

Rola niedoboru inozytolu w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników

The role of inositol deficiency in the etiology of polycystic ovary syndrome disorders

Artur J Jakimiuk^{1,2}, Jacek Szamatowicz³

¹ Zakład Zdrowia Prokreacyjnego IMiDz, 2Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSW w Warszawie, Polska

³ Klinika Ginekologii i Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

Streszczenie

Inozytol jest wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem sygnału insulinowego. Dane literaturowe dowodzą, iż u kobiet z zespołem policystycznych jajników do występowania insulinooporności przyczynia się niedobór inozytolu. Stosowanie myo-inozytolu zmniejsza insulinooporność działając jako czynnik uwrażliwiający tkanki na działanie insuliny. Szczególnie korzystne działanie tego związku wykazano w zespole policystycznych jajników.

Niniejsza praca jest przeglądem danych literaturowych dotyczących wpływu myo-inozytolu na parametry hormonalne, metaboliczne i funkcję jajników kobiet z PCOS.

Słowa kluczowe: **zespół policystycznych jajników / insulinooporność / myo-inozytol /**

Abstract

Inositol acts as a second messenger in insulin signaling pathway. Literature data suggest inositol deficiency in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. Supplementation of myo-inositol decreases insulin resistance as it works as an insulin sensitizing agent. The positive role of myo-inositol in the treatment of polycystic ovary syndrome has been of increased evidence recently.

The present review presents the effects of myo-inositol on the ovarian, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS.

Słowa kluczowe: **polycystic ovary syndrome / insulin resistance / myo-inositol /**

Adres do korespondencji:

Artur Jakimiuk
Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej CSK MSW
ul. Wółoska 137, 02-507 Warszawa, Polska
e-mail: jakimiuk@yahoo.com

Otrzymano: **15.07.2013**
Zaakceptowano do druku: **30.09.2013**

Jakimiuk A J, Jacek Szamatowicz J. Rola niedoboru inozytoli w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników.

Wstęp

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń miesiączkowania w wieku reprodukcyjnym oraz niepłodności kobiecej [1].

Oporność insulinowa występuje u 80% kobiet otyłych w przebiegu PCOS oraz u 30-40% kobiet szczupłych z tym zespołem. Patomechanizm insulinooporności w PCOS nie został jednak do końca poznany, chociaż jedna z hipotez mówi o zaburzonej systemie przekazu sygnału insulinowego wewnątrz komórki docelowej [2, 3].

Podwyższone stężenia insuliny w przebiegu PCOS stymulują produkcję androgenów w komórkach tekalnych jajnika poprzez receptor insulinowy (IR – *Insulin Receptor*) oraz receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu (*Insulin Growth Factor* – IGF), natomiast tkanki docelowe wykazują oporność na działanie insuliny [4, 5, 6].

Ze względu na potwierdzone występowanie insulinooporności u kobiet z PCOS, substancje uwrażliwiające tkanki na działanie insuliny zaczęły mieć zastosowanie w leczeniu tego zespołu. Leki takie jak metformina, pioglitazon, troglitazon, a ostatnio inozytol, zmniejszają hiperinsulinemię oraz hiperandrogenemię, a tym samym powodują powrót regularnych cykli miesiączkowych oraz owulacji u kobiet z PCOS [7, 8, 9].

W badaniach nad opornością insulinową zwrócono ostatnio szczególną uwagę na rolę inozytoli jako mediatora wewnątrzkomórkowego działania insuliny [10].

Inozytol jako drugi przekaznik sygnału insulinowego (*Insulin Second Messenger, INS-2*)

