

MYO- INOSITOL
ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНИ
СЪСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТОТО И
ГИНЕКОЛОГИЯТА

Проф. Бл.Пехливанов, дмн
София, 23.05.2015

Състояния свързани с инсулинова резистентност в АГ

- Синдром на поликистозните яйчници
- Гестационен диабет
- Пери и пост-менопаузален метаболитен синдром

Инсулинова резистентност (ИР)

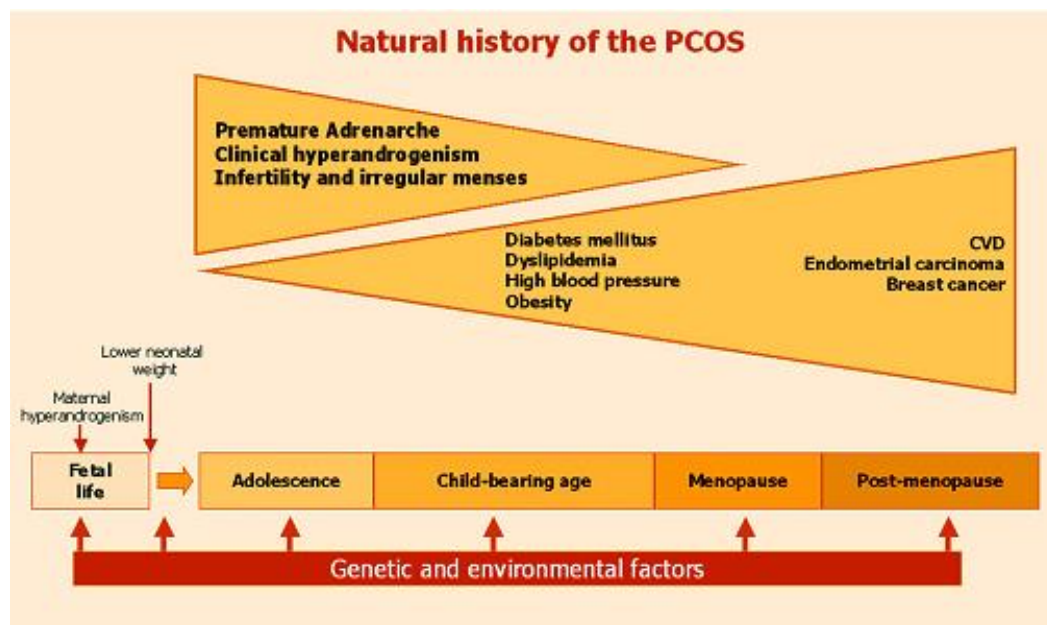
- Инсулиновата резистентност (ИР) се дефинира като субнормален отговор към действието на инсулина.
- Инсулиновата резистентност представлява намалена чувствителност към метаболитните ефекти на инсулина, което повишава глюкозната наличност

СПКЯ е:

- Най-честата ендокринопатия при жени в репродуктивна възраст (6-10%)
- Потенциално опасно за живота страдание в дългосрочен план, свързан с 7-10 пъти повишен риск от развитие на ДМ2, повишен кардиоваскуларен риск и повишен риск от развитие на карцином на ендометриума
- Съпровожда се със сериозни психични проблеми, произлизащи от естеството на заболяването

СПКЯ

- Много се знае, но колкото повече се знае, по-малко се разбира
- Проблем с идентичността – метаболитно или ендокринно страдание?



Хиперинсулинемията в патогенезата на СПКЯ



ИР и СПКЯ – неизяснени въпроси

- Каква е причината за ИР?
 - ▣ Пострецепторен дефект ;
 - ▣ Нарушение в инозитол-фосфогликановия медиатор на инсулиновото действие
- Какъв процент от жените със СПКЯ са с ИР?
 - ▣ 44 – 70%
- Ако ИР и хиперинсулинемията играят основна роля в патогенезата на СПКЯ, защо всички жени с хиперинсулинемия (ДМ2) не са също и хиперандрогенни?
- “Инсулиновият парадокс”

Начини за намаление на хиперинсулинемията при СПКЯ

Промени в начина на живот

- Нискокалорийна диета
- Повишена физическа активност

Лекарства инхибиращи секрецията от β -клетките

- diazoxide
- somatostatin

Инсулинови очувствители

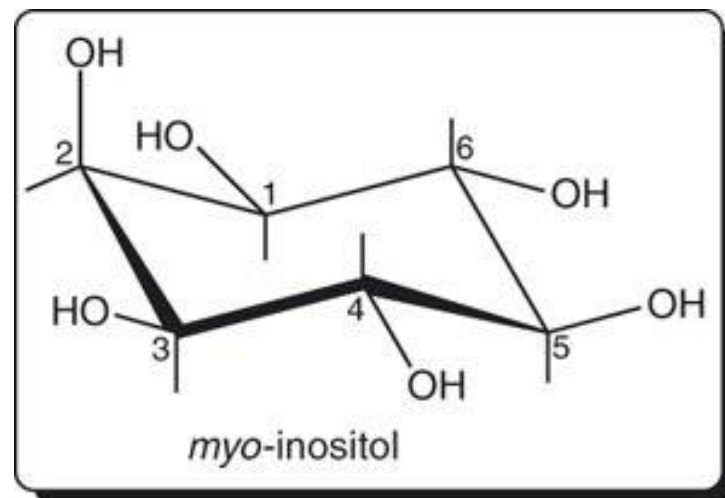
- метформин
- глитазони (троглитазон, пиоглитазон)

Медиатори на инсулиновото действие

- D-*chiro* inositol
- *myo*-inositol

Какво представлява МИО-ИНОЗИТОЛА?

- Един от 9-те изомера на инозитола
- Карбоцикличен полиол (алкохол)
- Отнася се към групата на vit B-complex (B8)
- Участва в образуването на инозитол-фосфогликана (**IPG**), който е вторичен месенджер на инсулиновото действие





□ **Inofolic® =**

2g myo-inositol +
200 mcg фолиева
киселина

□ **Дозировка:**
2x2g (2x1 саше)



Инозитол (мио-инозитол) и ИР

- Дефект в тъканната наличност или утилизация на D-chiro-inositol при жени със СПКЯ (Baillargeon JP et al. Diabetes Care 29:300–305, 2006)
- Увеличен клирънс на инозитола, което води до намалено съдържание в организма и намалено образуване на инозитол-фосфогликан (Baillargeon et al. Human Reproduction 23 (6):1439–1446, 2008)

Costantino D 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 13:105-10.

