

Vliv myo-inositolu na vývoj vajíček a embryí

Pavel Trávník

REPROMEDA s.r.o., Brno

Výsledky řady studií svědčí pro přínos použití myo-inositolu v reprodukční medicíně. Kromě klasické aplikace u pacientek se syndromem polycystických ovaríí se osvědčil i v přípravě žen na otěhotnění přirozeným způsobem a na mimotělní oplození.

Klíčová slova: reprodukční medicína, myo-inositol, inositol, chiroinositol, stimulace vaječnicků, příprava na otěhotnění.

Effect of myo-inositol on the development of oocytes and embryos

The results of many studies have indicated the benefit of using myo-inositol in reproductive medicine. Besides the classical application in patients with polycystic ovary syndrome, myo-inositol is also effective in the preparation of women for natural conception and for extracorporeal fertilization.

Key words: reproductive medicine, myo-inositol, inositol, chiro-inositol, ovarian stimulation, conception preparation.

Úvod

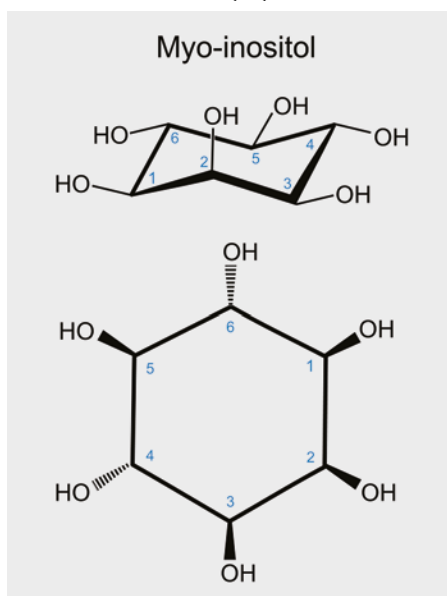
Myo-inositol je využíván v řadě medicínských oborů, proběhly klinické studie (dosud jich bylo více než 60), které prokázaly jeho pozitivní účinky u některých psychiatrických onemocnění, v metabolické medicíně, perinatologii a reprodukční medicíně. V našem článku se chceme věnovat využití myo-inositolu v reprodukční medicíně při léčbě poruch plodnosti u žen, včetně přípravy na ovariální stimulaci (1).

Chemické a biologické vlastnosti inositolu a jeho stereoizomerů

Inositol (cyclohexan-1,2,3,4,5,6-hexol, m. h. 180,16, CAS No 87-89-8) je cyklický alkohol s šesti hydroxylovými skupinami, vyskytuje se v 9 stereoizomerech. V lidských buňkách je nejvíce zastoupen myo-inositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-cyclohexanhexol, obr. 1), a to více než 99%, zbytek tvoří D-chiro-inositol (cis-1,2,4-trans-3,5,6-cyclohexanhexol, obr. 2). Oba mají odlišné metabolické funkce, avšak oba jsou mediátory působení inzulínu uvnitř buňky (2).

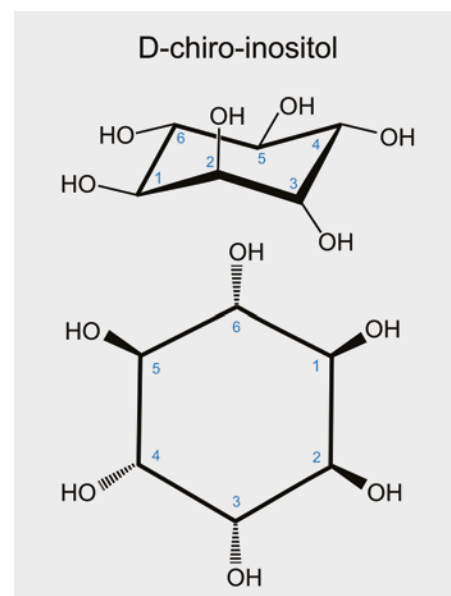
Myo-inositol je v buňkách přítomen ve volné formě a jako komponenta membrán.

Obr. 1. Struktura molekuly myo-inositolu



Produkty jeho vazby na kyselinu fosforečnou, fosfoinositidy, včetně fosfatidyl-inositol fosfátu a fosfatidyl-inositol bisfosfátu, mají významnou fyziologickou roli. Inositoltrisfosfát reguluje aktivitu hormonů FSH, TSH a inzulínu jako druhý posel (3). Myo-inositol se účastní metabolismu glukózy a buněčné proliferace (4), je důležitý během celého vývoje člověka ve všech jeho

Obr. 2. Struktura molekuly D-chiro-inositolu



fázích, včetně oogeneze, spermatogeneze a pre- i postimplantační embryogeneze (5, 6).

Vliv inositolu na vývoj oocytů a embryí

Studie přinášejí stále více důkazů, že inositol hraje velmi významnou roli ve vývoji oocytů jak přímo, tak i prostřednictvím svých derivá-

tů. Oocyty jsou charakterizovány velkou koncentrací glukózy, jejíž snížená dostupnost vede ke zhoršení kvality jejich vývoje (7). Byla zjištěna pozitivní korelace mezi koncentrací myo-inositolu ve folikulární tekutině a kvalitou oocytů (8). Myo-inositol je nezbytný pro správný průběh zrání oocytu a vývoj embryí z takových oocytů vzniklých (9). Z dosavadních studií vyplývá, že vliv inositolu a jeho derivátů je podstatný pro aktivaci primordiálních folikulů (obr. 3 a), vývoj antrálních folikulů (obr. 3 c, d) a dále bylo prokázáno, že jeho deriváty jsou nezbytné pro aktivaci oocytů v průběhu oplození (10).

