

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF
GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY

Reimpreso de
Gynecol Endocrinol. 2020;36(5):398-401

**Dosis altas de D-chiro-inositol mejoran la
calidad de los ovocitos en mujeres con síndrome
de ovario poliquístico que se someten a ICSI:
un ensayo controlado aleatorizado**

NICOLAS MENDOZA, MARIA ISABEL GALAN, CRISTINA MOLINA,
RAQUEL MENDOZA-TESARIK, CRISTINA CONDE, MARYNA MAZHEIKA,
MARIA PAZ DIAZ-ROPERO, JURISTO FONOLLA, JAN TESARIK
Y MONICA OLIVARES

Dosis altas de D-chiro-inositol mejoran la calidad de los ovocitos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que se someten a ICSI: un ensayo controlado aleatorizado

Nicolas Mendoza^a , Maria Isabel Galan^b, Cristina Molina^a, Raquel Mendoza-Tesarik^b, Cristina Conde^b, Maryna Mazheika^a, Maria Paz Diaz-Ropero^c, Juristo Fonolla^c, Jan Tesarik^b y Monica Olivares^c

^aDepartamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Granada, Granada, España; ^bClinica MARGEN, Granada, España;

^cBiosearch Life, Granada, España

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de dos dosis de D-chiro-inositol (DCI) en combinación con Mio-inositol (MYO) sobre la calidad de los ovocitos (OQ) de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) sometidas a inyección intracitoplasmática de espermatozoides. (ICSI). **Métodos:** Este fue un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con 172 ovocitos de 11 mujeres. El estudio comparó el efecto sobre la OQ de dos formulaciones de MYO-DCI administradas durante 12 semanas. Cinco mujeres recibieron 550 mg de MYO + 300 mg de DCI al día (grupo de alto contenido de DCI), mientras que 6 mujeres recibieron una dosis diaria de 550 mg de MYO con solo 27,6 mg de DCI (grupo de bajo contenido de DCI). **Resultados:** De acuerdo con un análisis multivariado utilizando modelos lineales de efectos mixtos, las dosis altas de DCI tienen una influencia positiva en la calidad del citoplasma del ovocito ($\beta=1.631$, $\chi^2=7.347$, d.f.=1, $p=0.00672$). La zona pelúcida, la membrana plasmática, el citoplasma y la recepción de espermatozoides también se han mejorado con cualquier combinación de MYO/DCI al disminuir la testosterona o mejorar la sensibilidad a la insulina, independientemente de la edad y el índice de masa corporal. **Conclusión:** La combinación de MYO con altas dosis de DCI mejoró la calidad del citoplasma de los ovocitos en mujeres con SOP sometidas a ICSI.

ANTECEDENTES DEL ARTÍCULO

Recibido el 16 de junio de 2019
Revisado el 30 de septiembre de 2019
Aceptado el 15 de octubre de 2019
Publicado online el 26 de octubre de 2019

PALABRAS CLAVE

D-chiro-inositol; SOP; ICSI; calidad de los ovocitos

Introducción

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) se han informado mejoras reproductivas utilizando inositol en diversas formas o combinaciones [1]. Sin embargo, los suplementos de mio-inositol (MYO) por sí solos no fueron suficientes para mejorar la maduración de los ovocitos, la calidad del embrión o la tasa de embarazo [2], y existe controversia sobre la dosis óptima de D-chiro-inositol (DCI) [3]

En un estudio reciente, nuestro grupo ha observado que la combinación de MYO-DCI a dosis elevadas de DCI mejora la tasa de embarazo en relación a la proporción fisiológica sin diferencias en la maduración de los ovocitos o la calidad del embrión [4]. El propósito del presente estudio es determinar la calidad de los ovocitos que se mejorará de acuerdo con los marcadores específicos de calidad de ovocitos (OQ).

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego realizado entre febrero de 2016 y abril de 2017 y llevado a cabo de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. Las voluntarias fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos grupos de acuerdo con un esquema de

aleatorización generado por un programa de computadora (SIGES-MUA^(R)). Para mantener el doble-ciego, el investigador recibió un número de asignación de tratamiento para cada paciente.

