

PKOS'da İnsülin Rezistansının Yönetiminde Myo-inozitol ve D-Chiro-inozitolün Yeri

Prof. Dr. Cavidan Gülerman
Zekai Tahir Burak EAH- Ankara

ÜTCD

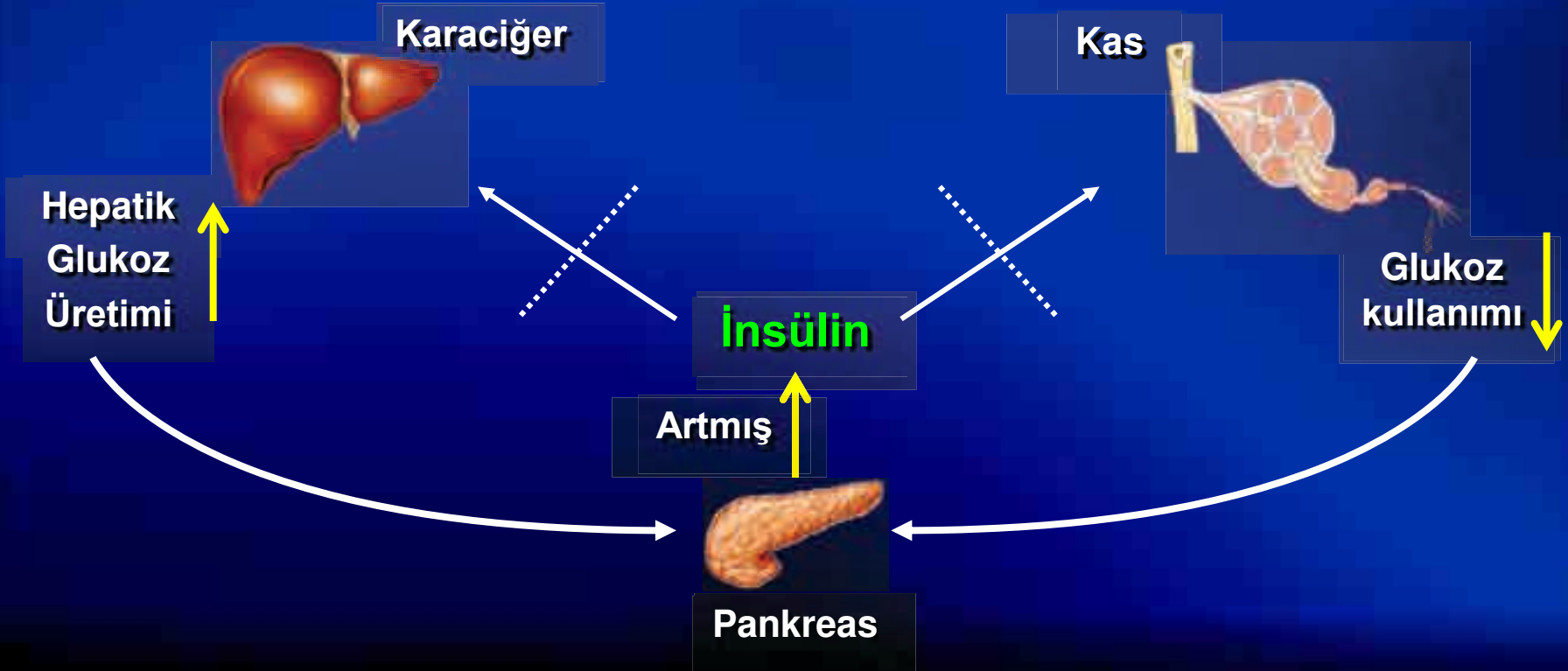
PKOS'da Güncel Durum Sempozyumu

22 Mayıs 2016 - Ankara

İnsülin Rezistansı (İR) Tanımı

- Pankreas tarafından üretilen normal miktardaki insülinin yağ, kas ve karaciğer hücrelerinde gerekli veya yeterli cevabı oluşturamaması durumudur.
- İstenen etkinin oluşması için daha yüksek seviyelerde insüline ihtiyaç vardır.

Moller ve Flier. NEJM, 1991



PCOS – İR Göstergesi Olabilecek Tetkikler

- **Anamnez**
 - Aile hikayesi
 - DM / Prematüre KVH için aile hikayesi
- **Muayene**
 - BMI
 - Bel çevresi > 88 cm
 - Acantosis nigricans
 - Kan basıncı
- **Lab**
 - SHBG
 - OGTT, AKŞ, İnsülin
 - Açlık lipid profili

İnsülin Rezistansı (İR) – Tanı

- İR genelde hiperinsülinemi ile birlikte dir.
- Ancak her zaman hiperglisemi ile birlikte seyretmez.
- Hipergliseminin varlığı, insülin rezistansının ileri evresidir.
- Altın standart tanı yöntemi: euglisemik insülin klemp testidir.
Pahalı ve zahmetli → Klinik pratikte kullanılmaz.

İnsülin Rezistansının Değerlendirilmesi

● Minimal

- Açlık glukoz / insülin oranı **4,5 ↓ → İR**
- Homeostatik modeller: HOMA, QUICKI

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz (mmol/L)}}{22,5}$$

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Açlık serum insülini } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{Açlık serum glukoz (mg/dl)}}{405}$$

2,7-3,2 → İR

- Açlık insülin seviyeleri **20-30 $\mu\text{IU/ml}$ → İR**
- SHBG seviyeleri **↓ → İR**

● Orta

- OGTT

● Kompleks

- Euglisemik test
- FSIGT – Frequently sampled intravenous glucose tolerance test

İnsülin Rezistansı (İR) – Tanı

- Klinik pratikte kullanılan: HOMA formülü

Açlık serum insülini ($\mu\text{IU/ml}$) x Açlık serum glukoz (mg/dl)

HOMA-IR =

405

Normal bireylerde HOMA: <2,7
>2,7: değişik derecelerde insülin direnci

- 75 gr OGTT, AKŞ: 110-126 mg/dl (Bozulmuş Glikoz Toleransı, BGT)
2. saat: 140-199 mg/dl (BGT)

