

## Zastosowanie mioinozytolu u młodocianych pacjentek z cechami klinicznymi PCOS

## The myoinositol in the treatment of girls with PCOS – preliminary analysis

<sup>1</sup>Dariusz Radomski, <sup>2</sup>Grażyna Jarząbek-Bielecka

<sup>1</sup>Raddar-Med, Warszawa, <sup>2</sup>Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii Kliniki Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UMP

<sup>1</sup>„Raddarmed” Warsaw, <sup>2</sup>Department of Perinatology and Gynecology, Division of Developmental Gynecology and Sexology, Poznań University of Medical Sciences, Poland

### Słowa kluczowe

mioinozytol, dziewczęta, ginekologia

### Key words

myoinositol, girls, gynecology

### Streszczenie

Dokonano wstępnej analizy zastosowania mioinozytolu w terapii 3-miesięcznej u młodocianych pacjentek Pracowni Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii z zaburzeniami miesiączkowania typu oligomenorrhoea, nadwagą i cechami PCOS w badaniu klinicznym. (Rzeczywisty rozwój dziewcząt jest monitorowany stosowanymi w aukuologii i ginekologii wieku rozwojowego metodami). Pacjentki te zostały skierowane do dalszej diagnostyki w Klinice Ginekologii. Preparaty z mioinozytolem zdają się mieć znaczenie wspomagające w leczeniu objawów związanych z PCOS. Pacjentki wymagają kontynuacji badań, stosowania właściwej diety, aktywności fizycznej i dalszej terapii.

### Abstract

A preliminary analysis of the use of myoinositol in the 3-month treatment in adolescent patients of the Unit of Paediatric and Adolescent Gynaecology and Sexology, Department of Gynaecology, Faculty of Perinatology and Gynaecology, Poznań University of Medical Sciences with oligomenorrhoea menstrual disorders, overweight and PCOS features in a clinical trial. (Girls' development is monitored by methods used in the aukuology and children gynecology). These patients were referred for further diagnosis in the Department of Gynecology. The preparations with myoinositol seem to have a significant role in the treatment of symptoms associated with PCO. Patients require continued testing, proper diet, physical activity and further therapy.

Endokrynol. Ped. 2019.18.1.66.37-44.

© Copyright by PTEIDD 2019

Pediatr. Endocrinol. 2019.18.1.66.37-44.

© Copyright by PTEIDD 2019

Dokładne mechanizmy patogenetyczne PCOS nie zostały dotychczas do końca wyjaśnione. W powstaniu tego zespołu nie bez znaczenia są zarówno czynniki genetyczne, hormonalne, jak i środowiskowe. Powszechnie uważa się, że czynnikiem pierwotnym są zaburzenia steroidogenezy w komórkach osłonki pęcherzyka jajnikowego, prowadzące do nadmiernego wytwarzania androgenów. Mniejszą rolę odgrywają zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–jajnik. Od niedawna w terapii wspomagającej leczenie PCOS zastosowanie znajduje mioinozytol. Inozytol jest to organiczny związek chemiczny z grupy cukroli, cykliczny sześciowęglowy alkohol polihydroksylowy zawierający sześć grup hydroksylowych. Bywa określany jako witamina B8, nie jest jednak witaminą, gdyż może być syntetyzowany przez organizm. Szczególnie dwa jego izomery, czyli mioinozytol i D-chiro-inozytol odrywają rolę w problemie klinicznym, jakim jest PCOS.

---

## Cel

Wstępna analiza zastosowania mioinozytolu u młodocianych pacjentek z cechami klinicznymi PCOS.

---

## Materiał

33 dziewczęta w wieku 17 lat, pacjentki Pracowni Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii Kliniki Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii UMP.

---

## Metoda

Wstępna ocena objawów klinicznych przed i po 3-miesięcznym zastosowaniu mioinozytolu.