Pacientes

Criterios de inclusión: mujeres con SOP de 18 a 40 años según los criterios de Rotterdam [5] con un índice de masa corporal (IMC) <30 que se han sometido a una fecundación *in vitro* con intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). **Criterios de exclusión:** Contraindicaciones para ICSI, hiperplasia suprarrenal, hiperprolactinemia, enfermedad de la tiroides, endometriosis grave, respondedores deficientes y factor masculino grave.

Métodos

Once mujeres con SOP fueron aleatorizadas para recibir por vía oral cápsulas de gelatina blanda de 550 mg MYO + 150 mg de DCI dos veces al día (3.6: 1) (grupo de concentración alta de DCI) o 550 mg de MYO + 13,8 mg de DCI dos veces al día (40: 1) (grupo de baja concentración de DCI) durante 12 semanas hasta el día de la punción ovárica. No se permitió la ingesta de otras vitaminas o antioxidantes durante el estudio, con la excepción de ácido fólico (400 mg / día), que fue proporcionado a todas las pacientes.

La estimulación de la ovulación se inició de acuerdo con un protocolo específico utilizando la dosis de 150 unidades de FSH durante 5 días. Después de esta estimulación inicial, cada paciente fue tratada individualmente de acuerdo con su respuesta, y el ciclo se controló utilizando un antagonista de GnRH de acuerdo con los criterios previamente publicados [4].

Aprobación ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Granada. Las pacientes firmaron una declaración de consentimiento informado sobre el procedimiento y los posibles riesgos del estudio.

Resultados

El resultado principal fue la OQ. Siete marcadores morfológicos específicos midieron la OQ. La evaluación de la OQ se realizó el mismo día en que se realizó la punción ovárica y cada variable fue evaluada de 0 a 10 simultáneamente por 2 embriólogos, cada variable recibió la puntuación media de los 2 observadores.

Marcadores de calidad de ovocitos

1. Zona pelúcida: la puntuación más alta se asignó al tamaño y densidad normales.
2. Espacio perivitelino: la puntuación más alta se asignó a los ovocitos de tamaño y morfología suficientes.
3. Primer corpúsculo polar: el tamaño normal, la superficie lisa y la falta de fragmentación obtuvieron la puntuación más alta.
4. Membrana plasmática: Esta variable evalúa la elasticidad de la membrana durante la inyección, dando la puntuación más alta si tuvo una elasticidad óptima al insertar la aguja de inyección.
5. Citoplasma: el más alto se asignó al citoplasma sin anomalías (granulaciones citoplasmáticas granulares de localización central, inclusiones, agregados del retículo endoplásmico liso, vacuolas).
6. Recepción de espermatozoides: Esta variable evalúa el desplazamiento de los espermatozoides tan pronto como han sido depositados en el ovocito y después de que se ha extraído la aguja de microinyección, dando la puntuación máxima si el espermatozoides no se ha alejado del sitio de deposición.
7. Cono de inyección: Esta variable evalúa la impresión que queda en el ovocito cuando se retira la aguja de microinyección, dando la puntuación más alta cuando la impresión es más visible.

Análisis estadístico

Las diferencias entre los marcadores de la OQ en función de la dosis de DCI se estudiaron mediante la prueba t de Student para cada marcador, considerando cada ovocito como un elemento de muestra. Para observar gráficamente las diferencias en los valores de cada marcador de la OQ, obtuvimos un diagrama de caja para cada marcador.

La influencia de otras variables en la OQ se investigó utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, ya que los ovocitos no eran independientes cuando se midieron en la misma mujer. Además, los supuestos de normalidad y multicolinealidad se probaron antes

del análisis para cada uno de los modelos lineales. La normalidad se evaluó mediante análisis gráfico de las gráficas Q-Q y la multicolinealidad de las variables independientes se evaluó mediante el factor de inflación de la varianza. Para todos los modelos, se estimaron coeficientes pseudo-R² para marginal (varianza explicada por efectos fijos) y condicional (varianza explicada para el modelo completo). Los coeficientes beta de los efectos fijos fueron estimados, así como su valor Chi-cuadrado, sus grados de libertad y el valor de p.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R 3.5.1. [6] y los paquetes car [7], lme4 [8] y MuMIn [9].