İnsülin Rezistansının Nedenleri

- **Obezite**
- **İleri yaş**
- **Fiziksel inaktivite**
- **Genetik faktörler**
 - **Kas, karaciğer ve diğer dokuların hücre zarlarında bulunan insüline duyarlı reseptörlerdeki mutasyonlar**
 - **Reseptör sayısındaki azalma**
 - **İnsülinin reseptöre bağlanmasında zayıflama**
 - **Sinyal iletiminde görevli proteinlerin bozuklukları**

Genetik faktörler

Çevresel faktörler

İnsülin Direnci

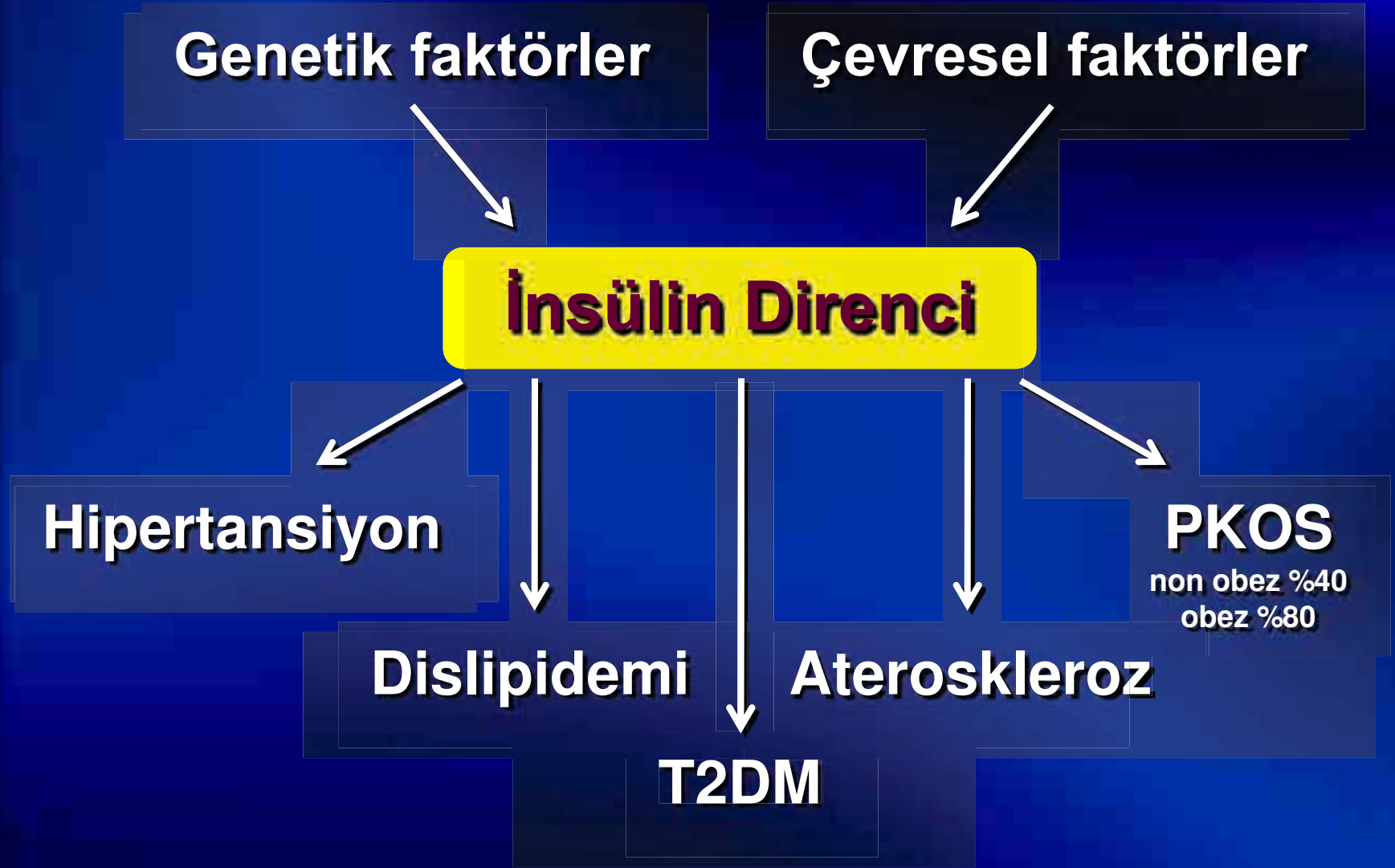
Hipertansiyon

PKOS
non obez %40
obez %80

Dislipidemi

Ateroskleroz

T2DM



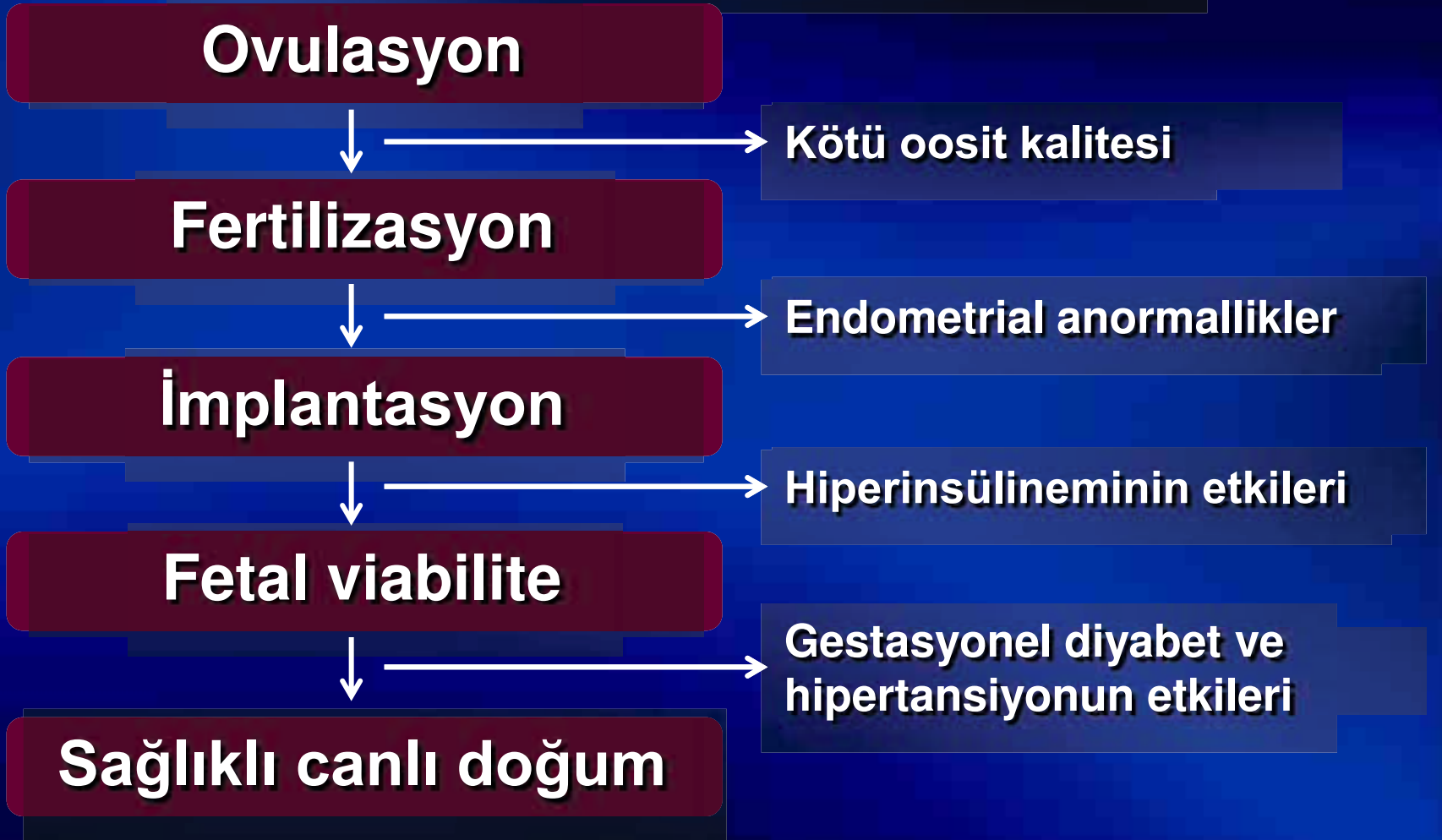
PKOS, BGT İçin Tarama Gereken Durumlar

- Tarama gereken durumlar:
 - Anovulasyonla birlikte olan hiperandrojenizm
 - Acanthosis nigricans
 - Obesite (BMI >30 kg/m²) (Asya pop. >25 kg/m²)
 - Aile hikayesinde T2DM veya GDM olanlar



**Acanthosis nigricans:
IR Semptomu**

PKOS ve İnfertilite



Hiperinsülinemi

- Prematüre folikül luteinizasyonuna yol açar.
- Hücre proliferasyonunu,
- Folikül gelişimini durdurur.

İnsülin Rezistansı – Tedavi

- İnsülin rezistansına neden olan risk faktörlerinin;
 - Yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınması
 - Kilo kaybı
 - Fiziksel aktivite
 - Sağlıklı beslenme
- Gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisi

İnsülin Duyarlaştırıcılar – Potansiyel Kullanım

- **İnfertil hastalar**
 - Birinci basamakta kullanımı (tek başına, kombine)