---

## Wyniki

U wszystkich 33 dziewcząt stwierdzono II stopień hirsutyzmu w skali Ferrimana-Galweya, ciężki trądzik, wiek menarche 13 lat, miesiączki nieregularne co 6-8 tygodni; w badaniu usg obraz jajników jak w zespole PCOS; BMI 26. Zalecono preparat z mioinozytolem raz dziennie w terapii 3-miesięcznej. Obserwacja przez 3 miesiące efektu stosowania mioinozytolu u badanych pacjentek

z ciężkim trądzikiem wykazała istotną redukcję zaawansowania trądziku (do stopnia umiarkowanego w skali pięciostopniowej), nie zmieniło się natomiast nasilenie hirsutyzmu (II stopień w skali Ferrimana-Galweya). Badane pacjentki spełniały diagnostyczne wstępne kryteria PCOS; wymagane są dalsze badania kliniczne, na które zostały skierowane do Kliniki Ginekologii. Pacjentki wymagają także stosowania właściwej diety, aktywności fizycznej i dalszej terapii.

---

## Wniosek

Preparaty z mioinozytolem zdają się mieć znaczenie wspomagające w leczeniu objawów związanych z PCOS.

---

## Dyskusja

Zespół wielotorbielowatych jajników jako pierwsi opisali Stein i Leventhal w roku 1935, wskazując na zespół objawów obejmujący wtórny brak miesiączki i wynikającą z niego niepłodność, a także otyłość i męski typ owłosienia, który to obraz kliniczny powiązali ze znacznym powiększeniem jajników i pogrubieniem ich osłonki stwierdzonym w badaniu anatomopatologicznym [1]. W 1960 r. użyto terminu polycysticovarysyndrome (PCOS), zastępując historyczną nazwę zespołu Steina-Leventhala oraz określając charakterystyczne kliniczne i histopatologiczne cechy zespołu. Należy podkreślić, że jest to jeden z najbardziej heterogennych zespołów endokrynych [2]. Stwierdzono różnice w częstości jego występowania, obrazie i przebiegu klinicznym zależnie od czynników etnicznych i rasy badanych kobiet [3]. Obraz kliniczny PCOS może być bardzo różnorodny — od dyskretnych zaburzeń miesiączkowania bez widocznego hiperandrogenizmu do tych opisanych przez Steina i Leventhala. Częstość występowania PCOS waha się od 5%, a w populacjach o dużym rozpowszechnieniu otyłości nawet do 10% kobiet w wieku rozrodczym [2,4]. Rozpoznanie tego tak często występującego zespołu jest, niestety, trudne z uwagi na różnorodność obrazu klinicznego i profilu hormonalnego oraz istotne kontrowersje wokół jego definicji.

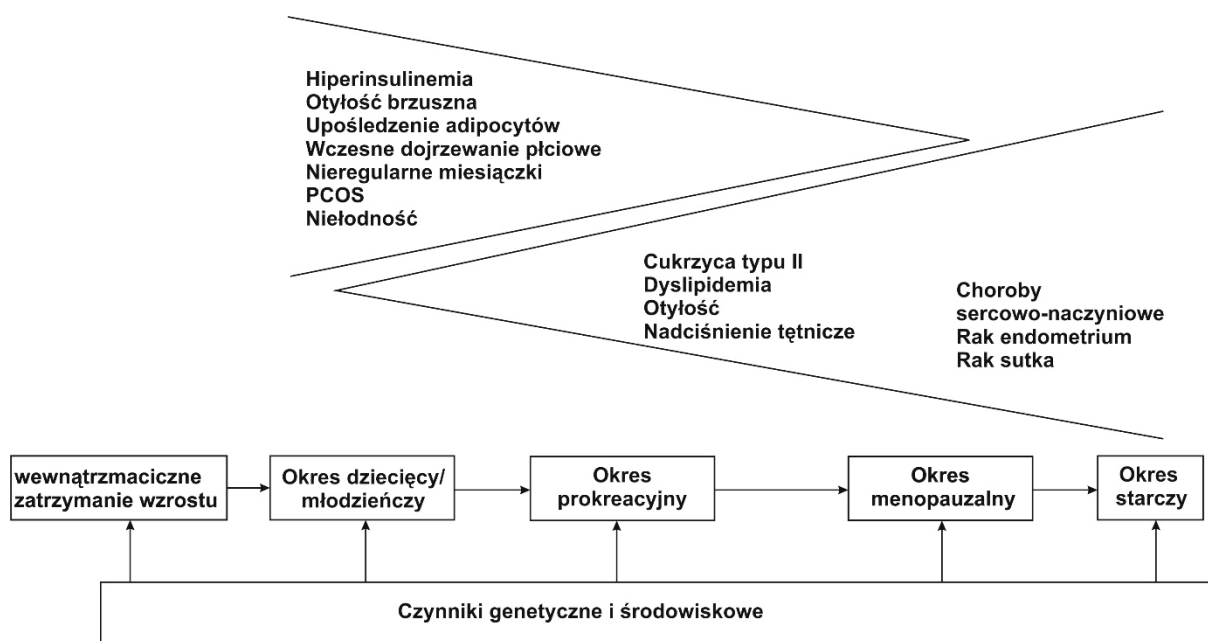
W 1990 r. Amerykański Narodowy Instytut Zdrowia (NIH, National Institute of Health) opracował kryteria diagnostyczne, w których jako zasadnicze cechy PCOS przyjął nadmierne jajniko-