Resultados

Al inicio del estudio, no se encontraron diferencias entre los dos grupos. Al final del ciclo de FIV-ICSI, se analizaron 172 ovocitos de 11 pacientes. Los niveles totales de testosterona, glucosa e insulina, HOMA-IR fueron similares en ambos grupos (Tabla 1), el número de ovocitos MII y el porcentaje de embriones de buena calidad también fueron similares en ambos grupos. El embarazo se logró en cuatro pacientes en el grupo de alta concentración de DCI y en una paciente en el grupo de baja DCI (p=0.036).

Para los marcadores de la OQ, la dosis alta de DCI dio mejores resultados en el citoplasma, el espacio perivitelino, la membrana plasmática y la inyección del cono. Mientras que, en el caso de la zona pelúcida, la recepción de espermatozoides y PB1 fueron similares entre dosis de DCI (Figura 1; Tabla 2). Los resultados del análisis del factor de inflación por la varianza (Tabla 3) muestran la ausencia de colinealidades relevantes.

Según un análisis multivariado que utiliza modelos lineales de efectos mixtos, las dosis altas de DCI tienen una influencia positiva en el "citoplasma" ($\beta=1.631$, valor $\chi^2 = 7.42$, d.f. = 1, p=0.00645).

Independientemente de la dosis de DCI, la disminución de HOMA-IR mejora el "citoplasma" ($\beta= -1.832$, valor $\chi^2 = 12.283$, d.f.=1; p=0.0005) y la "zona pelúcida" ($\beta=-1.377$, valor $\chi^2 = 6.571$, d.f. = 1; p= 0.0104). La disminución de testosterona mejora la "membrana plasmática" ($\beta=0.511$, valor $\chi^2 = 5.126$, d.f.=1, p=0.0151) y la "recepción de espermatozoides" ($\beta=0.376$, valor $\chi^2 = 5.763$, df = 1, p= 0.0164).

Tabla 1. Factores de Inflación de Varianza para cada variable en cada modelo lineal según variable dependiente.

Marcador OQ	Tratamiento	Edad	IMC	Dif. HOMA-IR	Dif. Testosterona
Zona pelúcida	1,3652	1,7236	1,6346	1,4865	1,1886
Espacio perivitelino	1,3475	1,7855	1,6632	1,5559	1,1980
Corpúsculo polar 1	1,3479	1,7840	1,6629	1,5543	1,1978
Membrana plasmática	1,3480	1,7838	1,6628	1,5541	1,1977
Citoplasma	1,3633	1,7298	1,6389	1,4939	1,1893
Recepción de espermatozoides	1,3551	1,7583	1,6544	1,5263	1,1933
Cono de inyección	1,3467	1,7883	1,6638	1,5589	1,1986