 - CC dirençli hastalarda kullanımı
 - Gonadotropinlerle birlikte
 - IVF'te kullanımı
- **Hiperandrojenemik bulguları olan hastalar**
- **Metabolik parametreleri bozuk hastalar**
- **Uzun dönem koruyucu olarak**

İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar

- **Biguanidler**

- Metformin (Glucophage, Glifor, Glukofen)

- **Tiazolidinedion'lar (Glitazonlar)**

- Pioglitazon – Mesane Ca (Glifix, Actos, Dialic)

- Rosiglitazon – MI, kalp yetmezliği (Avandia, Avandamet, Rosenda)

- Troglitazon – Hepatit, KC yetmezliği

- **İnositol grubu**

Myo-inositol, D-Chiro- inositol (Inofolic, Inofolic Combi)

(Periferal dokuların insüline duyarlılığını artırır, insülin seviyeleri düşer)

İnositol

- B vitamini grubunun üyesi ve hücre membranı komponentidir.
- 9 formu vardır.
- Myo-inositol (MYO) ve D-Chiro-inositol (DCI), 9 izomerden ikisidir. Vücutta farklı şekillerde çalışır.
- Plazmada MYO/ DCI'nın fizyolojik konsantrasyonu: 40/1

Myo-inositol

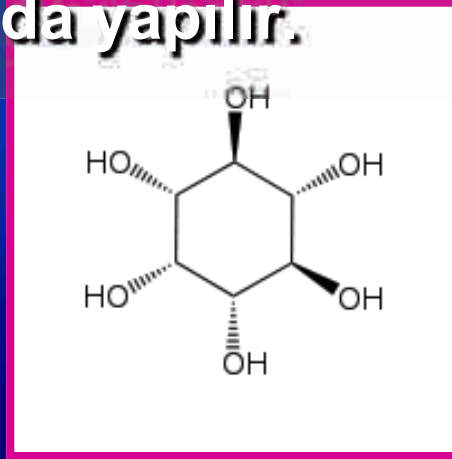
epimeraz

D-Chiro-inositol

*Berridge MJ, 1987; Downes CP, 1989
Raffone E, Journal of Ovarian Research, 2012
Nordio M, Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012*

İnositol

- Birçok dokuda bulunur, en yüksek oranda kalp ve beyin dokusunda
- Kaynaklar: Fındık, fasulye, kepekli tahıllar, kavun ve narenciye meyveleri.
- Vücut tarafından da yapılır.



Glikoz metabolizmasının enzimatik zincirinde yer alır.