Inozytol należy do grupy witamin B, a jego epimeryzacja sześciu grup hydroksylowych powoduje powstanie dziewięciu stereoisomerów, w tym myo-inozytoli (MYO) oraz D-chiro-inozytoli (DCI). Dieta codzienna dostarcza ok. 1g inozytoli, głównie w formie MYO [11]. Zarówno MYO, jak i DCI występują w organizmie pod postacią glikanów, a epimeryzacja myo-inozytoli do D-chiro-inozytoli zachodzi głównie w tkankach wrażliwych na insulinę (wątroba, mięśnie i krew) [12]. Wiązanie insuliny z jej receptorem powoduje fosforylację IR oraz połączenie substratów receptora insulinowego (*Insulin Receptor Substrates*). Na kompleks IR/IRS działa 3-kinaza fosfatydyloinozytoli (PI3K) i powoduje powstanie 3,4,5-trifosforanu fosfatydyloinozytoli (PIP3) z difosforanu (PIP2). Następnie PIP3 łączy się z kinazą 1 zależną od fosfatydyloinozytoli (PDK-1, *Phosphoinositide-Dependent Kinase 1*). Substratem dla PDK-1 są kinazy białkowe B i C (PKB, PKC – *Protein Kinase B i C*). Aktywacja kinazy B (określonej też jako Akt) przebiega na drodze fosforylacji dwóch reszt aminokwasowych [13, 14]. Główną funkcją Akt jest wzbudzenie reakcji prowadzących do ekspresji błonowej przonośników białkowych glukozy GLUT-4 (*Glucose Transporter-4*) poprzez ich przemieszczenie do błony komórkowej (19). Aktywacja Akt prowadzi również do fosforylacji i inaktywacji 3-kinazy syntetazy glikogenu (GSK3). Głównym substratem GSK3 jest syntetaza glikogenu – enzym katalizujący ostatni etap syntezy glikogenu. Fosforylacja syntetazy glikogenu przez GSK3 hamuje syntezę glikogenu, natomiast inaktywacja GSK3 przez Akt powoduje magazynowanie glukozy jako glikogenu [15].

Mechanizm działania D-chiro-inozytoli jako INS-2 wydaje się być złożony. Wewnątrz komórki INS-2 łączy się i aktywuje

fosfatazę proteinową 2C (PP2C alfa), która bezpośrednio aktywuje GSK3 poprzez defosforylację oraz pośrednio poprzez PI3K-PDK-Akt-GSK3 [16]. PP2C-alfa powoduje defosforylację PI3K-alfa, co skutkuje aktywacją podjednostki alfa PI3K. Dodatkowo INS-2 przeniesiony do mitochondrium aktywuje fosfatazę dehydrogenazy pirogronianowej (*Pyruvate Dehydrogenase Phosphatase* – PDHP), która defosforyluje i aktywuje dehydrogenazę pirogronianową (*Pyruvate Dehydrogenase* – PDH) [16, 17].

Rola inozytoli w patofizjologii PCOS

Niskie stężenie DCI oraz podwyższone MYO obserwowano w moczu pacjentów z cukrzycą typu 2. W biopsjach mięśni u zdrowych osobników stężenie DCI i MYO wzrastało 9. krotnie, a następnie obniżało się w trakcie klamry euglikemicznej, natomiast u pacjentów z cukrzycą typu 2, DCI nie był wykrywalny przed i w trakcie podawania insuliny, a stężenie MYO najpierw wzrosło, a następnie obniżyło się, podobnie jak u zdrowych osobników [18]. Również w hemodializatach u pacjentów z cukrzycą typu 2 opisywano znacząco niższy stosunek DCI/MYO w porównaniu do kontroli [19].

U kobiet z PCOS obserwowano niższe stężenie DCI w osoczu w porównaniu do kontroli, natomiast 24. godzinne wydzielanie z moczem DCI było znacząco wyższe, czego konsekwencją był znacznie wyższy nerkowy klirens DCI. W przeciwieństwie do DCI, stężenie MYO, 24. godzinne wydzielanie z moczem oraz nerkowy klirens MYO były prawidłowe [20].

W innym badaniu kobiet z PCOS, stymulowane insulinią wydzielanie bioaktywnego DCI, mierzone obszarem pod krzywą (AUC – *Area Under the Curve*), było zmniejszone o 60%, a także obserwowano zmniejszony 24. godzinny klirens nerkowy DCI. Wydaje się jednak, że również metabolizm MYO odgrywa rolę w hiperinsulinemii: MYO jest epimeryzowany do DCI, co powoduje mniejszą dostępność MYO dla tkanek. Skutkiem ograniczonej dostępności MYO dla tkanek będzie obniżona synteza DCI [21].

Za obniżone osoczowe stężenie inozytoli, a tym samym mniejszą wewnątrzkomórkową syntezę DCI, odpowiada prawdopodobnie ich wysoki klirens nerkowy. Stymulowane insulinią uwalnianie DCI wpływa na zmniejszenie wrażliwości tkanek na insulinę powodując wyrównawczą hiperinsulinemię [21].

Udział myo-inozytoli w reprodukcji człowieka

Od pierwszego doniesienia na temat udziału myo-inozytoli w rozrodzie człowieka w 2002 roku, pojawia się coraz więcej publikacji z tego zakresu, ze szczególnym uwzględnieniem jego roli w patofizjologii zespołu policystycznych jajników i wpływie tej substancji w procesach dojrzewania komórki jajowej [22].