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Fasting insulin ($\mu\text{U/ml}$)	32 ± 4	26 ± 8	30.8 ± 7	38 ± 7	0.20
Fasting glucose (mg/dl)	87.6 ± 4	81.6 ± 4	84.9 ± 6	88 ± 4	0.12
Glucose AUC (mg/dl/min)	12.409 ± 686	10.452 ± 414	12.970 ± 802	12.992 ± 793	0.04
Insulin AUC ($\mu\text{g/ml/min}$)	8.54 ± 1.149	5.535 ± 1.792	8.903 ± 1.276	9.1 ± 1.162	0.03
ISIcomp ($\text{mg}^{-2}/\text{dl}^{-2}$)	2.80 ± 0.35	5.05 ± 0.59	3.23 ± 0.48	2.81 ± 0.54	< 0.002

AUC= Area under the curve during 2 hours, 75 g oral glucose tolerance test; ISIcomp= index of composite whole body insulin sensitivity.

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Total testosterone (ng/dl)	99.5 ± 7	34.8 ± 4.3	116.8 ± 15	109 ± 7.5	0.003
Free testosterone (ng/dl)	0.85 ± 0.11	0.24 ± 0.03	0.89 ± 0.12	0.85 ± 0.13	0.01
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	366 ± 47	188 ± 24	384 ± 63	320 ± 35	0.06
SHBG (nmol/l)	144.4 ± 19	198 ± 24	147 ± 4	163 ± 26	0.40
Androstenedione (ng/dl)	267 ± 19	196 ± 26	271 ± 21	306 ± 41	0.09
Progesterone peak value (ng/ml)*	–	15.1 ± 2.2	–	6.6 ± 1.3	0.003

DHEAS= Dehydroepiandrosterone; SHBG= Sex Hormone binding globulin; *the highest progesterone concentration measured for an individual subject during the study.

Мио-инозитол и овулация

- Gynecological Endocrinology, 2007; 23: 700–703
- N = 25
- Отворено проспективно
- 6 месеца
- Inofolic® 2 x 2g

Table II. Outcome of treatment with myo-inositol.

No. of patients treated	25
No. of patients with menstrual cycle after treatment (% of patients)	22 (88)
No. of patients with restored monthly ovulation (% of patients)	18 (72)
No. of pregnancies	10
No. of pregnancies/no. of treated patients (%)	40
No. of pregnancies/no. patients with restored monthly ovulation (%)	55
No. of abortions (% of pregnancies)	2 (20)
Multiple pregnancy	0

Приложение на МИ при кломифен-резистентни жени

- В малка серия от 12 жени със СПКЯ и кломифен-резистентни, прибавянето на МИ в продължение на 30 дни и отново индукция на овулацията е постигнала успех в 8 от 12-те жени (66,6%).
- 5 от 8-те жени са с моно-овулация
- Авторите предлагат при всички жени със СПКЯ, при които се индуцира овулацията с КЦ, да се добавя и МИ.

ORIGINAL ARTICLE

Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance

Zdravko Kamenov¹, Georgi Kolarov², Antoaneta Gateva¹, Gianfranco Carlomagno³, and Alessandro D. Genazzani⁴

Цел

Да се оцени ефективността на МИ самостоятелно или в комбинация с СС за

(1) индукция на овулацията

(2) честота на бременностите

При ановулаторни жени със СПЯ

с установена **инсулинова резистентност**.

47 ановулаторни жени със СПЯ

Myoinositol

Овулация
29 (61,7%)

Без овулация
18 (38,3%)

37,9%

Бременни
11 (23,4%)

62,1%

Не-бременни
18 (38,3%)

Clomiphene citrate

33,3%

Бременни
6 (12,8%)

66,7%

Не-бременни
12 (25,5%)

72,2%

Овулация
13 (27,7%)

27,8%

Без овулация
5 (10,6%)

46,2%

Бременни
6 (12,8%)

53,8%

Не-бременни
7 (14,9%)

**Общ брой бременни жени
23 (48,9%)**

Заклучения

- (1) МИ е ефективна и добре поносима възможност за индукция на овулацията и бременност при жени със СПЯ и ИР.
- (2) Резултатите за индукция на овулацията и бременност са по-слаби при жени с по-висока степен на ИР.
- (3) По-изразено намаление на ИР и теглото са прогностични маркери за по-висока вероятност за бременност.
- (4) Комбинацията с СС допълнително повишава честотата на настъпване на овулация и бременност.