we wydzielanie androgenów (hiperandrogenizm kliniczny lub biochemiczny) oraz brak owulacji (anowulacja) przy wykluczeniu innych jednostek chorobowych przebiegających z hiperandrogenemią. W praktyce klinicznej PCOS wymaga więc różnicowania z hiperprolaktynemią, wrodzonym przerostem kory nadnerczy, zespołem/chorobą Cushinga, nowotworami produkującymi androgeny i niedoczynnością tarczycy [5]. Jednak w świetle prowadzonych badań zauważono potrzebę modyfikacji powyższej definicji [6]. W 2003 r. podczas konferencji w Rotterdamie grupa ekspertów (*The Rotterdam ESHRE/ASRM — European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine, Consensus Workshop Group 2003*) zmieniła kryteria rozpoznawania PCOS. Według nich o rozpoznaniu tego zespołu decyduje obecność przynajmniej dwóch spośród trzech objawów: rzadkie owulacje lub brak owulacji, a co się z tym wiąże zaburzenia miesiączkowania o charakterze oligomenorrhea, kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu, obecność wielotorbielowatych jajników w obrazie ultrasonograficznym po wykluczeniu innych schorzeń przebiegających z hiperandrogenizmem [7]. Warto podkreślić, że obecne kryteria biorą pod uwagę szersze spektrum zaburzeń czynności jajników niż w poprzednich definicjach i obejmują znacznie więcej kobiet, w tym z hiper-

androgenizmem i cyklami owulacyjnymi, obok kobiety z anowulacją i bez nadmiaru androgenów. W 2006 r. międzynarodowe Towarzystwo ds. Nadmiaru Androgenów i PCOS (*AES&PCOS, Androgen Excess&PCOS Society*) zaproponowało, by przyjąć, iż do rozpoznania PCOS konieczne są wszystkie poniższe kryteria: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia, oligo-/anowulacja i/lub obecność wielotorbielowatych jajników w obrazie USG przezpochwowym oraz wykluczenie innych przyczyn nadmiaru androgenów. Zgodnie z tymi zaleceniami nie można rozpoznać PCOS, jeśli w obrazie klinicznym brakuje cech hiperandrogenizmu lub w badaniu laboratoryjnym nie stwierdza się cech hiperandrogenemii.

Pomimo ponad 80-letniej historii badań etiopatogeneza PCOS jest wciąż niejasna. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa zaproponowano model historii tej jednostki chorobowej.