Już przed kilkunastoma laty stwierdzono, że insulinooporność jest zasadniczym elementem błędnego koła związanego z powstaniem zespołu PCO. Zwiększone stężenia insuliny we krwi dotyczą wszystkich kobiet z tym zespołem, niezależnie od wartości BMI. Hiperinsulinemia bezpośrednio i pośrednio powoduje wzrost stężenia krążących w organizmie kobiety androgenów oraz zaburza odpowiedź komórek pęcherzyka Graafa na działanie endogennych gonadotropin [23, 24]. Z tego powodu podjęto próby stosowania leków obniżających stężenie insuliny we krwi u kobiet z zespołem PCO [25]. Kolejne badania wykazały, że przyczyną hiperinsulinemii może być zaburzenie ścieżki

Jakimiuk A.J., Jacek Szamatowicz J. *Rola niedoboru inozytoli w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole policystycznych jajników.*

metabolicznej działania insuliny związane z defektem działania inositolofosfolikanu, pełniącego rolę tzw. „drugiego przekaźnika“ (*second messenger*). W związku z tym inozytoli, należące do witamin z grupy B, zaczęto stosować celem uregulowania funkcji jajnika w zespole policystycznych jajników [26].

Genazzani i wsp. w badaniach randomizowanych porównał działanie myo-inozytoli w połączeniu z kwasem foliowym vs grupa przyjmująca tylko kwas foliowy u pacjentek rzadko- i niemiesiączkujących. W grupie stosujących MYO zauważył istotne zmniejszenie stężenia LH, i – co za tym idzie – stosunku LH/FSH, zmniejszenie stężenia prolaktyny, a także poprawę parametrów oceniających insulinooporność (wskaźnik HOMA i stężenia insuliny w teście obciążenia glukozą). Objętość jajników również uległa istotnemu zmniejszeniu. W grupie przyjmujących MYO zaobserwowano również zmniejszenie nasilenia hirsutyzmu, mierzonego skalą Ferrimana-Gallway'a, choć nie były to zmiany istotne. Przyjmowanie myo-inozytoli przyczyniło się do przywrócenia regularnego rytmu krwawień miesięcznych, czego nie zanotowano u kobiet przyjmujących jedynie kwas foliowy [27].

Podobne badania przeprowadzone przez Constantino objęły grupę 43. pacjentek, przy czym obserwowano obniżenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, normalizację parametrów gospodarki lipidowej i stężenia insuliny w teście obciążenia glukozą. W grupie stosującej MYO poprawie ulegał wskaźnik wrażliwości na insulinę (ISI). Owulacja pojawiła się w 69,5%, w porównaniu do 21% w grupie stosującej kwas foliowy. W grupie stosującej MYO zauważono wyższe stężenia progesteronu w fazie lutealnej, a także zmniejszenie stężenia wolnego testosteronu związane ze zwiększonym stężeniem globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG); w dalszych badaniach zaobserwowano ponad 50% spadek stężenia dehydroepiandrosteronu we krwi w grupie badanej [28].

Próbę oceny funkcji jajnika i wpływu MYO na płodność u pacjentek z PCOS podjął w swojej pracy Gerli i wsp. Porównano 45 kobiet przyjmujących MYO i kwas foliowy z 47. pacjentkami przyjmującymi wyłącznie kwas foliowy. Odnotowano w sumie 8 ciąż, przy czym tylko 42. pacjentki z obu grup starały się o ciążę. Dalsza analiza wykazała, że w ciążę zaszła jedynie 1 pacjentka z 19 przyjmujących jedynie kwas foliowy i 7 z 23 przyjmujących MYO.

Na podstawie monitorowania owulacji wykazano, że pojawiła się ona u 35 z 45 pacjentek w grupie badanej i 30 z 47 w grupie kontrolnej, co jednakże nie okazało się istotne statystycznie. Nie odnotowano także różnic w profilu hormonalnym w trakcie cyklu pomiędzy badanymi grupami. Natomiast czas do uzyskania owulacji był znacząco krótszy w grupie badanej (24.5 vs. 40.5 dni, $p=0,02$). Analiza estradiolu, inhibiny B i testosteronu wykazały znacząco wyższe stężenia estradiolu w grupie badanej oraz brak zmian stężeń pozostałych hormonów. W grupie badanej stwierdzono również znacząco obniżenie BMI oraz poprawę profilu lipidowego, jednak te zmiany nie były statystycznie znaczące [29].

