

Myoinositol v terapii syndromu polycystických ovaríí

Myo-inositol in the treatment of polycystic ovary syndrome

Křepelka P.

Ústav pro péči o matku a dítě, Praha, přednosta doc. MUDr. J. Feyereisl, CSc.
Katedra gynekologie a porodnictví 3. LF UK, Praha
Katedra gynekologie a porodnictví IPVZ, Praha

ABSTRACT

Objective: Presentation of a comprehensive body of knowledge on the role of insulin sensitizer myo-inositol in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Design: Review article.

Setting: Institute for the Care of Mother and Child, Prague.

Method: An overview of publishing data.

Results and conclusion: Polycystic ovary syndrome is the most common cause of ovarian dysfunction and anovulatory infertility in women. The insulin resistance occurs very frequently as a part of PCOS. This paper reviews the literature documenting the effectiveness

of insulin sensitizer myo-inositol in the treatment of ovarian dysfunction, symptoms of hyperandrogenism and wide complex of symptoms of metabolic syndrome. Six randomized controlled trials provides evidence of a positive effect of myo-inositol to normalize ovarian function, improve laboratory and clinical manifestations of hyperandrogenism and insulin resistance. The myo-inositol treatment has been demonstrated as a safe method of PCOS management.

KEYWORDS

polycystic ovary syndrome, insulin resistance syndrome, insulin sensitizers, myoinositol, metformin

SOUHRN

Cíl studie: Prezentovat ucelený souhrn znalostí o úloze inzulínového senzitivizéru myoinositolu v léčbě syndromu polycystických ovaríí (dále jen PCOS).

Typ studie: Přehledový článek.

Metodika: Přehled výsledků publikovaných studií.

Výsledky a závěr: PCOS je nejčastější příčinou ovariální dysfunkce a anovulační neplodnosti žen. V rámci PCOS se velmi často vyskytuje inzulínorezistence. Článek přináší přehled literatury dokládající efektivitu inzulínového senzitivizéru myoinositolu v léčbě ovariální dysfunkce, projevů hyperandrogenismu a širokého

komplexu symptomů metabolického syndromu. Šest randomizovaných kontrolovaných studií předkládá důkazy o pozitivním účinku myoinositolu na normalizaci ovariálních funkcí, zlepšení laboratorních i klinických projevů hyperandrogenismu a inzulínorezistence. Terapie myoinositem byla ověřena jako velmi bezpečná metoda léčby PCOS.

KLÍČOVÁ SLOVA

syndrom polycystických ovaríí, inzulínová rezistence, inzulínové senzitivizéry, myoinositol, metformin

Čes. Gynek., 2014, 79, č. 3, s. 242–246

ÚVOD

Nejčastější příčinou anovulační sterility žen je PCOS postihující 5 až 10 % žen reprodukčního věku [13]. V neselektované populaci obézních žen byl PCOS prokázán u 28 % žen, zatímco mezi ženami neobézními postihuje pouze 5 % jedin-

ců [16]. Široký interval prevalence PCOS souvisí s užitím různých diagnostických kritérií. Kritéria z roku 2003 (Rotterdamská) zahrnují oligomenoreu – amenoreu (oligoovulaci – anovulaci), hyperandrogenismus laboratorní nebo klinický a ultrasonografický průkaz polycystických

vaječníků. Pro stanovení diagnózy je určující přítomnost alespoň dvou z uvedených znaků [9]. V roce 2006 byla definována diagnostická kritéria AES (Androgen Excess Society): hyperandrogenismus klinický nebo biochemický, ovariální dysfunkce (oligomenorea nebo anovulace a/nebo polycystická morfologie ovarií), vyloučení jiných příčin zvýšené produkce androgenů nebo podobných poruch. Pro stanovení diagnózy musí být splněna všechna uvedená kritéria [1]. Užívaná diagnostická kritéria nezahrnují významný, u žen s PCOS často se vyskytující jev, kterým je inzulinorezistence. Inzulinorezistence a hyperinzulinémie se vyskytuje u 80 % žen s PCOS a centrální obezitou a u 30 až 40 % žen s PCOS a normální tělesnou hmotností [3]. PCOS je chronické onemocnění manifestující se od puberty až do senia. Obvyklé symptomy poruch menstruačního cyklu (oligomenorea až amenorea) a hyperandrogenní projevy přivádějí ženu velmi často do ambulance gynekologa. Uvedené symptomy mají též značný psychosociální dopad (snížení kvality života, deprese, úzkost, snížené sebehodnocení). Metabolické projevy PCOS zahrnují navíc inzulinorezistenci, metabolický syndrom, diabetes mellitus 2. typu a související rizika kardiovaskulárních onemocnění [5].