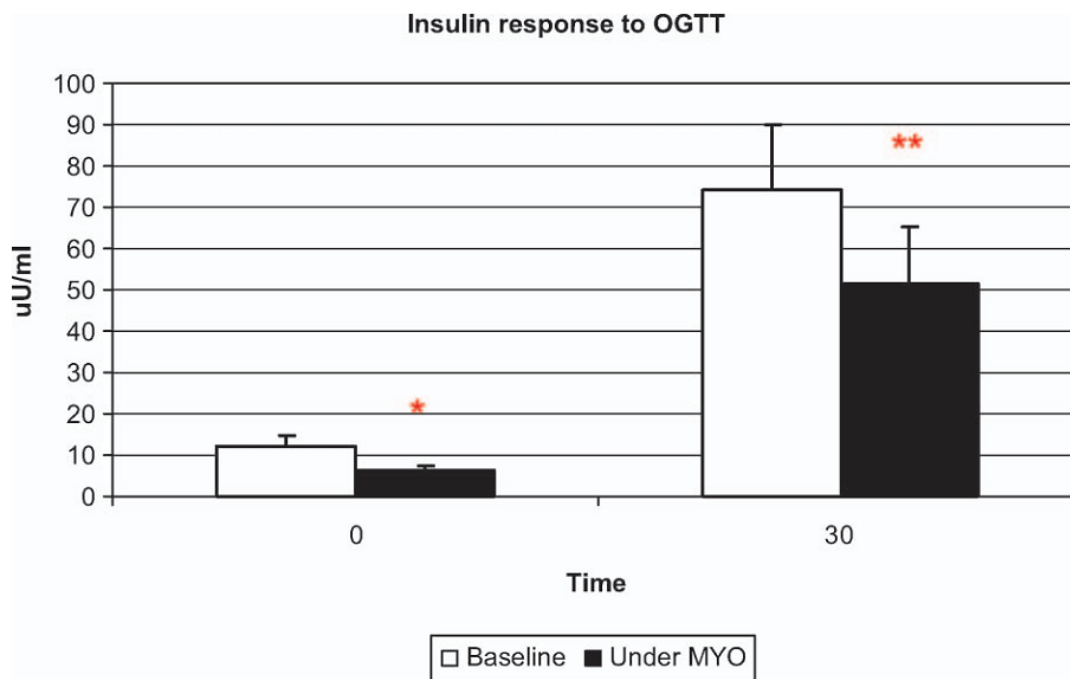
Лечение на хирзутизма с МИ

Variable	Baseline	After treatment	Difference \pm SE	P-value
BMI (kg/m ²)	27.5	25.5	-2.0 \pm 1.0	NS
Hirsutism score	13.1	10.8	-2.3 \pm 0.9	<0.001
Testosterone (ng/dl)	72	59	-13 \pm 2.6	<0.002
Free testosterone (ng/ml)	1.8	1.0	-0.8 \pm 0.4	<0.001
Free androgen index	7.3	2.3	-5.0 \pm 1.7	<0.001
SHBG (μ g/dl)	378	373	-5.0 \pm 42	NS
Δ 4-androstenedione (ng/ml)	3.2	2.5	-0.7 \pm 0.2	<0.010
DHEA-S (ng/ml)	3152	2590	-562 \pm 197	<0.050
LH (mIU/ml)	6.5	3.9	-2.6 \pm 1.8	<0.005
FSH (mIU/ml)	6.7	5.6	-1.1 \pm 0.4	NS
Oestradiol (pg/ml)	50	54	4 \pm 16	NS
Cortisol (μ g/dl)	20.2	31.4	11.2 \pm 0.8	<0.001
Fasting glucose (mg/dl)	80	82	2 \pm 1.6	NS
Insulin (μ IU/ml)	12.2	8.3	-3.9 \pm 1.8	NS
Insulin resistance	3.07	1.3	-1.77 \pm 0.71	<0.010
Total cholesterol (mg/dl)	174	170	-4 \pm 11	NS
HDL cholesterol (mg/dl)	61	70	9 \pm 1.2	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	98	79	-19 \pm 7.8	<0.005
HDL:LDL ratio	0.62	0.89	0.25 \pm 0.04	NS
Apolipoprotein B concentration (mg/dl)	84	89	5 \pm 2.5	NS
Lipoprotein(a) (mg/dl)	22	30	8 \pm 2.8	NS
Triglyceride (mg/dl)	65	66	1 \pm 14	NS

- Проспективно отворено
- N = 46
- 6 месеца
- Inofolic[®] 2 x 2g

МИ намалява хиперинсулинемията при СПКЯ и наднормено тегло

- Genazzani AD et al. Gynecol Endocrinol. 2008;24(3):139-44.
- 20 жени със СПКЯ и наднормено тегло
- 12 седмици Inofolic[®]
- Намаление на стойностите на T, LH, LH/FSH, HOMA-IR
- Всички жени са възстановили нормалния менструален цикъл



МИ vs Метформин

- Raffone E et al.
Gynecological Endocrinology,
2010 ;26(4):275-80.
- N=120, Рандомизирано
- 6 месеца
- Gr A – Inofolic 2x2 g
- Gr B – Metformin 1500mg
- 3 цикъла - r-FSH
- Брой на спонтанните
овулации и бременности

Table II. Out come of insulin sensitiser treatment in monotherapy.

	MYO (n = 60)	MET (n = 60)	p
<u>Patients with restored monthly ovulation</u>	<u>39</u>	<u>30</u>	0.09
Median length of follicular phase	14.8 ± 1.8	16.7 ± 2.5	0.003
Patients with failure to ISC treatment	17	23	0.24
No. of pregnancy (%)	18/60 (30%)	11/60 (18.3%)	0.13
No. of pregnancy/ patients with restored ovulation	18/39 (46.1%)	11/30 (36.6%)	0.42

Table IV. Overall pregnancy rate.

	MYO	MET	p
<u>Pregnancy rate</u>	<u>29/60 (48.3%)</u>	<u>22/60 (36.6%)</u>	<u>0.19</u>
<u>Abortion rate</u>	<u>6/29 (20.6%)</u>	<u>5/22 (22.7%)</u>	<u>0.86</u>

Метформинът и мио-инозитола са първо средство за възстановяване на МЦ при повечето пациенти със СПКЯ, като в някои случаи мио-инозитолът може да е дори по-ефективен.

Приложението на МИ при асистирана репродукция води до:

- По-добро качество на овоцитите
- Намалява рискът от хиперстимулация

TABLE 1

Characteristics and outcome of patients who received *myo*-inositol plus folic acid (group A; n = 30) or folic acid alone (group B; n = 30).

Variable	Group A	Group B	P value
No. of patients	30	30	—
Age (yrs)	36.2 ± 2.4	35.4 ± 2.5	NS
Duration of infertility (months)	46.1 ± 18.5	37.7 ± 9.6	NS
Body mass index (kg/m ²)	26.7 ± 7.5	26.3 ± 6.8	NS
PRL (ng/mL)	17.8 ± 1.9	19.1 ± 2.1	NS
TSH (mIU/L)	1.56 ± 0.95	1.66 ± 1.01	NS
Duration of stimulation (days)	11.3 ± 0.9	12.3 ± 1.4	.002
No. of 75-IU ampules or vials of FSH	26 ± 7.7	31.7 ± 9.2	.016
17β-E ₂ level on day of hCG administration (pg/mL)	2,232.1 ± 510	2,713.3 ± 595	.002
No. of canceled cycles (E ₂ level >4,000 pg/mL)	1	3	.003

Note: Values are mean ± SD. NS = not significant.

Papaleo. MI, PCO, and oocyte quality in ICSI cycles. *Fertil Steril* 2009.