Sinir sistemi metabolizmasının hücresel fonksiyonları

İnositol

- Myo-inositol, D-Chiro-inositol
- 81 farklı metabolik süreçte rol oynar.
- Hücre morfogenez ve sitogenezinde,
- Lipid sentezinde,
- Hücre membran yapısında ve hücre büyümesinde
- **İnsülin salgılanmasında** kritik rol oynar

Berridge MJ, 1987

Downes CP, 1989

İR ve İnositolfosfoglikanlar

**İn vivo ortamda myo-inositol ve
D-Chiro-inositol (DCI)**



**Fizyolojik insülin reseptör aktivitesi ile
serum glukozu seviyesini azaltır.**

MYO-DCI'nin Önemi

myo 40 : 1 d-chiro

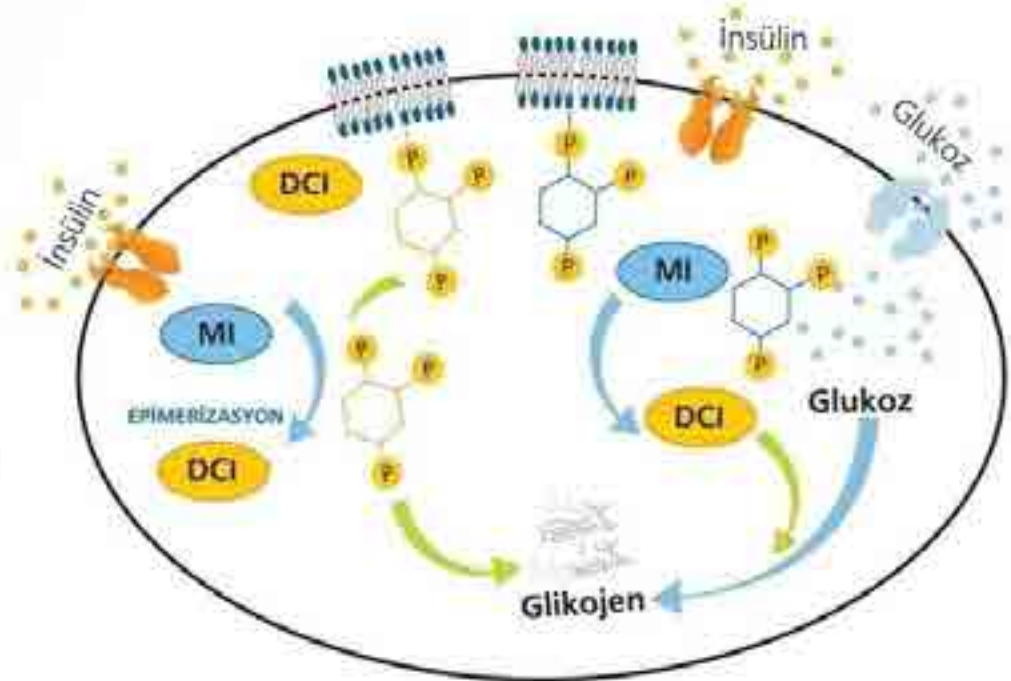
İnsülin reseptörüne bağlandığında;

Myo-inozitol

glukozun hücre içine girmesini sağlar.

D-Chiro-inozitol

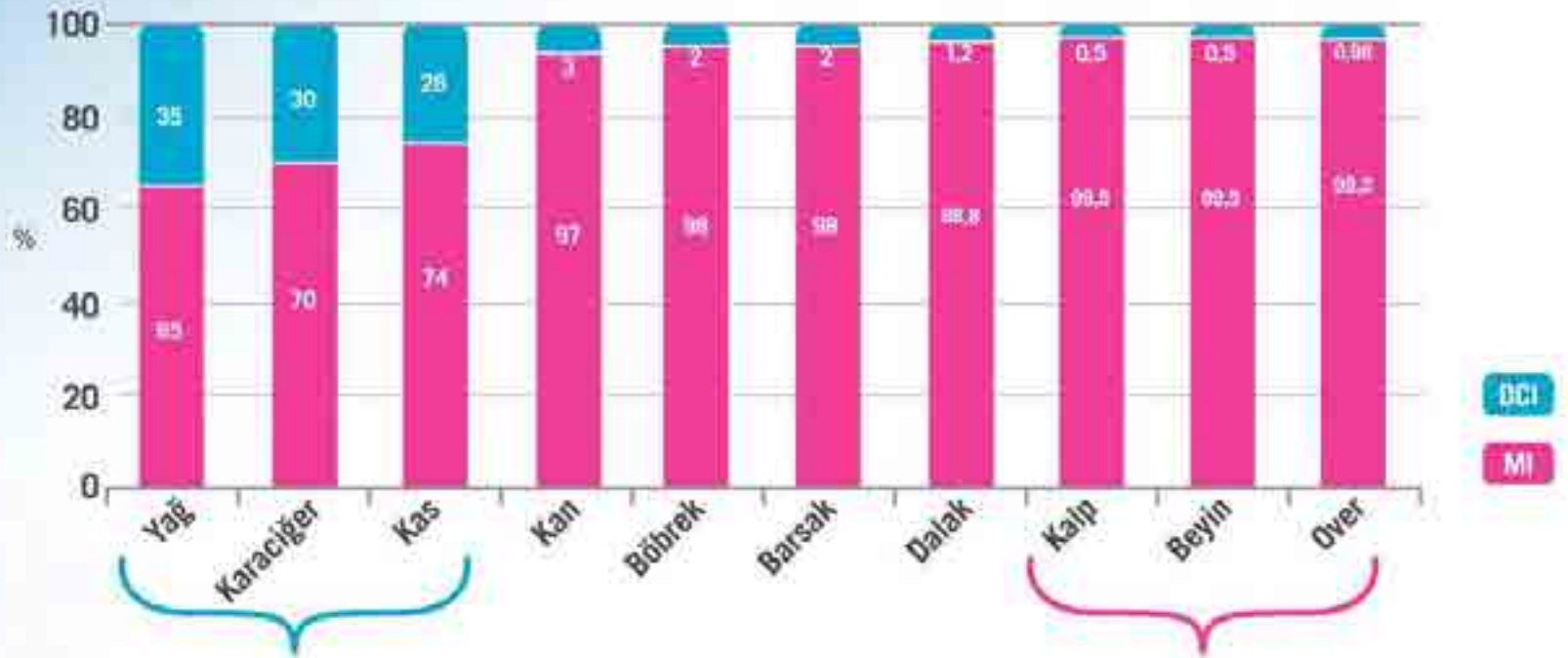
hücre içine alınan glukozun, glikojen olarak depolanmasını sağlar.