Najnowsze badania epidemiologiczne wykazują istotnie większą częstość występowania PCOS u kobiet urodzonych z niską masą urodzeniową [8]. Pomimo że przejściowy hiperandrogenizm jest fizjologicznym stadium dojrzewania płciowego kobiet, liczne badania potwierdzają korelację między wczesnym rozpoczęciem stadium adrenarche a rozwojem pełnoobjawowego PCOS w wieku reprodukcyjnym [9]. Zgodnie z ryc. 1 największe zaburzenie zdrowia u kobiet z PCOS obserwowana-



Ryc. 1. Model opisujący naturalną historię rozwoju PCOS  
 Fig. 1. Model describing the natural history of PCOS development

ne są w wieku prokreacyjnym, a ich odległe skutki występują aż do okresu starości. Panuje zgodny pogląd, że mechanizmem łączącym wymienione na rysunku choroby współistniejące jest insulinooporność i hiperinsulinemia.

## Insulinooporność a PCOS

Już na początku lat 80. XX w. zaobserwowano, że insulinooporność i podwyższone stężenie insuliny mogą odgrywać dużą rolę w etiopatogenezie PCOS [10,11]. Stwierdzono również istnienie związku pomiędzy występowaniem zmian skórnych o typie rogowacenia ciemnego (*acanthosis nigricans*) a ciężką opornością na insulinę oraz występowaniem hiperandrogenizmu i braku owulacji u części pacjentek z PCOS [12]. Obserwacja ta sugerowała możliwość istnienia wspólnej etiologii pomiędzy hiperandrogenizmem, insulinoopornością i hiperinsulinemią, chociaż dokładny patomechanizm tych zaburzeń nie został jeszcze poznany. Warunkiem aktywności biologicznej insuliny jest jej połączenie się ze swoistym receptorem oraz prawidłowa czynność kompleksu receptorowego. Wyniki badań wskazują jednak, że u kobiet z PCOS liczba receptorów insulinowych i ich powinowactwo do insuliny są prawidłowe. Dlatego bardziej prawdopodobnym mechanizmem powstawania insulinooporności w tej grupie kobiet są wewnątrzkomórkowe zaburzenia dróg sygnalizacyjnych działania insuliny. Dunaif i wsp. w swych badaniach nad receptorowymi mechanizmami insulinooporności w PCOS zasugerowali, że wzrost autofosforylacji reszt serynowych podjednostki b receptora insulinowego obniża aktywność kinazy białkowo-tyrozynowej, co może być jednym z mechanizmów prowadzących do insulinooporności postreceptorowej u kobiet z PCOS [13]. Sugeruje się także istnienie defektu genu kodującego białko odpowiedzialne zarówno za fosforylację seryny receptora insulinowego, jak i enzymu odpowiedzialnego za syntezę androgenów nadnerczowych i jajnikowych – P450c17 [14]. Fosforylacja cytochromu P450c17 może nasilać aktywność enzymów biorących udział w jajnikowej syntezie androgenów (17,20-liazy) [15]. Wskazywałoby to na wspólne uwarunkowania zaburzeń syntezy steroidów, prowadzących do hiperandrogenizmu oraz defektu działania insuliny, prowadzącego do insulinooporności. Na uwarunkowania genetyczne PCOS wskazują także zaburzenia sekrecji i działania insuliny stwierdzone u krewnych I stopnia pacjentek z tym

zespołem. Wymienia się także geny regulujące sekrecję insuliny, takie jak gen kodujący receptor insulinowy, gen VNRT (rozproszone fragmenty genu insuliny), gen substratu receptora insulinowego, gen IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1 – *insulin-like growth factor 1*), gen receptora dla IGF-1 oraz gen białka wiążącego IGF-1. Natomiast wielu autorów podkreśla występowanie PCOS u predysponowanych genetycznie kobiet po zadziałaniu czynnika inicjującego, takiego jak otyłość czy hiperinsulinemia [16]. Częstość współwystępowania PCOS u siostr wynosi natomiast 50% [17].