При жени със СПКЯ лечението с МИО-ИНОЗИТОЛ може да:

- Подобри параметрите и проявленията на ИР
- Подобри метаболитните отклонения
- Възстанови нормалната цикличност на менструациите
- Възстанови спонтанната овулация
- Намали хиперандрогенизма - клиничен и биохимичен
- Подобри качеството на овоцитите
- Да намали риска от хиперстимулационен синдром при асистирани репродуктивни технологии

Treatment of PCOS with myo-inositol

Aim: To evaluate the effect of Myo-inositol alone or in combination with metformin on some cardiovascular risk factors of PCOS women

- 104 insulin resistant overweight women with PCOS diagnosed according to Rotterdam ESHRE-ASRM criteria were treated up to 6 months with
 - 2 g myo-inositol + 0.4 mg folic acid (Inofolic[®], LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 sachet per day **as monotherapy (Group 1)**
 - 2 g myo-inositol + 0.4 mg folic acid (Inofolic[®], LO.LI Pharma, Rome, Italy) 2 x 1 sachet per day **added to metformin** (1250-1500 mg/daily) **(Group 2).**

M.Orbetzova¹, M. Mitkov¹, D.Koleva¹, B. Pehlivanov²

¹Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases,

²Clinic of Obstetrics and Gynaecology, "Sv.Georgy" University Hospital,
Medical University – Plovdiv, Bulgaria

Basic hormonal characteristics of the groups

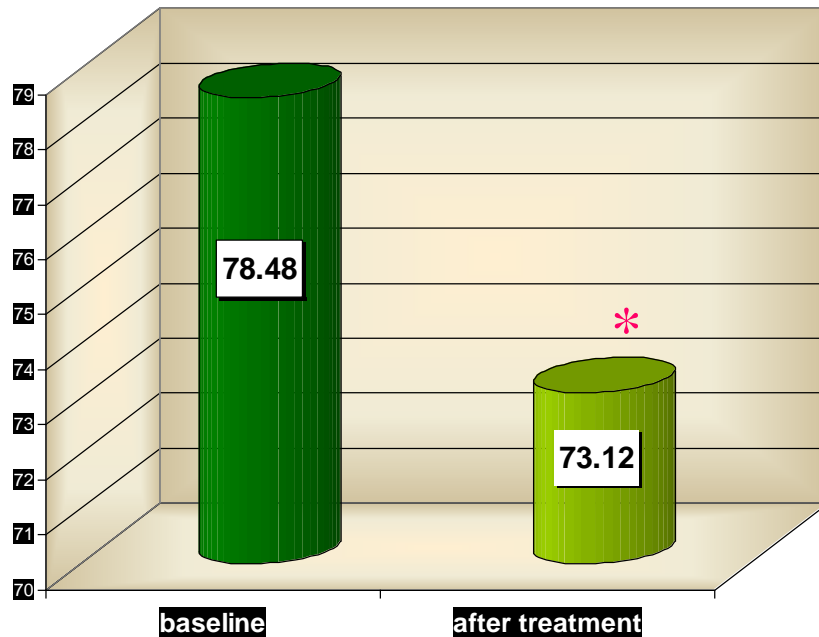
	Group 1 (n=42)	Group 2 (n=62)
Age (years)	22.68±4.77	24.25±5.45
Weight (kg)	78.48±13.14	81.54±14.29
BMI (kg/m ²)	28.16±4.62	28.66±4.22
Waist (cm)	86.44±17.18	90.63±17.30
WHR	0.80±0.07	0.82±0.08

	Group 1 (n=42)	Group 2 (n=62)
LH (IU/L)	5.87±1.16	5.32±1.17
FSH (IU/L)	3.84±0.63	3.26±0.67
LH/FSH	2.22±0.77	2.19±0.81
17OH-Prog (nmol/L)	2.92±0.61	3.23±0.65
Andro (nmol/L)	12.97±3.31	13.45±3.91
Test (nmol/L)	3.43±0.34	3.27±0.31
PRL (IU/L)	425.18±56.63	403.83±67.02

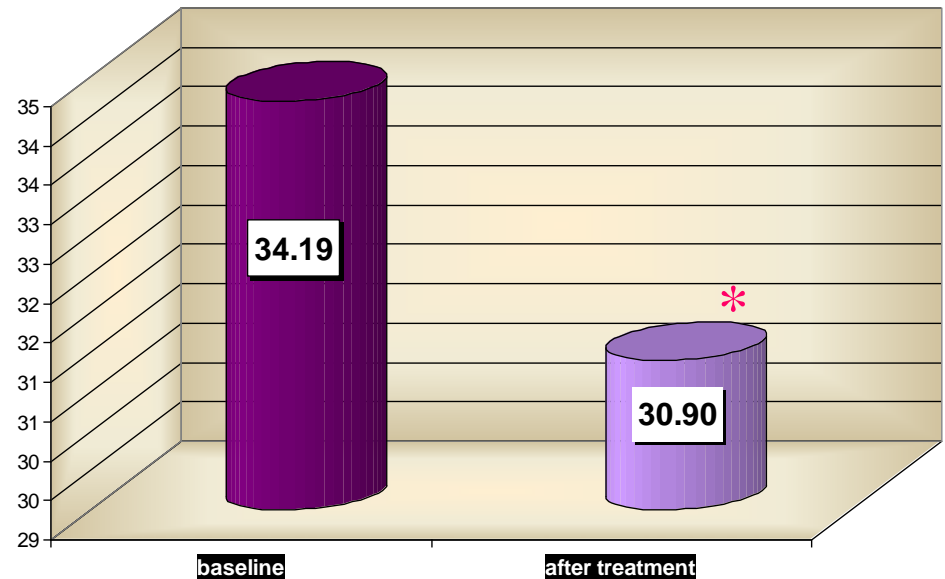
The data are presented as mean ±SD

Results: Group 1 - Inofolic

Changes in weight after treatment



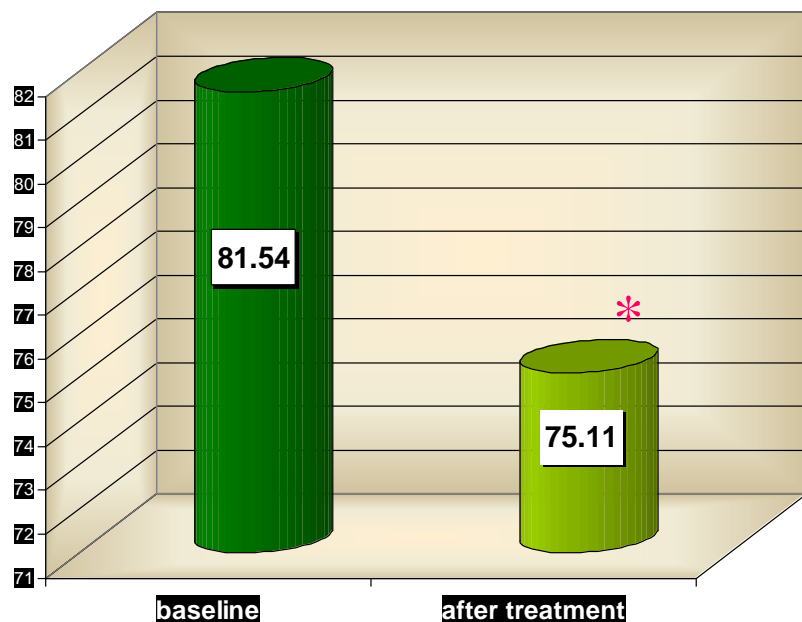
Changes in %adipose tissue after treatment