Klinické výsledky myo-inositolu v reprodukční medicíně

Hlavní pozornost byla ve světové a domácí (11) literatuře věnována účinkům myo-inositolu u pacientek se syndromem polycystických ovaríí, který se vyskytuje u 5–10% žen v reprodukčním věku (12). Jsou zde downregulované geny pro utilizaci glukózy a s tím souvisí špatná kvalita oocytů. U těchto pacientek se ukázalo jako prospěšné použití léčiv senzibilizujících k inzulinu, včetně myo-inositolu a D-chiro-inositolu. Část studií ukázala, že na D-chiro-inositol reagují ženy se syndromem polycystických ovaríí zvýšenou ovarální aktivitou a frekvencí menstruace. Následné studie ukázaly, že myo-inositol je efektivnější než D-chiro-inositol, včetně zvýšení kvality

lity oocytů (12). V cyklech asistované reprodukce u pacientek se syndromem polycystických ovaríí, kterým předcházelo podávání myo-inositolu, byla pozorována vyšší kvalita oocytů a embryí (13).

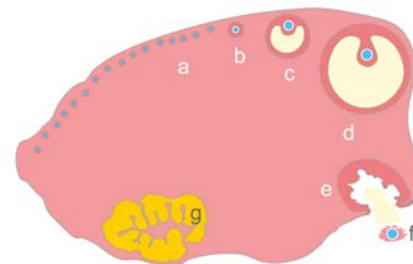
Klinické studie prokázaly signifikantní zlepšení hormonální odpovědi po tříměsíční aplikaci myo-inositolu před začátkem ovarální stimulace (14). Podávání myo-inositolu zejména redukovalo množství FSH nezbytné pro zdárný vývoj folikulů a sérové hladiny 17beta-estradiolu. To snížilo riziko vzniku ovarálního hyperstimulačního syndromu.

Podávání myo-inositolu samotného nebo v kombinaci s D-chiro-inositolem ve fyziologickém poměru 40:1 může prospět výsledkům asistované reprodukce (6). Vliv myo-inositolu byl testován i u žen nepostížených syndromem polycystických ovaríí, které podstupovaly léčbu pomocí asistované reprodukce pro mužský nebo tubární faktor sterility. Podávání myo-inositolu se jevílo jako prospěšné, zejména pokud jde o redukcii dávek podávaného FSH, ale i co do výsledku (8, 15).

Aplikace myo-inositolu

Přestože byly řadou studií prokázány terapeutické účinky myo-inositolu v řadě indikací, řadí FDA myo-inositol mezi doplňky stravy, v obdobném postavení je i u nás. Je považován za bezpečnou látku, kterou lze podávat i v těhotenství.

Obr. 3. Ovarium jako místo působení myo-inositolu a) Primordiální folikuly, b) Primární folikuly, c) Malé antrální folikuly, d) Velké antrální folikuly (Graafovy), e) Ovulující folikul, f) Kumulus s oocytom po ovulaci, g) Žluté tělísko vzniklé z ovulovaného folikulu



Aplikace myo-inositolu (inositolum, ATC A11HA07, UNII 4L6452S749) v léčbě ženské poruchy plodnosti se jeví jako velmi užitečná a je teoreticky řádně zdůvodněná. Používá se jednak k léčbě pacientek se syndromem polycystických ovaríí, jednak při přípravě k otěhotnění, kdy je často kombinován s kyselinou listovou. Jeho podávání je vhodné při přípravě na spontánní otěhotnění i přípravě na stimulaci ovaríí před odběrem oocytů.

Při léčbě poruch plodnosti u žen je obvyklé dávkování 4 g myo-inositolu denně rozdělené ve dvou dávkách po dobu 3 měsíců před otěhotněním nebo odběrem oocytů (15). Preparáty u nás dostupné mají formu substance, substance dělené do sáčků, které obsahují většinou 2 g myo-inositolu, případně ve formě kapslí o obsahu 550 mg nebo 750 mg.

LITERATURA

1. Trávník P. Moderní tendence ve stimulaci ovaríí. *Prakt. lékáren.* 2015; 11(4): 123–125.
2. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, Zhang C, Lerner J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology.* 1993; 132(2): 652–657.
3. Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature* 2006; 443: 651–657.
4. Downes CP, Macphree CH. myo-inositol metabolites as cellular signals. *Eur J Biochem* 1990; 193: 1–18.
5. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev* 2002; 60: 80–87.
6. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, Soulangue C, Facchinetti F, Carlo Di Renzo G, Bizzarri M, Hod M, Cavalli P, D'Anna R, Benvenega S, Chiu TT, Kamenov ZA. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in

- Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(6): 441–446.
7. Chaudhary K, Babu KN, Joshi VN, Srivastava S, Chakravarty BN. NMR-based metabolomics reveals differently expressed metabolites in follicular fluid of PCOS women: potential biomarkers for good quality oocyte? *Hum Reprod* 2011; 26: i226–i246.
8. Chiu TT1, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002; 17(6): 1591–1596.
9. Goud PT, Goud AP, Van Oostveldt P, Dhont M. Presence and dynamic redistribution of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in human oocytes and embryos during in-vitro maturation, fertilization and early cleavage divisions. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 441–451.
10. Sobinoff AP, Sutherland JM, McLaughlin EA. Intracellular signalling during female gametogenesis. *Mol Human Reprod* 2013; 19(5): 265–278.

11. Křepelka P. Myo-inositol v terapii syndromu polycystických ovaríí. *Čes Gynek* 2014; 79(3): 242–246.
12. Homburg R. Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996; 11: 29–39.
13. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. 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* 2011; 15(4): 452–457.
14. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(5): 509–514.
15. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, Manna C, Vaquero E, Caserta D, Raparelli V, Marci R, Moscarini M. 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.