INZULINOREZISTENCE V ETIOLOGII PCOS

Etiologie PCOS na molekulární úrovni je neznámá. Předpokládají se vrozené autozomálně dominantní a na X chromozom vázané dispozice poruchy syntézy cytochromu P450c17 a 17hydroxylázy, které v interakci s podmínkami zevního prostředí vedou ke zvýšené senzitivě ovarií ke gonadotropní stimulaci [6]. Porucha funkce osy hypotalamus - hypofýza - ovarium s dysbalancí sekrece hypofyzárních gonadotropinů (folikulo-stimulačního a luteinizačního hormonu) vede k nerovnováze mezi androgenními prekurzory a procesem aromatizace v granulózových buňkách. Vysoká hladina luteinizačního hormonu (dále jen LH) a relativně nízká hladina folikulo-stimulačního hormonu (dále jen FSH) způsobuje anovulaci [1]. Vysoká plazmatická koncentrace androgenů pak působí komplexní metabolické změny s projevy inzulinorezistence, hyperinzulinémie a obezitou. Inzulinorezistence souvisí též se sníženou plazmatickou koncentrací adiponectinu, která je pro pacientky s PCOS typická, bez ohledu na jejich tělesnou hmotnost. Hyperinzulinémie vede k elevaci koncentrace inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1), což vysvětluje u žen s PCOS vyšší tendenci k intravasculární trombóze [23].

LÉČBA PCOS A INZULINOVÉ SENZITIZÉRY

Léčba PCOS je zaměřena na poruchy menstruačního cyklu a anovulaci, hirsutismus a metabolické poruchy. Je specifická u žen usilujících o graviditu a žen s příznaky metabolického syndromu. Hlavními terapeutickými modalitami jsou kombinovaná hormonální antikoncepce a antiandrogeny, fyzická aktivita, dietní opatření a ve specifických případech i léčba chirurgická. Moderním terapeutickým nástrojem u žen s PCOS a příznaky metabolického syndromu jsou inzulinové senzitivizéry, mezi které patří metformin a alkoholický cukr odvozený od cyklohexanu - inositol.

Metformin zlepšuje metabolický profil, snižuje plazmatickou hladinu androgenů, zvyšuje citlivost vůči inzulinu a redukuje tělesnou hmotnost [19]. U žen s PCOS metformin sám nebo v kombinaci s klomifen-citrátem obnovuje ovulaci. Léčba samotným klomifem vede k vyššímu počtu živě narozených dětí ve srovnání s metforminem, je však zatížena častějším výskytem vícečetných gravidit [15].