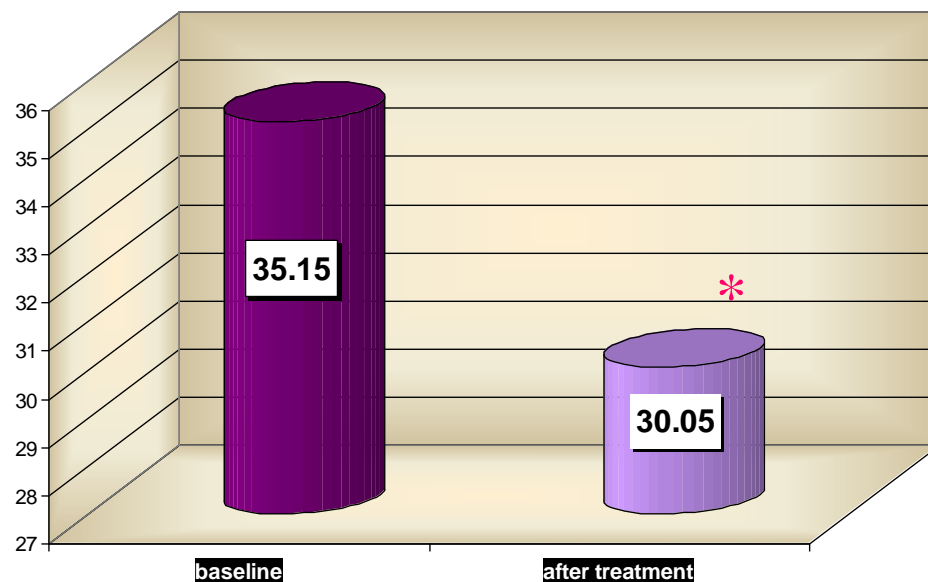
Significant decrease in BMI - from 28.16 ± 4.62 to 26.43 ± 4.04 kg/m² ($P < 0.05$)

Results: Group 2 - Inofolic + Metformin

Changes in weight after treatment



Changes in %adipose tissue after treatment



Significant decrease in BMI - from 28.66 ± 4.22 to 25.94 ± 4.28 kg/m² ($P < 0.05$)

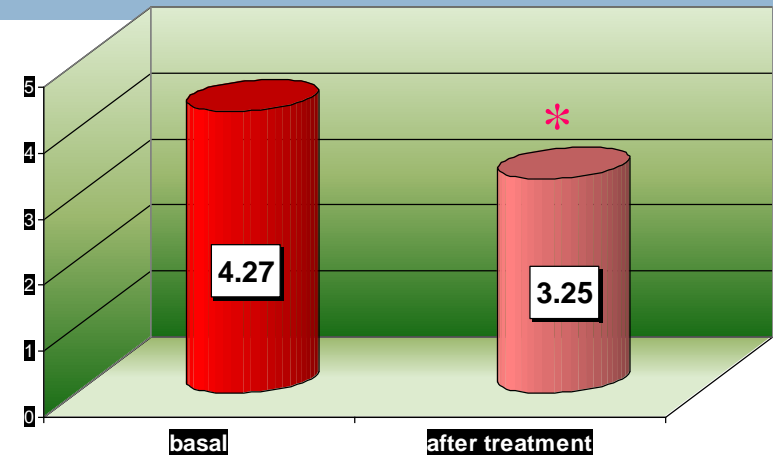
Effects on glucose tolerance and insulin resistance

Parameters of glucose during oGTT did not change significantly although they showed a tendency to decrease after treatment in both groups.

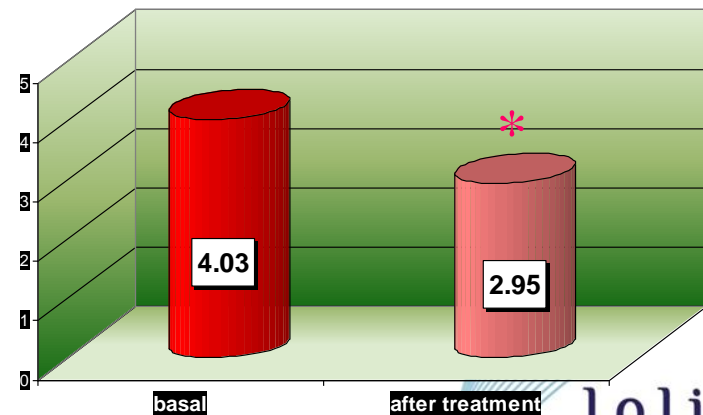
A trend towards lower levels of basal and stimulated insulin was observed after treatment that resulted in significant decrease of **HOMA index** and **AUC_{ins}**, more pronounced in **Group 2**.

We found amelioration of the lipid profile (\uparrow HDL-C, \downarrow AI) in both groups that were more pronounced in the group with combined treatment.