Farklı Dokularda MYO-DCI

En yüksek DCI düzeyi
KARACİĞER, KAS VE YAĞ DOKUSU
gibi glikojen sentezlenen ve
depolanan dokularda bulunur.

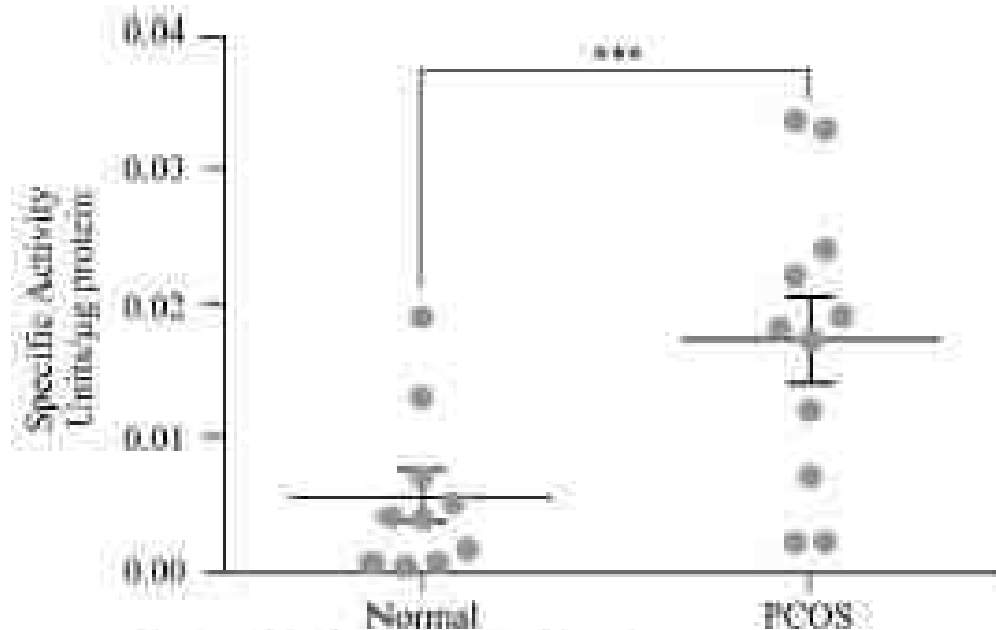
En yüksek MI düzeyi
KALP, BEYİN, OVERLER
gibi glukozu en çok kullanan
dokularda bulunur.



Fizyolojik oranlar her doku için farklı

Larner, J Int Experimental Diab Res 2002

Epimeraz aktivitesi, PCO theca hücrelerinde normal kontrollere göre 3 kat daha yüksektir



Myo-inositol to chiro-inositol epimerase assay
Data points for PCOS and normals shown in scatter plot with mean \pm SE shown as horizontal bars. ***, $p < 0.01$ vs. PCOS.

D-Chiro- İnositol Paradoks Teorisi

PCOS'da overlerde

artmış

MYOİNOSİTOL



D-Chiro-inositol

konversiyonu ile dokuda myoinositol
tükenir.



PCOS oosit kalitesinde bozulma

MYO/DCI oranı, PKO theca hücrelerinde normal kontrol gruplarına göre azalmıştır (1/4).

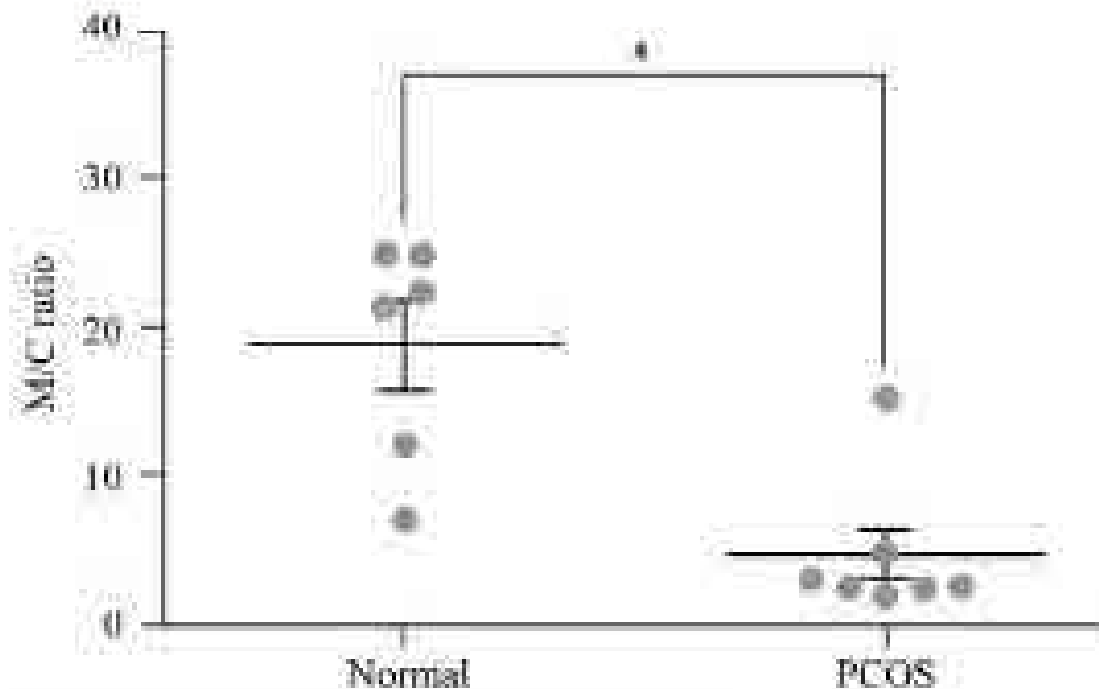


Fig. 2 Myo-inositol to chiro-inositol ratios

Data points for PCOS and Normals shown in scatter plot with mean = SE shown as horizontal bars. *, $p < 0.002$ vs. normals.