Mezi perspektivní inzulinové senzitivizéry patří inositol. Z existujících devíti izomerů inositolu je nejvýznamnější myoinositol, někdy řazený do komplexu vitaminů B a označovaný jako vitamin B8. Myoinositol dosahuje vysoké koncentrace v cytoplazmě tékálních buněk ovariálních folikulů. Hyperinzulinémie u žen s PCOS způsobuje postreceptorovou poruchu signálu aktivace inzulinových receptorů, myoinositol je pak následně uvolňován do extracelulárního prostředí a vylučován močí. Pro udržení normální funkce ovarií je nutná jeho zvýšená nabídka [8]. Myoinositol prakticky nemá nežádoucí vedlejší účinky. Pouze při dávce vyšší než 12 g na den může vyvolávat nauzeu, nadýmání, průjem a nespavost [2]. Příznivý vliv myoinositolu u hyperandrogenémie, hyperglykémie a hyperinzulinémie u žen s PCOS a projevy metabolického syndromu byl prokázán již počátkem devadesátých let dvacátého století [7]. V roce 1993 prokázal Larner, že podávání inositol-fosfoglykanů obsahujících myoinositol nebo D-chiroinositol snižuje v závislosti na podávané dávce hladinu glykémie [14]. V roce 1999 byl D-chiroinositol poprvé testován v léčbě obezných žen s PCOS. Ovulace bylo dosaženo v průběhu čtyř týdnů u 50 % žen a bylo též dosaženo snížení plazmatické koncentrace androgenů [18]. Nestlerova studie inspirovala tým římského centra AGUNCO, které v současnosti publikuje většinu prací na téma klinického užití myoinositolu v gynekologii. Pilotní Papaleova studie testovala účinek 2 g myoinositolu v kombinaci s kyselinou listovou 200 µg dvakrát denně na skupinu 25 žen fertillního věku s PCOS, s projevy oligomenorey nebo sekundární amenorey a ne-

plodností. V průběhu šesti měsíců se u 88 % žen obnovil pravidelný menstruační cyklus, z toho v 72 % případů byla navozena ovulace a z celkového počtu žen bylo dosaženo těhotenství ve 40 % případů [20]. Myoinositol aplikovaný ženám s PCOS a projevy hirsutismu po dobu 6 měsíců snižuje hyperandrogenémi i plazmatickou koncentraci gonadotropinů, naopak zvyšuje koncentraci estradiolu (dále jen E2). Změny profilu plazmatických lipidů (snížení celkového cholesterolu a low density lipoproteins, dále jen LDL a zvýšení high density lipoproteins, dále jen HDL) byly statisticky nevýznamné. Nemění se body-mass index (BMI), plazmatická hladina triglyceridů, apolipoproteinu B ani lipoproteinu A [17].

RANDOMIZOVANÉ STUDIE S MYOINOSITOLEM

Účinnost myoinositolu v léčbě PCOS byla prokázána šesti dobře designovanými kontrolovanými randomizovanými studii.

Genazzaninova studie hodnotila účinek myoinositolu v denní dávce 2 g v kombinaci s 200 µg kyseliny listové proti kontrolní skupině, které byla podávána samotná kyselina listová. Testovaný soubor čítal 20 žen. Po dvanácti týdnech aplikace došlo ve skupině s myoinositolem ke snížení plazmatické koncentrace LH, poklesu hodnoty indexu LH/FSH, snížení hladiny inzulinu a indexu inzulinorezistence. Navíc došlo u žen léčených myoinositolem proti kontrolní skupině ke statisticky významnému zmenšení objemu ovarí a obnovení pravidelného menstruačního cyklu [10].

Constantinova studie testovala účinek myoinositolu v dávce 2 g a 200 µg kyseliny listové dvakrát denně proti podání samotné kyseliny listové v denní dávce 400 µg při aplikaci trvající 12–16 týdnů. Skupina léčená myoinositolem čítala 23 a kontrolní skupina 19 žen. Ve skupině s myoinositolem došlo k významnému snížení hodnot systolického i diastolického krevního tlaku, plazmatické koncentrace triglyceridů a celkového cholesterolu. Nebyly prokázány rozdíly v hodnotách inzulinémie a glykémie na lačno a po standardní zátěži glukózou. Index senzitivity k inzulinu byl však ve skupině léčené myoinositolem významně snížen. Ženy léčené myoinositolem vykazovaly vyšší podíl ovulací (69,5 %) proti ženám kontrolní skupiny (21 %). Současně byla prokázána u žen léčených myoinositolem redukce plazmatické hladiny celkového i volného testosteronu [4].