Bardzo interesujące porównanie skuteczności działania metforminy i inozytoli zostało przeprowadzone przez Raffone i współpracowników. Porównano grupy po 60 pacjentek z zespołem PCO przyjmujących metforminę lub MYO. W grupie z metforminą u 50% pacjentek pojawiła się samoistna owulacja, z czego 11 zaszło w ciążę. Pozostałe pacjentki były stymulowane FSH, uzyskując kolejne 11 ciąż. Całkowity wskaźnik ciąż wy-

niósł 36,6%, z czego 5 (22,7%) uległo samoistnemu poronieniu. W grupie pacjentek przyjmujących MYO wskaźnik wystąpienia samoistnej owulacji wyniósł 65%, z czego 18 zaszło w ciążę. Pozostałe były stymulowane FSH, analogicznie jak w poprzedniej grupie, w wyniku czego uzyskano 11 ciąż. Kumulacyjny wskaźnik ciąż w tej grupie wyniósł 48,4%, 6 z 29 (20,6%) uległo samoistnemu poronieniu [30].

Oceniono także wyniki leczenia metodą pozaustrojowego zapłodnienia przy zastosowaniu MYO w trakcie stymulacji jajczkowania u pacjentek z zespołem PCO. Porównano 30 pacjentek przyjmujących inozytol i 30 pacjentek stanowiących grupę kontrolną. Pacjentki przyjmujące MYO wymagały mniejszej całkowitej dawki gonadotropin i miały niższe stężenia estradiolu w dniu zakończenia stymulacji. Niższy również był odsetek niedojrzałych oocytów w grupie badanej, chociaż odsetek ciąż nie różnił się znacząco pomiędzy grupami. Zmniejszyło się natomiast ryzyko wystąpienia hiperstymulacji jajników związane z mniejszym stężeniem estradiolu w dniu podania hCG [31]. Inni autorzy, również stwierdzili konieczność zmniejszenia dawek gonadotropin w celu uzyskania dojrzałości pęcherzyków w trakcie stymulacji jajczkowania u pacjentek przyjmujących MYO [32].

Oceniono także wpływ ośmiotygodniowej kuracji myo-inozytoliem na wskaźnik wrażliwości na insulinę i gospodarkę lipidową u otyłych pacjentek z zespołem PCO. Po leczeniu stwierdzono obniżenie wkaźnika masy ciała i insulinooporności, stężenia insuliny i hormonu LH. Efekt obniżenia stężenia insuliny był większy u pacjentek z podwyższonymi stężeniami insuliny na czczo. Przeprowadzone badania wykazują więc lepszą skuteczność leczenia MYO u otyłych kobiet [33].

Badania randomizowane obejmujące 50 otyłych kobiet z PCOS poddanych terapii MYO lub kwasem foliowym wykazały, że 12 tygodniowa kuracja obniża stężenia hormonów: LH, prolaktyny i testosteronu a także stosunku glukozy do insuliny i wskaźnika HOMA. W większości przypadków doszło także do przywrócenia regularnego miesiączkowania [34].

Przedstawione badania wykazują korzystne pod względem poprawy parametrów metabolicznych, endokrynologicznych i embriologicznych działanie MYO u pacjentek z PCOS.

Kluczowym działaniem tego związku jest zmniejszenie insulinooporności. Doprowadza ono do przywrócenia prawidłowych parametrów hormonalnych, poprawy wykładników gospodarki lipidowej, co przekłada się na uzyskanie lepszych efektów embriologicznych u pacjentek z PCOS.

Wadą przedstawionych doniesień jest jednak stosunkowo mała liczebność grup. Należy jednak podkreślić, że myo-inozytol jest substancją bezpieczną, gdyż w żadnej z prac nie zaobserwowano działań ubocznych, a przyjmowanie myo-inozytoli charakteryzowało się bardzo dużą akceptacją.

Oświadczenie autorów

1. Artur Jakimiuk – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa, weryfikacja i ostateczna akceptacja manuskryptu – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Jacek Szamatowicz – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Jakimiuk A J, Jacek Szamatowicz J. Rola niedoboru inozytolu w patofizjologii zaburzeń występujących w zespole polycystycznych jajników.