Changes in HOMA index - Group 1

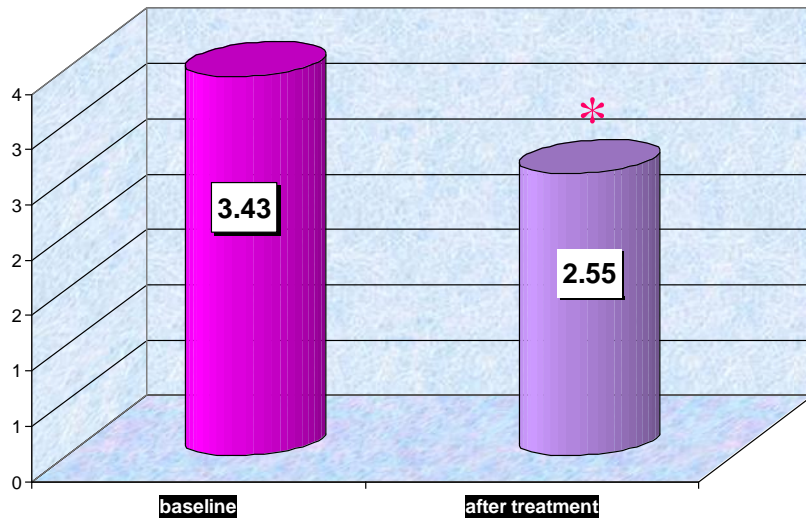


Changes in HOMA index - Group 2

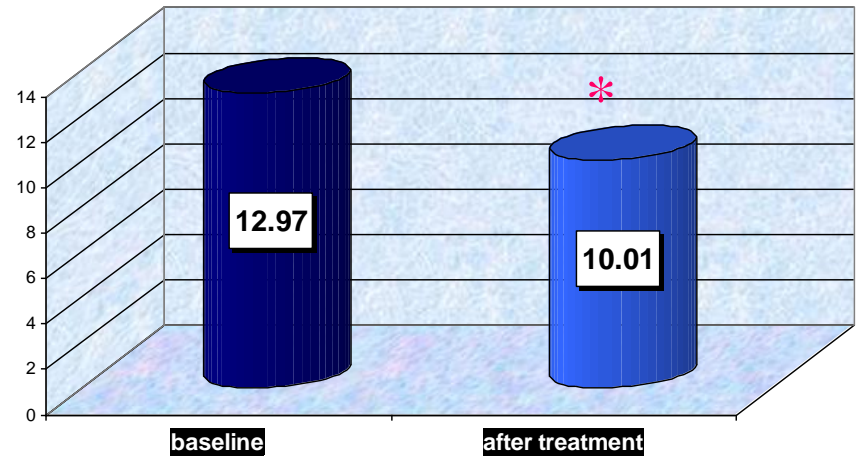


Results: Group 1 - Inofolic

Changes in testosterone after treatment

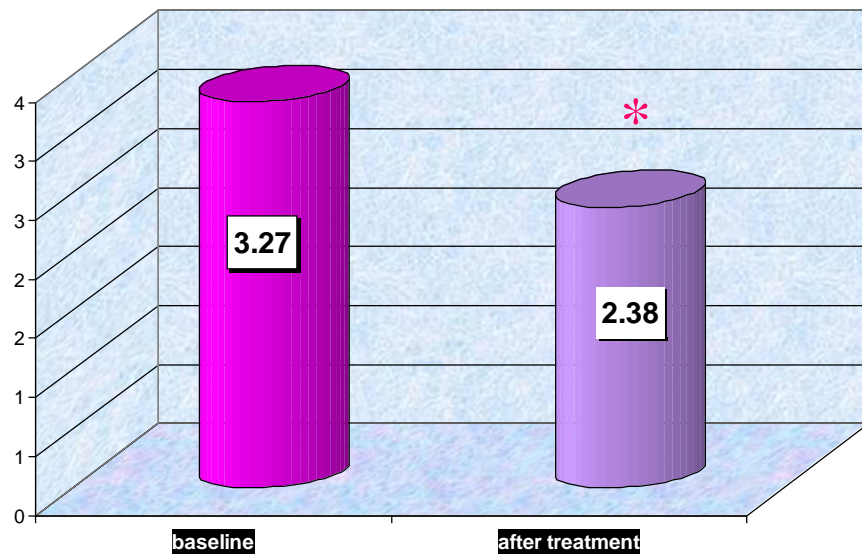


Changes in androstendione after treatment

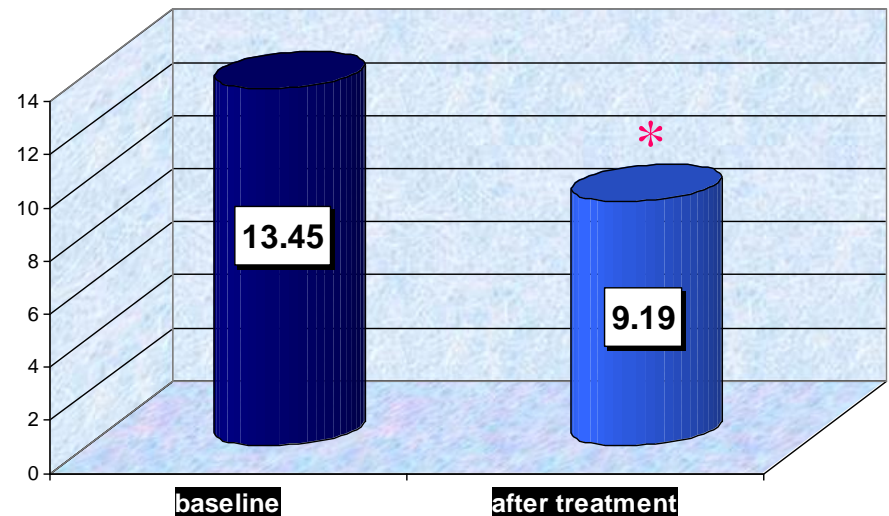


Results: Group 2 - Inofolic + Metformin

Changes in testosterone after treatment



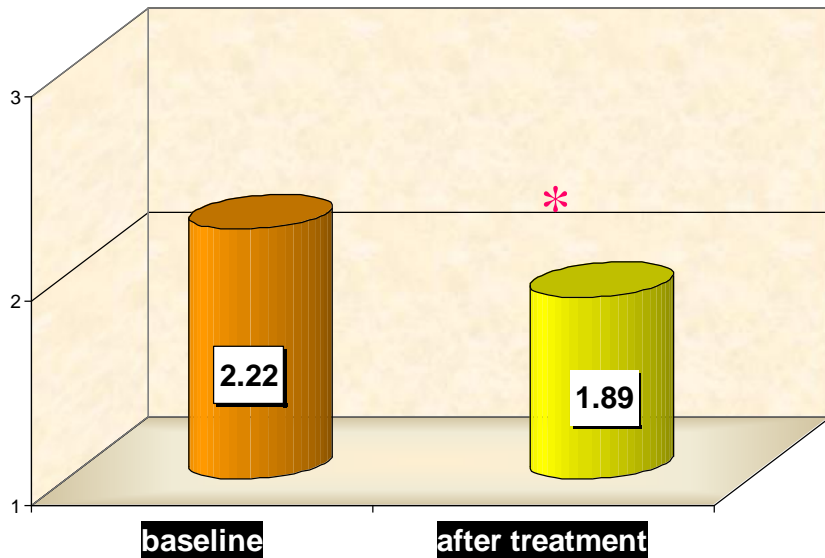
Changes in androstendione after treatment