MYO-İnositol ve Oosit Kalitesi

Prospektif klinik çalışma, n=53 IVF, Foliküler sıvı ve serum

MYOİNOSİTOL	GRUP A	GRUP B	P
FOLİKÜL SIVISI	N=38 35 µmol/l	N=22 30 µmol/l	<0.005
SERUM	N=32 38 µmol/l	N=21 39 µmol/l	NS

GRUP A: fertilize oosit olan grup

Grup B: fertilizasyon yok veya immatür oosit olan grup

Matür ve fertilize oositlere ait foliküler sıvıda MYO konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksek

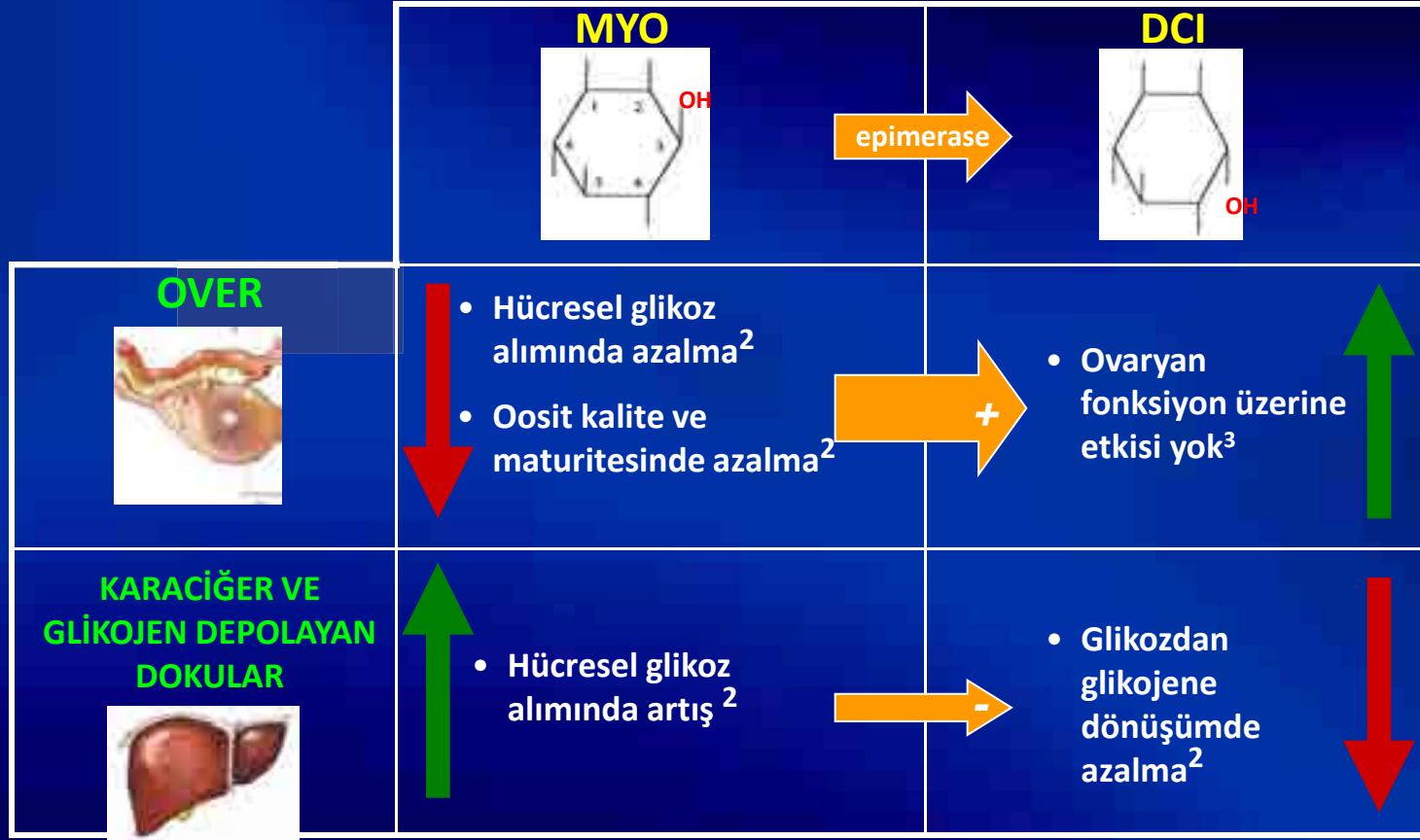
*Chui et al., Human Reprod, 2002
Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality*

- **İR- İnositol Yetmezliği**
- İntrasellüler inositol yetmezliği, hücrenin insüline yanıtızsız kalmasına neden olur.
- Metabolizma bu durumu, artmış insülin direnci olarak yorumlar ve salgıladığı insülin miktarını artırır → hiperinsülinemi olur.

PCOS, İR ve İnositol

- İnsülin duyarlılığı bozulmuş ve PCOS'lu bireylerde, DCI ve inositol fosfoglikanlarda azalma gözlenmiştir
- Hiperglisemi ve diyabet, inositol salgılanmasında bozulma ile ilişkili bulunmuştur.
- İR'nin, epimeraz aktivitesini farklı dokularda, farklı şekilde değiştirdiği saptanmıştır.