KOMUNIKAT

Piśmiennictwo

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, [et al.]. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010, 25 (2), 544-551.
2. 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.
3. Goodarzi MO, Jones MR, Chen YD, Azziz R. First evidence of genetic association between AKT2 and polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2008, 31 (12), 2284-2287.
4. Diamanti-Kandaraki E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med.* 2006, 12 (7), 324-332.
5. Holte J, Bergh T, Berne C, [et al.]. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 78 (5), 1052-1058.
6. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003, 24 (5), 633-667.
7. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, [et al.]. PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86 (4), 1626-1632.
8. 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 (2), 428-435.
9. Larner J, Brautigan DL, Thorne MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010, 16 (11-12), 543-552.
10. 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 (7), 509-515.
11. Larner J. D-chiro-inositol—its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002, 3 (1), 47-60.
12. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem.* 1999, 274, 1865-1868.
13. Beeson M, Sajjan MP, Dizon M, [et al.]. Activation of protein kinase C-zeta by insulin and phosphatidylinositol-3,4,5-(PO4)3 is defective in muscle in type 2 diabetes and impaired glucose tolerance: amelioration by rosiglitazone and exercise. *Diabetes.* 2003, 52, 1926-1934.
14. Dash S, Sano H, Rochford JJ, [et al.]. A truncation mutation in TBC1D4 in a family with acanthosis nigricans and postprandial hyperinsulinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009, 106, 9350-9355.
15. Cohen P. The twentieth century struggle to decipher insulin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006, 7 (11), 867-873. Review.
16. Larner J, Brautigan DL, Thorne MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010, 16 (11-12), 543-552.
17. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013, 95 (10), 1811-1827.
18. Asplin I, Galasko G, Larner J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993, 90 (13), 5924-5928.
19. Baillargeon JP, Diamanti-Kandaraki E, Ostlund RE Jr, [et al.]. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006, 29 (2), 300-305.
20. Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, [et al.]. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum Reprod.* 2008, 23 (6), 1439-1446.
21. Villeneuve MC, Ostlund RE Jr, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia is closely related to low urinary clearance of D-chiro-inositol in men with a wide range of insulin sensitivity. *Metabolism.* 2009 Jan;58(1):62-8. doi:10.1016/j.metabol.2008.08.007.
22. Beemster P, Groenen P, Steegers-Thunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev.* 2002, 60, 80-87.
23. Homburg R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996, 11, 29-39.
24. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F et al. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp.* 1999, 48, 167-172.
25. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B et al. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004, 81, 114-119.
26. Coady MJ, Wallendorf B, Gagnon DG et al. Identification of a novel Na+/myo-inositol cotransporter. *J Biol Chem.* 2002, 277, 35219-35224.
27. 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.
28. 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.
29. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC et al. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003, 7, 151-159.
30. 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, 275-280.
31. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009, 91, 1750-1754.
32. 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 doi:10.1186/1477-7827-10-52.
33. 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, 1473-1477.
34. 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, 375-379.

**Marek Pietryga**

Przewodniczący Komitetu Naukowego

Hubert Wolski

Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Jacek Brązert

Honorowy Przewodniczący

Mariusz Dubiel

Perinatal Doppler Focus Group

* * * * *

Tematy wykładów:

1. Obrazowanie wczesnej ciąży (5-10. tygodnie) – nowoczesne metody, a możliwości diagnostyczne.
2. Diagnostyka prenatalna między 11 a 14 tygodniem ciąży – nowości.
3. Praktyczne zasady diagnostyki wad rozwojowych płodu na podstawie przypadków klinicznych, prezentacje multimedialne.
 - układ moczowy
 - układ pokarmowy
 - układ kostny
 - centralny układ nerwowy

Omówienie rozwoju postnatalnego.

Follow-up do 10 roku życia.

Sesje z udziałem neonatologów, chirurgów i pediatrów.

4. Markery ultrasonograficzne aberracji chromosomalnych. Kiedy i na co zwracać uwagę? Odrębności diagnostyczne
5. Diagnostyka aberracji chromosomalnych – ocena DNA płodowego w surowicy matki – nowe możliwości i zagrożenia.
6. Ultrasonografia szyjki macicy i progesteron w leczeniu zagrażającego poronienia i porodu przedwczesnego
7. Diagnostyka ultrasonograficzna nowotworów piersi – nowe wyzwania?
8. Obrazowanie ultrasonograficzne 2D/ 3D/4D w diagnostyce niepłodności i onkologii ginekologicznej.
9. Diagnostyka sonograficzna w uroginekologii
10. Nowości w diagnostyce ultrasonograficznej w ostatnich latach (2013-2014)

Szczegóły na stronie:

www.usgptg.pl