Oprócz opisanych powyżej mechanizmów molekularnych wpływ insuliny na produkcję androgenów może być także efektem jej bezpośredniego działania na gonadę żeńską. W jajnikach receptory dla insuliny obecne są w komórkach warstwy ziarnistej, komórkach osłonki pęcherzyków oraz w podścielisku jajnika. Insulina w wyższych stężeniach może wywierać wpływ na steroidogenezę jajnikową także poprzez receptory dla IGF-1 [11], który jest jednym z czynników stymulujących syntezę androgenów w komórkach tekalnych jajnika. Jednocześnie hiperinsulinemia pośrednio nasila jajnikową produkcję androstendionu przez zwiększenie wrażliwości komórek ziarnistych jajnika na działanie LH. Wykazano ponadto, że mediatory receptora insulinowego pośredniczą w przekazywaniu informacji z FSH do oocytu. Regulują także podziały mejotyczne. Dodatkowo wysokie stężenia insuliny hamują wątrobową syntezę białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, sex hormone binding globulin), co w konsekwencji zwiększa stężenie wolnych, biologicznie aktywnych androgenów w surowicy krwi. Ocenia się, że insulinooporność i hiperinsulinemia dotyczą ponad 50% pacjentek z PCOS w porównaniu z 10–25% kobiet w populacji ogólnej [18] i wiążą się ze zwiększonym występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego oraz cukrzycy typu 2 [19]. Insulinooporność może występować niezależnie od wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), ale znacznie częściej stwierdza się ją u kobiet otyłych z PCOS (ok. 70%) niż u szczupłych (ok. 30%) [11]. Ponadto otyłość, zwłaszcza typu brzusznej, znacząco wpływa na stopień insulinooporności [20].

W leczeniu pacjentek z PCOS można wyróżnić dwa cele. Celem krótkoterminowym jest redukcja skutków zdrowotnych PCOS okresu reprodukcyjnego, czyli głównie poprawa jakości życia seksualnego i umożliwienie urodzenia zdrowego dziecka. Celem długoterminowym terapii jest minimalizacja powikłań zdrowotnych współistniejących z ze-

społem wielotorbielowości jajników. W świetle modelu z ryc. 1 można też rozważyć dostępność i skuteczność profilaktyki farmakologicznej jeszcze w okresie przedreprodukcyjnym. Dotychczas brak jest badań rekomendujących takie leczenie również dlatego, iż nie opracowano testów predykcyjnych umożliwiających różnicowanie między przejściowym hiperandrogenizmem młodzieńczym a odpowiednio wysokim ryzykiem rozwoju PCOS w wieku reprodukcyjnym.

Ponieważ hiperinsulinomia wydaje się być kluczowym czynnikiem biorącym udział we wszystkich dysregulacjach u pacjentek z PCOS, redukcja insulinooporności jest jednym z najważniejszych farmakodynamicznych celów terapii. Dlatego w standardach leczenia od lat stosuje się leki znane w diabetologii, np. metforminę wykazującą dobre efekty terapeutyczne.

W ostatnich latach pojawiają się liczne badania wskazujące na możliwość stosowania mioinozytolu w terapii pacjentek PCOS.

Inozytol jest to, jak wspomniano, organiczny związek chemiczny z grupy cukroli, cykliczny sześciowęglowy alkohol polihydroksylowy zawierający sześć grup hydroksylowych. Bywa określany jako witamina B8, nie jest jednak witaminą, gdyż może być syntetyzowany przez organizm. Szczególnie dwa jego izomery, czyli mioinozytol i D-chiro-inozytol odrywają rolę w omawianym problemie klinicznym. Są bowiem drugorzędowymi przekaźnikami wchodzącymi w skład receptorów insulinowych. Mioinozytol wzbudza ekspresję przekaźników białkowych glukozy (GLU-4). Natomiast drugi izomer bierze udział w kaskadzie reakcji prowadzących do syntezy glukagenu [21].