Papaleova studie testovala účinek myoinositolu na kvalitu oocytů v rámci protokolu ovariální stimulace u žen s PCOS. Testované skupině čítající 30 osob byly podávány 2 g myo-

inositolu a 200 µg kyseliny listové dvakrát denně, kontrolní skupině samotná kyselina listová. Ve skupině s myoinositolem postačovala k indukci ovulace nižší dávka rekombinantního FSH (r-FSH), doba nutná ke stimulaci byla kratší. Nižší byla i plazmatická koncentrace estradiolu (E2), a tím i nižší riziko hyperstimulačního ovariálního syndromu. Počet získaných oocytů se v obou skupinách nelišil. Ve skupině s myoinositolem byl méně častý výskyt oocytů nezralých a degenerovaných. Rozdíly nebyly prokázány v počtu dosažených fertilizací, transferovaných embryí a dosažených gravidit [21].

Gerliho studie z roku 2003 testovala účinek myoinositolu v denní dávce 100 mg dvakrát denně proti placebo. Testovaná skupina čítala 136, kontrolní 147 žen. Pokus trval 16 týdnů. Počet ovulací byl statisticky významně vyšší ve skupině s myoinositolem (26 % vs. 13 %), doba navození ovulace byla významně kratší (23,6 dne vs. 41,8 dne). Ovulační cykly byly spjaté s normální plazmatickou koncentrací progesteronu. Účinek myoinositolu na folikulární maturaci byl velmi rychlý, což dokládalo zvýšení plazmatické koncentrace E2 již během prvního týdne aplikace. Ve skupině s myoinositolem došlo k redukci tělesné hmotnosti a snížení plazmatické koncentrace leptinu, zatímco ve skupině s placebem bylo zaznamenáno zvýšení tělesné hmotnosti. Signifikantní zvýšení plazmatické koncentrace LDL bylo pozorováno pouze ve skupině s myoinositolem. Příznivý metabolický účinek myoinositolu nebyl zjištěn v podskupině žen s BMI ≥ 37. Nebyly prokázány signifikantní rozdíly v hodnotách glykémie a inzulinémie na lačno a v hodnotách standardního glukózotolerančního testu za 2 týdny po zahájení terapie [11].

V další studii z roku 2007 srovnává **Gerli** účinek myoinositolu v kombinaci s kyselinou listovou proti kontrolní skupině, které byla podávána samotná kyselina listová, na ovariální funkci a metabolické parametry žen s PCOS. Skupině 45 osob byl podáván myoinositol v dávce 2 g v kombinaci 200 µg kyseliny listové dvakrát denně, kontrolní skupina 47 osob dostávala samotnou kyselinu listovou v denní dávce 400 µg. Pokus trval 16 týdnů. Ve skupině s myoinositolem byl prokázán významně vyšší počet ovulací a vyšší hladina E2 osmý den léčby, zatímco koncentrace inhibinu a testosteronu nevykazovaly významných rozdílů. Ve skupině s myoinositolem došlo ke snížení BMI, plazmatické koncentraci leptinu i LDL. Nebyly prokázány významné rozdíly v hodnotách glykémie a inzulinémie na lačno a po zátěži [12].

Raffoneho studie srovnávala efekt myoinositolu a metforminu na ovariální funkci žen s PCOS. Šedesáti ženám byl podáván metformin

v denní dávce 1500 mg, stejnému počtu žen pak byl aplikován myoinositol v denní dávce 4 g spolu se 400 µg kyseliny listové. U žen, které neotěhotněly, se pokračovalo v uvedené léčbě spolu se stimulací r-FSH po dobu maximálně 3 měsíců. U 50 % žen ve skupině s metforminem bylo dosaženo ovulace a 18,3 % žen otěhotnělo. Zbývajících 42 žen bylo dále léčeno metforminem a r-FSH a bylo dosaženo těhotenství u 26,1 % případů. Celkově bylo dosaženo těhotenství u 36,6 % žen, 5 z 22 gravidit skončilo potratem. Ve skupině s myoinositolem bylo dosaženo ovulace u 65 % žen a 30 % žen otěhotnělo. Zbývajících 38 pacientek bylo dále léčeno myoinositolem a r-FSH. Těhotenství bylo dosaženo ve 28,9 % případů. Celkově bylo ve skupině s myoinositolem dosaženo těhotenství u 48,4 % žen, 6 z 29 gravidit skončilo potratem. Medián času dosažení ovulace byl statisticky významně nižší ve skupině s myoinositolem než ve skupině s metforminem. Autoři na základě studie doporučují použití obou testovaných látek v terapii neplodnosti u žen s PCOS jako terapeutické modalit první volby [22].