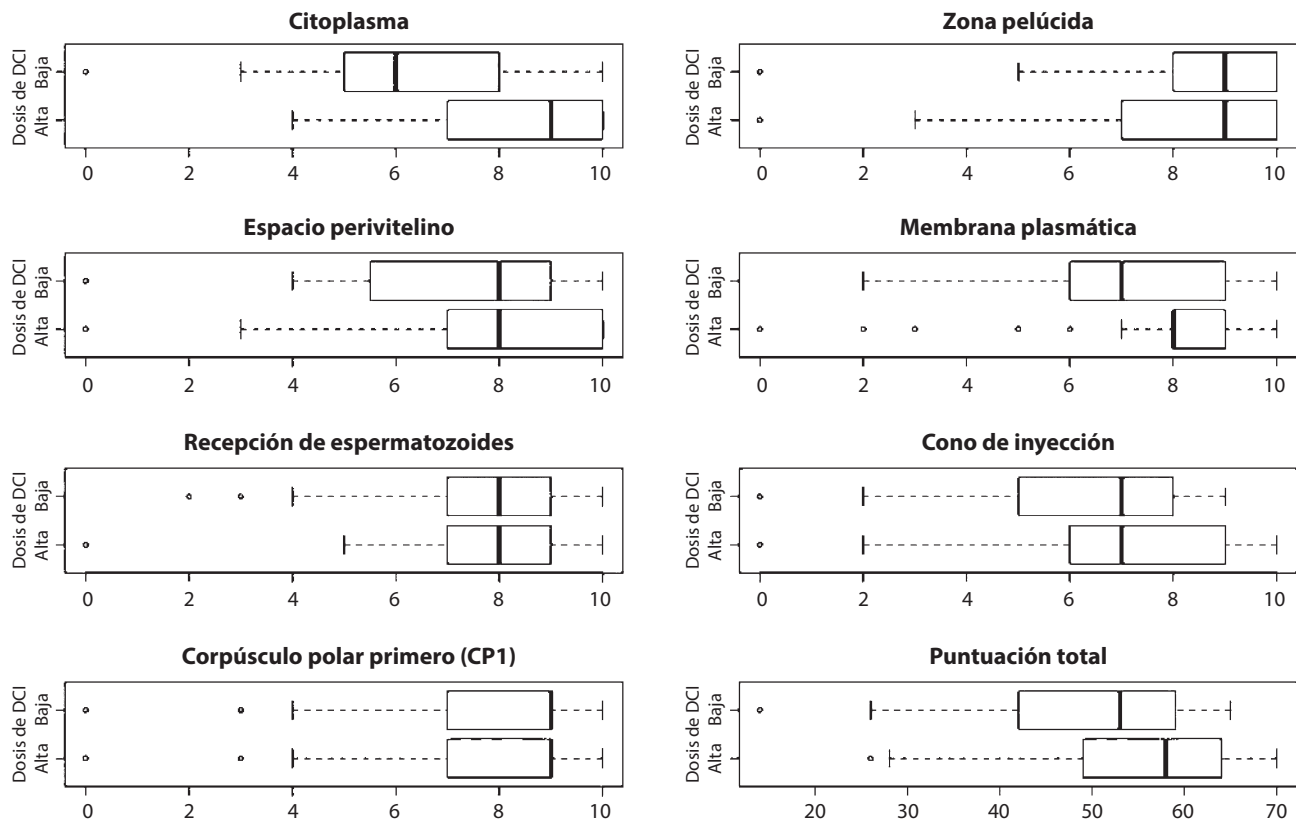


Figura 1. Diagrama de caja para marcadores de OQ.

Tabla 2. Parámetros hormonales.

Parámetros hormonales	Grupo concentración alta de DCI	Grupo concentración baja de DCI	Valor de p
Insulina en la basal (μUI/ml)	7,7 ± 1,1	6,81 ± 1,6	NS
Glucosa en la basal (mg/dl)	92,4 ± 9,2	96 ± 22	NS
HOMA-IR en la basal	1,82 ± 0,67	1,62 ± 0,6	NS
Testosterona en la basal (ng/ml)	0,56 ± 0,11	0,69 ± 0,21	NS
Insulina al final (μUI/ml)	6,81 ± 3,26	7,16 ± 1,84	NS
Glucosa al final (mg/dl)	88 ± 4,6	84,65 ± 7,84	NS
HOMA-IR al final	1,47 ± 0,79	1,49 ± 0,43	NS
Testosterona al final (ng/ml)	0,42 ± 0,16	0,62 ± 0,3	NS