Na chwilę obecną opublikowano 5 meta analiz obejmujących randomizowane badania kliniczne, które oceniały skuteczność terapii izomerami inozytolu pacjentek z PCOS. W najnowszej metaanalizie przeanalizowano 6 prób klinicznych porównujących efekt leczenia mioinozytolem z terapią metforminą pod względem stężenia insuliny na czczo, wartości indeksu HOMA, stężenia testosteronu, SHBG oraz BMI. Nie wykazano przewagi korzyści metforminy nad mioinozytolem [22]. Zwrócono zaś uwagę na lepsze tolerowanie przez pacjentki suplementu.

Obiecujących danych dostarczyła metaanaliza wykonana przez Lagana et al. obejmująca 812 pacjentek poddanych stymulacji gonadotropinami w celu uzyskania owulacji. Równoczesne podawanie mioinozytolu zwiększyło skuteczność stymulacji przy zmniejszonej dawce FSH o średnio 15%

oraz istotnie zredukowało częstość występowania hiperstymulacji jajników [23].

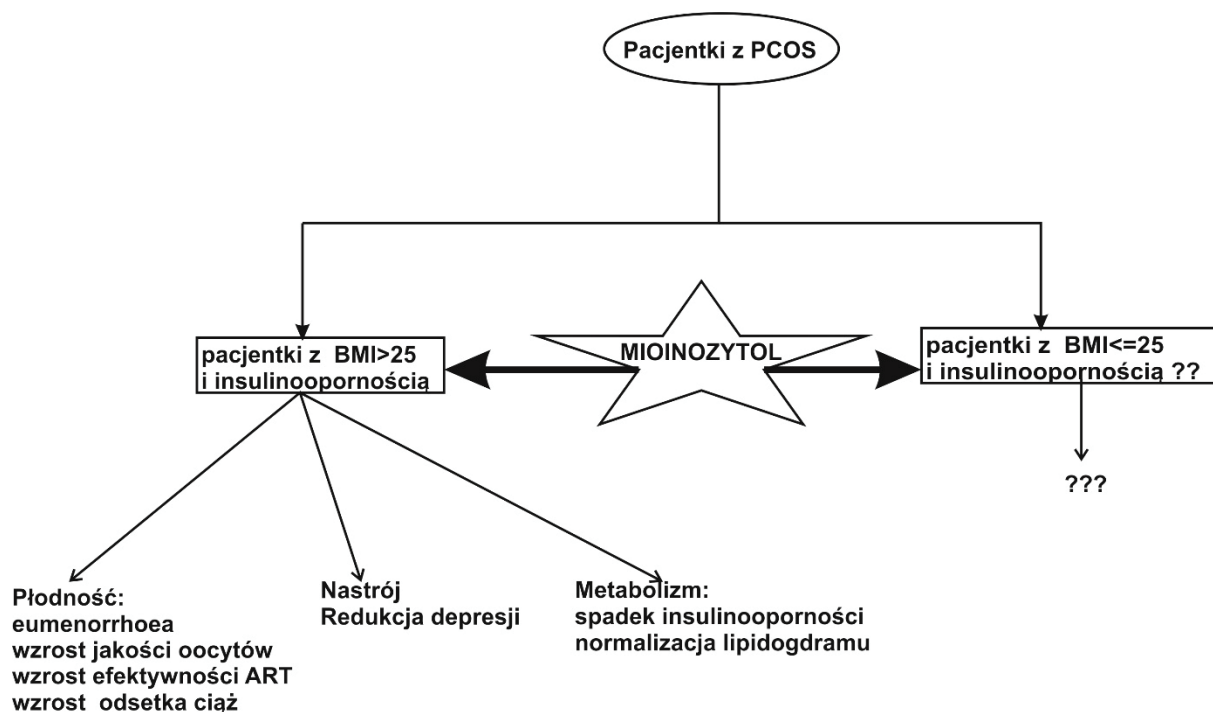
Natomiast w pojedynczych badaniach randomizowanych wykazywano pozytywny wpływ mioinozytolu na normalizację cykli miesięczkowych, parametry lipodogramu, ciśnienie tętnicze krwi oraz wskaźniki antropometryczne. Badania Minozzi et al. wykazały, że jednoczesne podawanie 4 g mioinozytolu z dwuskładnikową tabletką antykoncepcyjną zwiększa efektywność redukcji negatywnych efektów PCOS [24]. Podobną synergię uzyskano, łącząc ten suplement z cytrianem kłomifenu, poprawiając tym samym wskaźniki owulacji i odsetek ciąż [25]. Istnieją też doniesienia, że izomery inozytolu poprawiają zarówno jakość oocytów, jak też ich zdolność do wnikania plemnika do komórki jajowej podczas zapłodnienia *in vitro* [26]. Efekt ten uzyskuje się także przez poprawę działania receptorów dla insulinopodobnych czynników wzrostu, które odgrywają zasadniczą rolę w regulacji steroidogenezy jajnikowej oraz dojrzewania pęcherzyków z oocytami.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Mukai et al. potwierdziły pozytywny wpływ tego suplementu na stany depresyjne i lękowe [27]. Brak jest jednak danych o potencjalnym wpływie na jakość reakcji seksualnych.