ZÁVĚR

Na základě výsledků publikovaných studií se jeví použití myoinositolu jako efektivní v terapii projevů PCOS, a to v oblasti zlepšení ovariální funkce s normalizací menstruačního cyklu, navození ovulace a dosažení těhotenství i zlepšení laboratorních a klinických projevů hyperandrogenismu a inzulinorezistence. Myoinositol zlepšuje výsledky léčby neplodnosti pomocí stimulace ovulace gonadotropiny a předpokládá se, že snižuje riziko hyperstimulačního ovariálního syndromu. Léčba myoinositolem byla prokázána jako velmi bezpečná s absencí nežádoucích vedlejších účinků a prakticky bez kontraindikací.

LITERATURA

- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., et al.** Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*, 2009, 91(2), p. 456–488.
- Carlomagno, G.** Inositol Safety. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011, 15(8), p. 931–936.
- 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, p. 167–172.
- Constantino, D., Minozzi, G., Minozzi, 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, p. 105–110.
- Deeks, AA., Gibson-Helm, ME., Teede, HJ.** Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril*, 2010, 93, p. 2421–2423.
- Dunaif, A., Wu, X., Lee, A., et al.** Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281(2), p. E392–E399.
- Ehrmann, DA., Barnes, RB., Rosenfield, RL., et al.** Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 1999, 22, p. 141–146.
- Fait, T.** Myo-inositol – nová možnost v ovlivnění infertilita a syndromu polycystických ovarii. *Prakt Gyn*, 2013, 17(2), p. 129–134.
- Fauser, BC., Tarlatzis, BC., Rebar, RW., et al. (the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group).** Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2012, 97(1), p. 28–38.
- 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, p. 139–144.
- Gerli, S., Mignosa, M., Di Renzo, GC.** 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, p. 151–159.
- Gerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A., et al.** Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myoinositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2007, 11, p. 347–354.
- Homburg, R.** Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod*, 1996, 11, p. 29–39.
- Larner, J.** D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res*, 2002, 3, p. 47–60.
- Legro, RS., Barnhart, HX., Schlaff, WD.** Clomifene, metformin or both for infertility in the PCOS. *N Engl J Med*, 2007, 356(6), p. 551–566.
- 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, p. 544–551.
- Minozzi, M., D'Andrea, G., Unfer, V.** Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online*, 2008, 17, p. 579–582.
- 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, p. 1314–1320.
- Otta, CF., Wior, M., Iraci, GS., et al.** Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26(3), p. 173–178.
- Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, JP., et al.** Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23, p. 700–703.
- Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, JP., et al.** Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection

cycle. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*, 2009, 91, p. 1750–1754.

22. Raffone, E., Rizzo, P., Benedetto, V. Insulin sensitiser agent alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*, 2010, 26, p. 275–280.

23. Toulis, KA., Goulis, DG., Farmakiotis, D., et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009, 15(3), p. 297–307.

24. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(7), p. 509–515.

MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Ústav pro péči o matku a dítě
Podolské nábřeží 157
147 00 Praha 4 – Podolí

ERRATA

V České gynekologii 2014, č. 2 na str. 128 jsou u článku:

Highly active antiretroviral therapy during gestation: effects on a rat model of pregnancy
Vysoce účinná antiretrovirová terapie během těhotenství: vliv na těhotenství na kryším modelu

Carvalho L. P. F., Simões R. S., Araujo Júnior E. (corresponding author), Oliveira Filho R. M., Kulay Júnior L., Nakamura M. U. chybně uvedena jména dvou autorů.

Uvádíme správné znění jmen:

Carvalho L. P., Simões R. S., **Araujo Júnior E.**, Oliveira Filho R. M., Kulay Júnior L., Nakamura M. U.