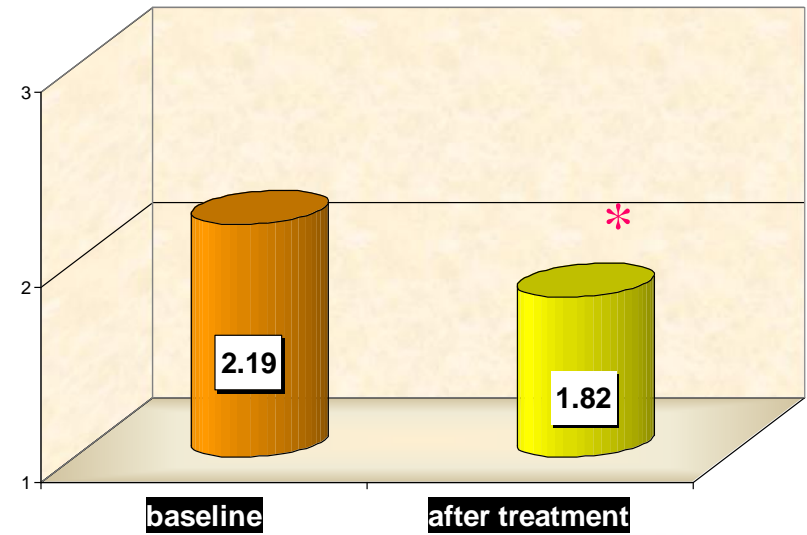
Results: Group 1

Group 2

Changes in LH/FSH ratio



Changes in LH/FSH ratio



Заключение

- Еуменорея се е постигнала в изначителен процент от жените след приложение на мио-инозитол.
- Нашите резултати подкрепят данните за благоприятен ефект на мио-инозитола върху метоболитните нарушения при жени със СПКЯ. Ефектът е по-изразен при комбинирането му с метформин.
- Ефектът може да бъде обяснен до голяма степен с намалението на теглото, като диетата и физическата натовареност имат допълнително въздействие.

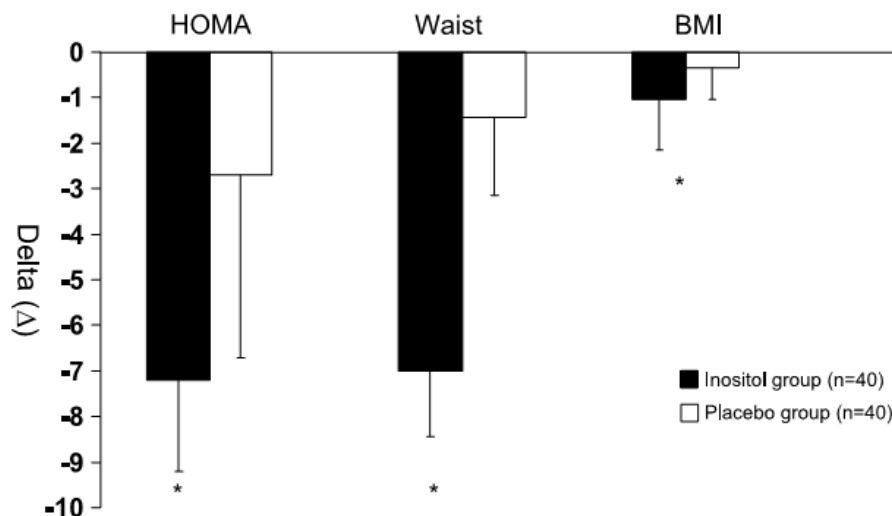
Метаболитен синдром

- Метаболитният синдром (МС) представлява констелация от рискови фактори, които са директно свързани с възникване и прогресиране на атеросклеротичния процес и сърдечно-съдовите заболявания.

- 1. **Абдоминален обезитет**
(обиколка на талията)
> 88 см
- 2. **Триглицериди**
≥1,69 mmol/l
- 3. **HDL-холестерол**
<1,29 mmol/l
- 4. **Кръвно налягане**
≥130/≥85mmHg
- 5. **Гликемия на гладно**
6,1–6,9 mmol/l

Мио-инозитол при постменопаузални жени с МС

- Giordano D et al.
Menopause. 2011;18:102-4.
- Проспективно,
Рандомизирано, плацебо-
контролирано
- N = 80
- Gr1 = 40 (placebo)
- Gr2 = 40 (Myo-inositol 4g)
- 6 месеца



Ефект на мио-инозитола при постменопаузални жени с метаболитен синдром

TABLE 1. *Clinical characteristics of the study groups: myo-inositol (n = 40), placebo (n = 40)*

	Ino T0	Plac T0	Ino 6m	Plac 6m	P, Ino T0 vs Plac T0	P, Ino 6m vs Plac 6m	P, Plac T0 vs 6m	P, Ino T0 vs 6m
Age (mean \pm SD), y	55.6 \pm 3.2	55.0 \pm 3.2			0.4			
BMI, kg/m ²	31.5 \pm 2.4	30.7 \pm 2.5	30.4 \pm 2.5	30.4 \pm 2.5	0.1	0.9	0.004	<0.0001
Glucose, mg/dL	112 \pm 12	115 \pm 14	93 \pm 8	110 \pm 13	0.3	<0.0001	0.02	<0.0001
Insulin, μ U/mL	34.2 \pm 11.2	37.9 \pm 14.7	10.6 \pm 6.0	32.5 \pm 10.6	0.2	<0.0001	0.07	<0.0001
HOMA	9.4 \pm 3.2	10.6 \pm 3.8	2.2 \pm 1.3	7.9 \pm 2.7	0.1	<0.0001	0.0001	<0.0001
Total chol, mg/dL	250 \pm 33	244 \pm 26	199 \pm 30	228 \pm 34	0.3	<0.0001	0.02	<0.0001
HDL chol, mg/dL	32.6 \pm 4.7	32.7 \pm 4.7	41.7 \pm 8.5	32.9 \pm 4.4	0.9	<0.0001	0.8	<0.0001
Tryglicerides, mg/dL	253 \pm 30	249 \pm 31	199 \pm 30	241 \pm 43	0.5	<0.0001	0.3	<0.0001
Syst BP, mm Hg	137 \pm 6	136 \pm 7	132 \pm 6	137 \pm 6	0.8	0.001	0.6	0.002
Diast BP, mm Hg	89 \pm 7	89 \pm 7	78 \pm 10	89 \pm 6	0.9	<0.0001	0.9	<0.0001
Waist circ, cm	115 \pm 12.0	110 \pm 11.6	109 \pm 11	109 \pm 11	0.07	0.9	0.0001	<0.0001

Chol, cholesterol; Syst BP, systolic blood pressure; Diast BP, diastolic blood pressure; circ, circumference; Ino, myo-inositol; Plac, placebo; T0, time 0; 6m, 6 months; HDL, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; HOMA, homeostasis model assessment ratio.