PKOS ve İnsülin Rezistansında (İR) MYO/DCI Oranı

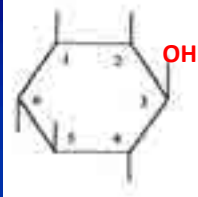
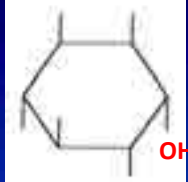



¹Adattato da Larner J et al.: " D-chiro-Inositol-Its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance" Int Jnl Experimental Diab Res 2002

²Isabella R. e Raffone E. : " Does ovary need d-chiro-inositol?"- Journal of Ovarian Research 2012

³Carlomagno G. et al.: " The D-chiro-inositol paradox in the ovary"- Fertil Steril 2011; 95: 2515-2516

PKOS Hastalarında MYO/DCI Eklenmesinin Spesifik Gayesi

	MYO	DCI
OVER		
	<ul style="list-style-type: none">• Hücresel glikoz alımının restore edilmesi• Oosit kalitesi ve maturitesinin iyileştirilmesi	
KARACİĞER VE GLİKOJEN DEPOLAYAN DOKULAR		<ul style="list-style-type: none">• Glikozdan glikojene dönüşümün restorasyonu• Glikoz toleransı ve insülin duyarlılığında düzelmeye

MYO ve DCI'nın Fizyolojik Aktiviteleri

Myo-inositol

- Hücresel glikoz alımı
- Oosit kalite ve maturitesi



Asıl aktivite ovarian seviyededir.

D-Chiro-İnositol

- Glikozdan glikojene konversiyon (hücre içi depolama)
- Ovaryan fonksiyonda rolü yoktur.



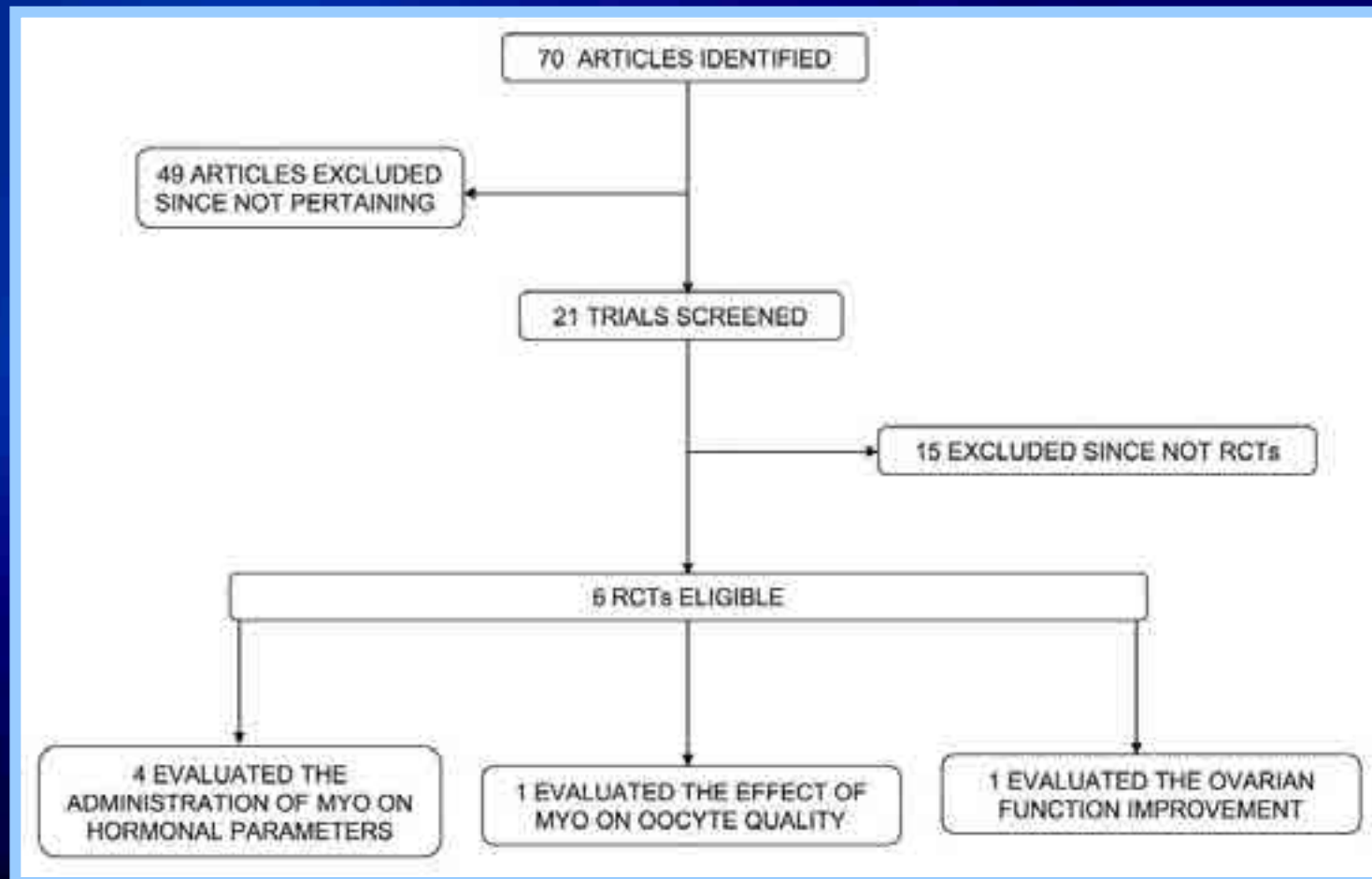
Asıl aktivite depo dokulardadır.

Raffone E, Journal of Ovarian Research, 2012

Carlomagno G, Fertil Steril 2011

Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials

V. Unfer¹, G. Carlomagno¹, G. Dante² & F. Facchinetti²



Ovulasyon İndüksiyonu- Myoinositol

Çalışma	MYO (g/gün)	Süre (ay)	Ovulasyon %	Gebelik %
Raffone, 2010 (n=56)	4	6	%69	%32
Papaleo, 2009 (n=12)	4	1	%66	%25
Papaleo, 2007 (n=25)	2	6	%72	%40
Papaleo, 2008 (n=36)	4	6	%69	%33

**Anovulasyonda 4 g/gün MYO ile ;
ovulasyon, düzenli sikluslar ve hormonal
parametrelerde düzelme sağlanabilir.**

Ovulasyon İndüksiyonu - Myoinositol

- Ovaryan dokuda önemli
- Yüksek Myo-inositol seviyeleri, iyi kalitede ve matür oositler ile korele
- Ekzojen FSH'a verilen cevabı artırır.