Tabla 3. Medias de indicadores de calidad del óvulo por grupos

Marcador de OQ	MEDIA (μ)		μ1 a μ2, IC 95%	Valor de p
	Grupo DCI alta	Grupo DCI baja		
Zona pelúcida	8,151	8,687	[-1,243 a 0,17]	0,9321457
Espacio perivitelino	7,767	7,051	[-0,123 a 1,557]	0,04698271
Corpúsculo polar 1	7,767	7,798	[-0,71 a 0,648]	0,5357245
Membrana plasmática	7,932	6,990	[0,28 a 1,603]	0,00280059
Citoplasma	8,521	6,061	[1,885 a 3,035]	6,57E-15
Recepción de espermát.	7,795	7,646	[-0,412 a 0,708]	0,3011837
Cono de inyección	7,014	6,121	[0,12 a 1,665]	0,01194921

Intervalos de confianza al 95% y valor de p del test de Student's t-test para una cola

Discusión

Los principales resultados de este estudio muestran que una dosis de DCI más alta que la recomendada [10] aumenta la OQ, especialmente la calidad del citoplasma, en mujeres con SOP que se someten a ICSI. Hasta donde sabemos, este es el primer ECA que estudia el efecto de diferentes dosis de DCI sobre la OQ.

Un estudio anterior mostró que las tasas de embarazo con la relación MYO/DCI no fisiológica eran más altas sin mejorar la maduración de los ovocitos o la calidad del embrión. Se propusieron dos explicaciones: en primer lugar, la participación de la DCI en la implantación y el desarrollo embrionario; en segundo lugar, un efecto del DCI sobre otras variables de la OQ, que pasan desapercibidas en las clasificaciones que generalmente se hacen. En este sentido, el objetivo del presente estudio fue estudiar en detalle el impacto de una dosis más alta de DCI en marcadores específicos de la OQ [4].

La principal fortaleza del presente estudio es la combinación de análisis de siete marcadores específicos de la OQ. El conocimiento sobre los marcadores morfológicos de la OQ es bajo. Un ovocito maduro óptimo es aquel que tiene una forma redondeada, con una zona pelúcida clara y uniforme de aproximadamente 20 μm de espesor, con un citoplasma translúcido, libre de inclusiones y un cuerpo polar de tamaño y forma apropiados [11,12].

Sin embargo, el estado actual de conocimiento sobre los parámetros morfológicos del ovocito no permite establecer una correlación clara con los resultados de la reproducción. Por esta razón, todavía no podemos confiar en una puntuación de la OQ como lo hacemos para la calidad de los embriones, aunque cada vez es más evidente que deberían incluirse en el futuro a medida que exista más evidencia científica.

La principal debilidad de este estudio se relaciona con dos puntos: la subjetividad de la puntuación de la OQ y el hecho de que esta forma parte del ECA. En nuestro centro, hemos utilizado una serie de marcadores morfológicos de la OQ que no han sido publicados previamente y que utilizamos de forma rutinaria en el informe final que se envía a cada paciente después del ensayo ICSI. Dado que se trata de una evaluación especial, estos marcadores de la OQ no se incluyeron en el primer ECA multicéntrico [4].

Como ya hemos demostrado en el ECA original, todavía existe confusión sobre cuál es la dosis de DCI que puede ser apropiada en mujeres con SOP, y aún ignoramos los mecanismos celulares que subyacen a las mejoras observadas en este estudio que subyacen a la OQ. Se recomendó la combinación de MYO/DCI en una proporción de 40: 1 ya que esta es la proporción plasmática fisiológica de las dos moléculas. Sin embargo, se pensó que la dosis total de DCI puede ser más importante que la proporción [13].

En los marcadores analizados destacamos la calidad del citoplasma, con una mejora significativa con dosis más altas de DCI. Según el análisis multivariable que utiliza un modelo lineal de efectos mixtos, existe una fuerte evidencia de que el efecto positivo de un DCI alto sobre la masa citoplasmática aumenta en 1,6 unidades en comparación con un DCI bajo $\beta=1.571$, $\chi^2=7.420$, d.f. = 1, $p=0.00645$). Nuestros datos son consistentes con la suposición de que cambios citoplasmáticos severos, como son la presencia de granulaciones citoplasmáticas granulares ubicadas en el centro, inclusiones, agregados del retículo endoplásmico liso o vacuolización excesiva, podrían afectar el desarrollo embrionario y su potencial de implantación. Además, esto apoya la hipótesis de que los efectos de los cambios extracitoplasmáticos no parecen correlacionarse con la calidad del embrión o las tasas de implantación [14].