Износ на IPG при нормална и патологична бременност

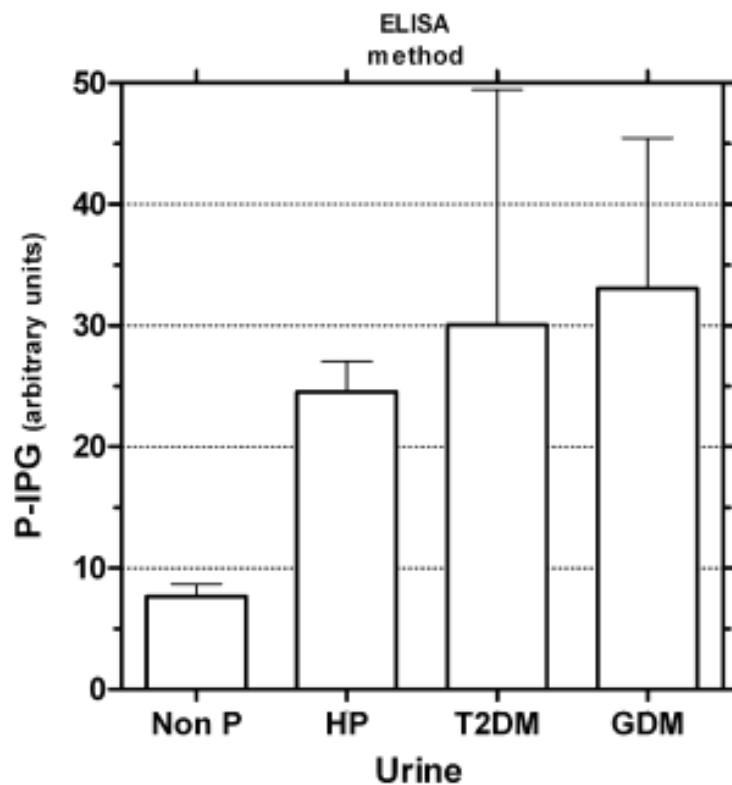


Fig. 1. Comparison of urinary release of inositol phosphoglycan P-type (P-IPG) in non-pregnant (Non-P) and healthy pregnant women (HP) compared to pregnant women with diabetes type 2 (T2DM) and gestational diabetes mellitus (GDM). Data was first published in Scioscia et al. (2006, 2007c, in press).

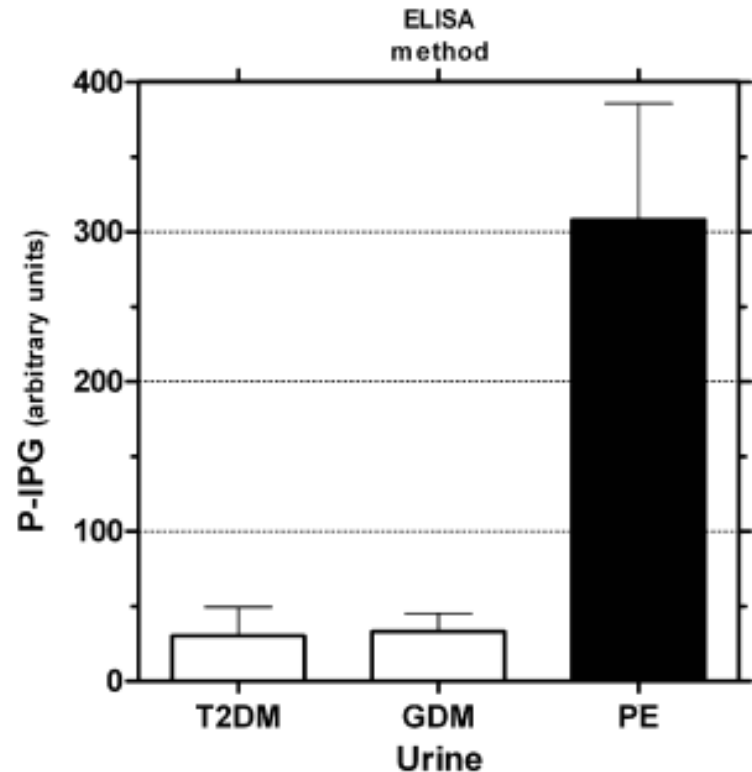


Fig. 3. Inositol phosphoglycan P-type (P-IPG) levels in urine specimens from women with over insulin resistance during pregnancy (diabetes type 2 and gestational diabetes, respectively T2DM and GDM) and preeclampsia (PE).

Мио-инозитол при жени с гестационен диабет

- **Цел:** да се оцени дали прибавянето на инозитол към терапията при бременни, страдащи от гестационен диабет, е в състояние да подобри инсулиновата резистентност
- N=69 с абнормен ОГТТ през 24-28 г.с.
- Контролна гр. (N=45) – на диета
- Диета + Инозитол 4г. (N=24)
- Изследване на HOMA-IR през 34-36г.с.
- **Резултати:** Стойностите на HOMA-IR в III-то тримесечие и в двете групи бяха значително намалени, спрямо стойностите на HOMA-IR през II-то тримесечие.
- Намаляването на стойностите на HOMA-IR, установени през III-то тримесечие в групата от 24 жени, които бяха приели добавка с инозитол, бе значително по-голямо, спрямо намалението, наблюдавано в контролната група.
- **Заклучение:** МИ при бременности, усложнени от гестационен диабет, би могъл да бъде полезен за подобряването на показателите на инсулинова резистентност.

Мио-инозитол - преимущества

- Естествен продукт
- Хранителна добавка
- Не са описани странични въздействия
- Не са описани противопоказания



Благодаря за вниманието!