42–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.02.017>
- Cavalli P, Ronda E (2017) Myoinositol: the bridge (ponti) to reach a healthy pregnancy. *Int J Endocrinol* 2017:5846286. <https://doi.org/10.1155/2017/5846286>
- Cogram P, Tesh S, Tesh J, Wade A, Allan G, Greene ND, Copp AJ (2002) D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod* 17:2451–2458. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.9.2451>
- Facchinetti F, Cavalli P, Copp AJ, D'Anna R, Kandaraki E, Greene NDE, Unfer V, Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research (2020) An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 16(12):1187–1198.
- Groenen PM, Peer PG, Wevers RA, Swinkels DW, Franke B, Mariman EC, Steegers-Theunissen RP (2003) Maternal myo-inositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with Spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 189:1713–1719. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(03\)00807-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(03)00807-x)
- Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R (2001) Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology* 12:630–635. <https://doi.org/10.1097/00001648-200111000-00009>
- Cavalli P, Tedoldi S, Riboli B (2008) Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82:540–542. <https://doi.org/10.1002/bdra.20454>
- Cavalli P, Tonni G, Grosso E, Poggiani C (2011) Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91(11):962–965. <https://doi.org/10.1002/bdra.22853>
- Greene ND, Leung K-Y, Gay V, Burren K, Mills K, Chitty LS, Copp AJ (2016) Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br J Nutr* 115:974–983. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005322>



Edición N° 15, marzo 2025
www.socheg.org