Analizując działanie terapeutyczne mioinozytolu na zespół PCOS, trzeba podkreślić, że badania nie uwzględniały zróżnicowania leczonych pacjentek ze względu na postać fenotypową PCOS. Pacjentki z klasycznym fenotypem, a więc otyłością i rozwiniętą insulinoopornością w tych badaniach dominowały. Badania Sirotty et al. wykazały nieliniowo rosnącą zależność między BMI a wartością indeksu HOMA, natomiast w pracy Pelanisa et al. szczupłe pacjentki z PCOS nie wykazywały subklinicznej i klinicznej postaci cukrzycy typu 2 [28,29, 30,31]. Zacytowane wyniki badań unieumożliwiają ekstrapolację efektywności substytucji mioinozytolu na całą populację pacjentek z PCOS. Podsumowanie farmakodynamicznego efektu tego suplementu przedstawiono na rys. 2.

Dotychczas brak jest też badań analizujących zależności efektu terapeutycznego od dawki, co jest typową sytuacją przy suplementach. Trudno więc ocenić, jaka dawka jest skuteczna. Istnieje tylko jedna praca Carlomagna et al., w której wykazano, że dawka terapeutyczna 4g/dobę nie wykazuje żadnych efektów ubocznych [30].

U wszystkich 33 dziewcząt stwierdzono II stopień hirsutyzmu w skali Ferrimana-Galweya, ciężki trądzik, wiek menarche 13 lat, miesiączki



**Ryc. 2.** Podsumowanie efektów terapii mioinozytolem u pacjentek z PCOS  
**Fig. 2.** Summary of the effects of myoinositol therapy in patients with PCOS

nieregularne co 6-8 tygodni; w badaniu usg obraz jajników jak w zespole PCOS; BMI 26. Zalecono preparat z mioinozytolem raz dziennie w terapii 3-miesięcznej. Obserwacja przez 3 miesiące efektu stosowania mioinozytolu u badanych pacjentek z ciężkim trądzikiem wykazała istotną redukcję zaawansowania trądziku (do stopnia umiarkowanego w skali pięciostopniowej). Nie zmieniło się natomiast nasilenie hirsutyzmu (II stopień w skali Ferrimana-Galweya). Badane pacjentki spełniały diagnostyczne wstępne kryteria PCOS; wymagane są dalsze badania kliniczne, na które zostały skierowane do Kliniki Ginekologii.

Pacjentki wymagają także stosowania właściwej diety, aktywności fizycznej i dalszej terapii.

Dieta u pacjentek z PCOS powinna być opracowana indywidualnie dla każdej pacjentki z uwzględnieniem masy ciała rzeczywistej i należącej, stanu fizjologicznego i współistniejących problemów oraz preferencji żywieniowych i kulturowych. Bardzo istotna jest aktywność fizyczna [32].

### Wniosek

Preparaty z mioinozytolem zdają się mieć znaczenie wspomagające w leczeniu objawów związanych z PCOS.