La elasticidad de la membrana plasmática y la impresión del cono de inyección son otros marcadores aparentemente mejorados con un DCI elevado. Sin embargo, el análisis multivariable no muestra estas diferencias y probablemente serán necesarios ensayos con más participantes.

Por otro lado, también hemos observado que algunos marcadores (zona pelúcida, membrana plasmática, citoplasma y recepción de espermatozoides) se han mejorado con cualquier combinación de MYO/DCI al disminuir la testosterona o mejorar la sensibilidad a la insulina. Con respecto a la membrana plasmática de los ovocitos, observamos que había mejorado con la disminución de testosterona, independientemente de la dosis de DCI. La menor elasticidad de la membrana plasmática durante el procedimiento de ICSI puede provocar daños o la muerte de los ovocitos, así como consecuencias para la reproducción, ya que “permite que el embrión nazca y se implante en él” [15]. Por tanto, la calidad de la membrana plasmática también podría mejorar la implantación de embriones, que es uno de los posibles resultados de una DCI a dosis altas.

Los beneficios de la DCI sobre la OQ podrían explicarse por mecanismos que afectan al óvulo en sí o la composición del líquido folicular. Se sabe que la OQ no solo está influenciada a nivel genómico, sino también por el microambiente folicular, que afecta principalmente a la madurez/calidad citoplasmática [16-21].

A nivel de ovocitos, quizás porque la DCI es el sustrato de las fosfatidilinositol-3-quinazas (PI3K), una enzima involucrada en la activación de los ovocitos y en la supervivencia y actividad de las células de la granulosa de las que depende la OQ, pero que pueden

ser igualmente importantes en el propio ovocito. Los estudios que utilizaron modelos de ratón modificados genéticamente revelaron que la vía de señalización de PI3K dentro de los ovocitos conserva y activa los folículos originales [22]. Además, según un estudio in vivo en ratones, es probable que la vía intracelular de PI3K sea superflua para la regulación de la reanudación de la meiosis de los ovocitos y el desarrollo embrionario temprano [23, 24].

Además de la necesidad de realizar más estudios con poblaciones más amplias, es importante el uso de marcadores específicos y homogéneos de la OQ. Para resolver adecuadamente las dudas sobre los mecanismos intraquísticos de la acción de la DCI, creemos que se requiere más investigación sobre la dosis intracelular del inositol y cada una de sus isoformas.

Conclusión

En conclusión, el uso de MYO/DCI mejora la OQ al reducir la testosterona y aumentar la sensibilidad a la insulina. La combinación de MYO-DCI con dosis altas de DCI mejora la calidad citoplásmica del ovocito con respecto a su concentración fisiológica. Estos resultados resaltan la importancia del suplemento con DCI en mujeres con SOP que se someten a ICSI.

Agradecimientos

Los análisis estadísticos han sido realizados por Ramon Ferri, Departamento de Estadística, Universidad de Granada. Oak-fortress Proofreading International ha editado en inglés. Este estudio es parte de la tesis doctoral de M^a Isabel Galan.

Detalles de la aprobación ética

El estudio fue aprobado en cada centro clínico. El Comité de Ética del investigador principal (N. Mendoza) fue el Comité de Ética de Granada (CEI, Consejería de Salud).

Declaración de intereses

MP Díaz-Roperero, J Fonollá y M Olivares son trabajadores de Biosearch Life, empresa que produce DCI a partir de algarrobo. El resto de los autores declaran no tener intereses contrapuestos.

ORCID

Nicolás Mendoza  <http://orcid.org/0000-0002-1653-2509>

Referencias

- [1] Genazzani AD. Inositol as a putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770–780.
- [2] Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, et al. 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*. 2017;35(5):529–535.
- [3] Bevilacqua A, Dragotto J, Giuliani A, et al. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol*. 2019; 234(6):9387–9398.
- [4] Mendoza N, Díaz-Roperero MP, Aragon M. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):695–700.

- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(1):19–25.
- [6] R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2018. Available from: <https://www.R-project.org/>
- [7] Fox J, Weisberg S. 2011. An R companion to applied regression. 2nd ed. Thousand Oaks (CA): Sage. Available from: <http://socserv.socsci.mcmaster.ca/jfox/Books/Companion>
- [8] Bates D, Mächler M, Bolker B, et al. Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J Stat Soft*. 2015;67(1):1–48.
- [9] Barton K. 2018. MuMIn: Multi-Model Inference. R package version 1.42.1. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=MuMIn>
- [10] Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, et al. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with the polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):198–206.
- [11] Piomboni P, Focarelli R, Capaldo A, et al. Protein modification as an oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(10):1269–1276.
- [12] Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*. 2011;26:1270–1283. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:632–646.
- [13] Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, et al. Polycystic ovary syndrome: insights into the therapeutic approach with inositols. *Front Pharmacol*. 2017;8:341.
- [14] Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F. Predictive value of oocyte morphology in human IVF: a systematic review of the literature. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):34–45.
- [15] Goud PT, Goud AP, Joshi N, et al. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102(1):151–159.
- [16] Albertini DF, Sanfins A, Combelles CM. Origins and manifestations of oocyte maturation competencies. *Reprod Biomed Online*. 2003; 6(4):410–415.
- [17] Eini F, Novin MG, Joharchi K, et al. Intracytoplasmic oxidative stress reverses epigenetic modifications in polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev*. 2017;29(12):2313–2323.
- [18] Bausenwein J, Serke H, Eberle K, et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(2):117–124.
- [19] Chattopadhyay R, Ganesh A, Samanta J, et al. 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.
- [20] Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1314–1320.
- [21] Morgante G, Orvieto R, Di Sabatino A, et al. 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.
- [22] Zheng W, Nagaraju G, Liu Z, et al. The functional roles of the phosphatidylinositol 3-kinases (PI3Ks) signaling in the mammalian ovary. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;356(1–2):24–30.
- [23] Zheng W, Gorre N, Shen Y, et al. Maternal phosphatidylinositol 3-kinase signaling is crucial for embryonic genome activation and preimplantation embryogenesis. *EMBO Rep*. 2010;11(11):890–895.
- [24] Zheng W, Liu K. The emerging role of maternal phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) signaling in manipulating mammalian preimplantation embryogenesis. *Cell Cycle*. 2011;10(2):178–179.

Artículo original:

High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial.

Mendoza et al. Gynecol Endocrinol. 2020;36(5):398-401.

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

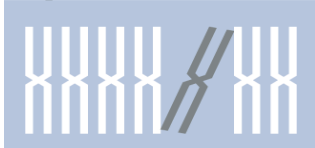
Copyright de la traducción al español © 2021 Content Ed Net Communications S.L.

Si bien, se han hecho todos los esfuerzos para garantizar que los contenidos de esta publicación sean correctos, ni los autores ni el editor aceptan, y por la presente excluyen expresamente en la medida máxima permitida por la ley aplicable, cualquier responsabilidad derivada de los contenidos publicados en este diario, incluyendo, sin limitación, o por cualquier error, omisión, inexactitud en la traducción original o posterior, o por cualquier consecuencia que surja de ella. Nada en este aviso excluirá la responsabilidad que no pueda ser excluida por la ley.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de estos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado. Las opiniones expresadas en esta publicación no son responsabilidad de Content Ed Net Communications S.L.

ES-PRO-TF-76220-CC

Reprints Unlimited



Velázquez, 59 5 Cl - 28001 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@reprints-unlimited.com

Editado por:



Edificio MAPFRE - Avenida de Burgos, 12
Planta 16, izquierda - 28036 Madrid
Tel: (+34) 913 453 308 - Fax: (+34) 913 430 672
admin@contentednet.com

Patrocinado por:

