



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego **dotyczące stosowania preparatów zawierających myo-inozytol, przez pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS)**

Statement of the Polish Gynecological Society on **the application of myo-inozytol in patients with PCOS (Polycystic Ovary Syndrome)**

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania preparatów zawierających myo-inozytol, przez pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

Zespół ekspertów polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

Prof. dr hab. Przemysław Oszukowski

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Prof. dr hab. Artur Jakimiuk

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

Prof. dr hab. Marek Spaczyński

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Prof. dr hab. Jacek Szamatowicz

Uniwersytet Medyczny, Białymstoku

Prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Prof. dr hab. Lechosław Putowski

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr n. med. Tadeusz Isaat

Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

na posiedzeniu w dniu 11 stycznia 2014 roku szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę naukową dotyczącą stosowania myo-inozytolu w przypadku pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Dodatkowo przeanalizowano wnikliwie informację o produkcie Inofolic® dostarczoną przez producenta produktu leczniczego.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na wyżej wymieniony temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Zespół policystycznych jajników (PCOS) dotyczy od 5-10% kobiet i jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń miesiączkowania oraz niepłodności kobiecej, a także rozwoju takich zaburzeń jak: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca typu II oraz choroby sercowo-naczyniowe. Zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę, prowadząca do hiperinsulinemii stanowi podstawową przyczynę rozwoju obrazu klinicznego PCOS [1].

Oporność insulinowa występuje u 80% kobiet otyłych oraz u 30-40% kobiet szczupłych w przebiegu PCOS.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące stosowania preparatów zawierających myo-inozytol, przez pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

Hiperinsulinemia stymuluje produkcję androgenów w komórkach tekalnych jajnika poprzez receptor insulinowy oraz receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu, prowadzi do wzmoczonej produkcji androgenów w jajnikach oraz do przedwczesnej atrezji pęcherzyków, braku owulacji i zmniejszenia produkcji globuliny wiążącej sterydy płciowe (SHBG).

Patomechanizm insulinoooporności w PCOS nie został do końca poznany [2]. Podkreśla się rolę inozytolo-fosfoglikanów (IPG), jako mediatorów wewnątrzkomórkowego działania insuliny i przekazu sygnału wewnątrzkomórkowego [3, 4, 5].

Inozytol należy do grupy witamin B, z dietą dostarczane jest ok. 1g inozytoli, głównie w formie myo-inozytoli (MYO). MYO wydaje się odgrywać kluczową rolę w kształtowaniu morfogenezy i cytogenezy komórek, syntezy tłuszczów, tworzeniu błon komórkowych i w prawidłowym wzroście komórki. Jest on także prekursorem fosfolipidów, które są odpowiedzialne za generowanie ważnych wewnątrzkomórkowych sygnałów w obrębie oocyta [6]. Odgrywa ważną rolę w procesie prawidłowego dojrzewania oocytów zarówno w obrębie cytoplazmy jak i jądra komórkowego, a jego zmniejszone stężenie w obrębie płynu pęcherzykowego koreluje z gorszą jakością komórek jajowych [7].

Fosfoglikany zawierające inozytol określane są jako drugie przekaźniki sygnału insulinowego wewnątrz komórki. Zidentyfikowano dwa główne przekaźniki w zależności od rodzaju stereoisomeru wchodzącego w jego skład: MYO-IPG oraz chiro-inozytol (DCI-IPG).

MYO-IPG jako przekaźnik sygnału wewnątrzkomórkowego, ma swój udział głównie w procesie wychwyty glukozy przez komórkę oraz w przekazywaniu sygnałów zależnych od FSH [8]. Zaburzenie przekazywania sygnału dokomórkowego przez receptor insulinowy powoduje zmniejszenie transportu dokomórkowego IPG i zmniejszenie jego stężenia w komórce [9]. Pomimo obwodowej insulinoooporności tkanek, w obrębie jajnika nie stwierdza się zmniejszonej wrażliwości na insulinę. Hiperinsulinemia prowadzi do zwiększonej produkcji androgenów w komórkach tekalnych jajnika oraz do zwiększonego uwalniania INS-2 [10]. Zwiększona epimeryzacja MYO do DCI oraz transport dokomórkowy DCI-IPG, prowadzi do zaburzonej proporcji MYO-IPG do DCI-IPG powodując dalsze zwiększenie stymulacji komórek tekalnych do produkcji androgenów wspólnie z sygnałem pochodzącym bezpośrednio z receptora insulinowego [11].

Ze względu na potwierdzone występowanie hiperinsulinemii u kobiet z PCOS, substancje uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny mają zastosowanie w leczeniu zespołu od wielu lat. Leki takie jak metformina, pioglitazon, troglitazon, zmniejszają hiperinsulinemii oraz hiperandrogenemii, a tym samym powodują powrót regularnych cykli miesięczkowych oraz owulacji u kobiet z PCOS [12, 13].

Zmniejszona dostępność komórkowa lub zmieniony metabolizm inozytoli lub IPG, ich niedobór, zaburzone stężenia lub proporcje odgrywają istotną rolę w rozwoju hiperinsulinemii prowadząc do obrazu klinicznego PCOS.

Zmniejszenie hiperinsulinemii w wyniku suplementacji MYO lub DCI prowadzi do zwiększenia częstotliwości owulacji, przywrócenia regularności miesięczkowego, zmniejszenia hiperandrogenizmu oraz poprawy gospodarki węglowodanowej.

W grupie przyjmującej MYO zauważono istotne statystycznie zmniejszenie stężenia LH i prolaktyny oraz stosunku LH/FSH. Zaobserwowano także poprawę parametrów oceniających

insulinooporność: wskaźnika HOMA, stężenia insuliny w teście obciążenia glukozą oraz wskaźnika wrażliwości na insulinę (ISI). Obserwowano przywrócenie regularnego rytmu krwawień miesięcznych i zmniejszenie objętości jajników, częstsze występowanie owulacji (69,5%), wyższe stężenia progesteronu w fazie lutealnej, a także zmniejszenie stężenia wolnego testosteronu związane ze zwiększonym stężeniem (SHBG) oraz znaczący spadek stężenia dehydroepiandrosteronu we krwi [14, 15].

Na podstawie dostępnej literatury można stwierdzić, iż stosowanie preparatów inozytoli ma wpływ na przywrócenie prawidłowej owulacji u pacjentek z PCOS. Próby stosowania go u kobiet wykazują oporność na podstawowy lek indukujący owulację – kломifen, wymagają dalszych badań randomizowanych [16,17].

Po leczeniu otyłych pacjentek z zespołem PCO, po podaniu MYO stwierdzono obniżenie wskaźnika masy ciała i insulinooporności, stężenia insuliny, LH oraz stosunku LH/FSH i wskaźnika HOMA. Im wyższa insulinooporność u otyłych kobiet, tym lepsza była skuteczność terapii hiperinsulinemii i ustępowanie obrazu klinicznego PCOS. W większości przypadków doszło także do przywrócenia regularnego miesięczkowego. Nie stwierdzono redukcji BMI u pacjentek przyjmujących myo-inozytol [18,19,20].

Porównując dwie grupy pacjentek z PCOS, z których jedna przyjmowała tylko antykoncepcję doustną, a druga antykoncepcję z MYO, w grupie z MYO stwierdzono: istotne zmniejszenie hirsutyzmu w skali Ferrimana-Gallway'a, spadek stężenia androgenów w surowicy krwi, zmniejszenie hiperinsulinemii mierzone stosunkiem glukozy do insuliny i wskaźnikiem HOMA oraz zaobserwowano poprawę gospodarki lipidowej [21, 22].

U pacjentek z PCOS przed i w trakcie protokołów kontrolowanej hiperstymulacji jajczkowania, stwierdzono iż pacjentki przyjmujące MYO wymagały mniejszej całkowitej dawki gonadotropin oraz miały niższe stężenia estradiolu w surowicy krwi w dniu zakończenia stymulacji. Niższy również był odsetek niedojrzałych oocytów w porównaniu z grupą przyjmującą tylko kwas foliowy, chociaż odsetek ciąż nie różnił się znamienne między grupami [23].

W grupie pacjentek z PCOS przed IVF przyjmujących MYO i DCI, w porównaniu z grupą stosującą tylko DCI, wykazano także poprawę jakości oocytów, embryonów oraz zwiększony odsetek ciąż po transferze.

Również u pacjentek bez zespołu PCO przyjmujących MYO lub inozytol wykazano poprawę jakości oocytów oraz zmniejszenie dawek gonadotropin w trakcie stymulacji jajczkowania [23].

Przedstawione badania wykazują korzystne działanie pochodnych inozytoli u pacjentek z PCOS.

Inofolic® jest obecnie jedynym preparatem na rynku zawierającym myo-inozytol. Jest on suplementem diety, pod postacią proszku do sporządzania roztworu i zawierającym 2 g inozytoli oraz 200 µg kwasu foliowego w 1 saszetce.

Eksperti PTG stoją na stanowisku, iż korzystne jest stosowanie preparatu Inofolic® u pacjentek z PCOS w dawce 2x1 saszetka dziennie, celem przywrócenia parametrów metabolicznych, endokrynologicznych i przywrócenia regularności owulacji. Dodatkowo, dawkowanie takie pozwala na pokrycie dobowej suplementacji kwasem foliowym u kobiet planujących ciążę.

Wydaje się być także zasadne stosowanie preparatu Inofolic® w przypadku pacjentek z PCOS poddawanych procedurze

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG dotyczące stosowania preparatów zawierających myo-inozitol, przez pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

kontrolowanej hiperstymulacji jajników przed procedurami ART, ze względu na poprawę jakości oocyty oraz zmniejszenie dawek leków stosowanych w trakcie stymulacji. U pacjentek z PCOS leczonych antykoncepcją hormonalną, rekomendowana jest także suplementacja preparatem Inofolic®, ze względu na jego istotny wpływ na gospodarkę lipidową, węglowodanową i hormonalną.

Inofolic® jest substancją bezpieczną. W żadnej z dotychczas opublikowanych prac badawczych nie stwierdzano działań ubocznych MYO, a przyjmowanie preparatu charakteryzowało się dużą akceptacją ze strony pacjentek, o ile nie przekraczano zalecanych dawek [24].

Zespół ekspertów kierując się EBM (Evidence Based Medicine), dąży do zapewnienia niezależności i obiektywizmu we wszystkich swoich działaniach edukacyjnych.

Autorzy powyższego opracowania nie zgłosili konfliktu interesów związanego z tą publikacją.

12. Rouzi AA, Ardawi MS. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:428-35.
13. Larner J, Brautigan DL, Thorne MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16:543-52.
14. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F et al. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:139-144
15. Constatino D, Minozzi G, Ninozzi E et al. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:105-110
16. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, Marelli G, Cino I, Redaelli A, Ferrari A. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007 ;23:700-3
17. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with rFSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:275-80
18. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML, Corrado F, Di Benedetto A. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:440-2
19. Genazzani AD, Prati A, Santagni S et al. Differential insulin response to myo-inositol administration on obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012, 27,1473-77
20. Artini A, Berardino F, Papini F et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2013, 29, 375-9
21. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-92
22. 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;27:920-4.
23. Brusco GF, Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 ;17:3095-102
24. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 ;15:931-6

Piśmiennictwo

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25:544.
2. Goodarzi MO, Jones MR, Chen YD, Azziz R. First evidence of genetic association between AKT2 and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2008 ;31:2284-7
3. Amin M, Abdel-Kareem O, Takekida S, Moriyama T, Abd el-Aal G, Maruo T. Up-date management of non responder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med Sci.* 2003;49:59-73
4. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012 ;28:509-15.
5. Jakimiuk A, Szamatowicz J. Rola niedoboru inozytolu w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 54-57.
6. Akiba S, Sato T. Cellular function of calcium-independent phospholipase A2. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:1174-8
7. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012, 10, 52
8. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:1405-11
9. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women With polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8:127-36
10. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 ;16:575-81.
11. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (m/c) ratios and increased m/c epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls *Endocr J.* 2013 2.