- Stein I., Leventhal M.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obst. Gynaecol.*, 1935:29, 181-191.
- Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O.: The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004:89, 2745-2749.
- Carmina E., Koyama T., Chang L., Stanczyk F.Z., Lobo R.A.: Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992:167, 1807-1812.
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E.: Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 2007:370, 685-697.
- Rachoń D.: Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2012:120, 205-209.
- Franks S.: Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006:91, 786-789.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2004:81, 19-25.
- Minoee S., Ramezani Tehrani F., Mirmiran P., Azizi F.: Low birth weight may increase body fat mass in adult women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2016 May:14(5), 335-40.
- de Melo A.S. et al.: Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction*, 2015:150(1), R11-24.
- Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E.: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980:50, 113-116.
- Dunaif A.: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997:18, 774-800.
- Conway G.S., Jacobs H.S.: Acanthosis nigricans in obese women with the polycystic ovary syndrome: disease spectrum not distinct entity. *Postgrad. Med. J.*, 1990:66, 536-538.
- Dunaif A., Xia J., Book C.B., Schenker E., Tang Z.: Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1995:96, 801-810.
- Franks S., McCarthy M.: Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2004:5, 69-76.
- Zhang L.H., Rodriguez H., Ohno S., Miller W.L.: Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995:92, 10619-10623.
- Kahsar-Miller M.D., Nixon C., Boots L.R., Go R.C., Azziz R.: Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil. Steril.*, 2001:75, 53-58.
- Jakubowski L.: Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol. Pol.*, 2005:56, 285-293.
- Ovalle F., Azziz R.: Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil. Steril.*, 2002:77, 1095-1105.
- Reaven G.: Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 2002:106, 286-288.
- Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U.: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*, 2006:113, 1148-1159.
- Jakimowicz A.J., Szamatowicz J.: Rola niedoboru inozytolu w patofizjologii zaburzeń występujących w zespołach policystycznych jajników. *Ginek. Pol.*, 2014:85, 54-57.
- Zeng L., Yang K.: Effectiveness of myo-inositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2018 Jan:59(1), 30-38.
- Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., Ambrosini G., D'Anna R.: 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*. 2018.
- Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C., Unfer V.: 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. *Gynecol Endocrinol*. 2011.
- Artini P.G., Obino M.E.R., Sergiampietri C., Pinelli S., Papini F., Casarosa E., Cela V.: PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018.
- Garg D., Tal R.: Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol.*, 2016:2016, 1979654.
- Mukai T., Kishi T., Matsuda Y., lwata N.: A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum. Psychopharmacol*. 2014.
- Sirota I., Stein D.E., Vega M., Keltz M.D.: Insulin Resistance and -cell Function Calculated by Homeostasis Model Assessment in Lean, Overweight, and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Reprod Med.*, 2016:61(1-2), 3-10.
- Pelans R., Mellembakken J.R., Sundström-Poromaa I., Ravn P. et al.: The prevalence of Type 2 diabetes is not increased in normal-weight women with PCOS. *Hum Reprod.*, 2017 Nov 1:32(11), 2279-2286.
- Govindarajan C., Pitchaipillai R., Shanmugasundaram B., Thangam S., Arokiasamy J., Subramania Pillai M.: Myo-inositol: a review of its use in patients with Polycystic ovary syndrome. *World J Pharm Pharm Sci*, 4(06), 137155.
- Pericleous P., Stephanides S.: Can resistance training improve the symptoms of polycystic ovary syndrome? *BMJ Open Sport Exerc Med.*, 2018:21, 4(1).
- Jarząbek-Bielecka G., Opydo-Szymaczek J., Mizgier M et al.: Zespół policystycznych jajników jako problem w ginekologii i medycynie rodzinnej, z uwzględnieniem pacjentek w wieku rozwojowym. *Medycyna Rodzinna maszynopis* 2019.
- Radomski D., Jarząbek-Bielecka G.: Zastosowanie Miositogynu w farmakoterapii pacjentek z zespołem policystycznych jajników w świetle wyników metaanaliz i doświadczeń klinicznych. *Forum Położnictwa i Ginekologii* nr 45 kwiecień 2019