The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen

TABLE 1

Comparison between ovulation induction cycles in patients with and without inositol co-treatment.

	Without inositol	With inositol	P value
Number of cycles	15	15	
Patient age (y)	31.6 ± 2.5	31.9 ± 2.6	ns
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 1.4	27.3 ± 1.4	ns
HOMA	2.86 ± 0.26	2.88 ± 0.29	ns
Day 3 FSH (IU/L)	6.6 ± 1.4	6.4 ± 1.1	ns
Day 3 LH (IU/L)	8.9 ± 1.3	8.3 ± 1.1	ns
PRL (ng/mL)	16.7 ± 2.7	15.7 ± 3.2	ns
17-OHP (ng/mL)	0.98 ± 0.15	1.08 ± 0.16	ns
DHEAS (µg/dL)	122.6 ± 28.7	140.2 ± 32.1	ns
Ovulation induction			
Number of follicles >15 mm in diameter	3.5 ± 1.2	2.1 ± 0.5	< .001
Number of follicles >18 mm in diameter	2.0 ± 0.9	1.1 ± 0.5	< .003
Peak E ₂ levels on day of hCG administration (pg/mL)	955 ± 342	441 ± 91	< .001
Cancellation rate (%)	6/15 (40%)	0	< .002
Clinical PR (%)	2/15 (13.3%)	5/15 (33.3%)	ns

Inositol 3 gr/gün, 4 hafta önce başlıyor / vit B8, intracellular second messenger

Restores IR / Inofolic®

Myo-inositol

vs

Metformin

Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women

Raffone E, et al., Gynecol Endocrinol, 2010

	Metformin	Myo-inositol	<i>p</i>
Age (years)	29.7 ± 6	29.1 ± 5.6	0.67
BMI	24.9 ± 2.7	25 ± 2.1	0.84
WHR	0.90 ± 0.4	0.88 ± 0.3	0.62
Duration of Infertility	20.1 ± 3.5	22.2 ± 2.5	0.25
FSH (mIU/ml)	7.5 ± 1.8	7.2 ± 2.0	0.65
LH (mIU/ml)	9.1 ± 2.1	9.6 ± 2.5	0.1
TSH (μ U/ml)	2.9 ± 0.3	2.6 ± 0.8	0.35
PRL (ng/ml)	8.7 ± 2.5	9.2 ± 2.3	0.15
E ₂ (pg/ml)	38.0 ± 9.5	34.5 ± 8.2	0.15
P (ng/ml)	0.8 ± 0.6	0.5 ± 0.3	0.32
17-OHP (μ g/l)	1.8 ± 0.35	2.0 ± 0.7	0.28
T (ng/ml)	0.9 ± 0.5	1.1 ± 0.7	0.11
A (ng/ml)	1.4 ± 0.4	1.8 ± 0.4	0.10
DHEAS (ng/ml)	2.721 ± 435	2.456 ± 480	0.55
SHBG (nmol/l)	27.0 ± 6.4	27.2 ± 5.6	0.75
Fasting glucose (mg/dl)	77.5 ± 10.5	80.1 ± 8.9	0.53
Fasting insulin (μ U/ml)	20.3 ± 4.5	21.2 ± 4.8	0.40

- Randomize kontrollü çalışma
- PCOS (Rotterdam)
- Anovulatuar
- <35 yaş
- MYO vs Metformin
- N=120
- MYO 4 g/gün, folik asit 400 mg/gün
- Metformin 1500 mg/gün

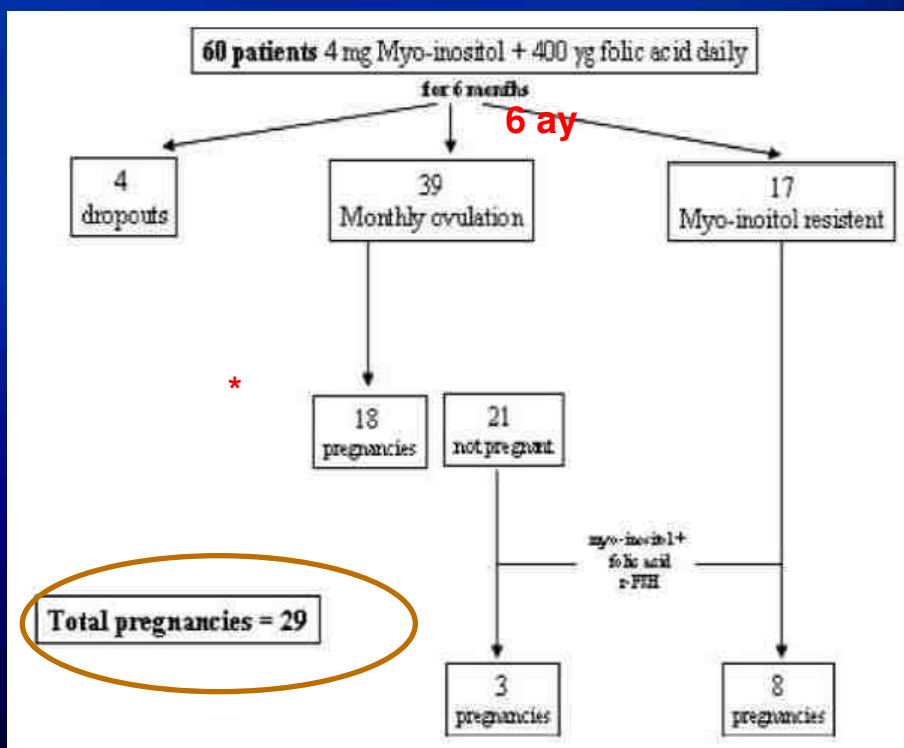
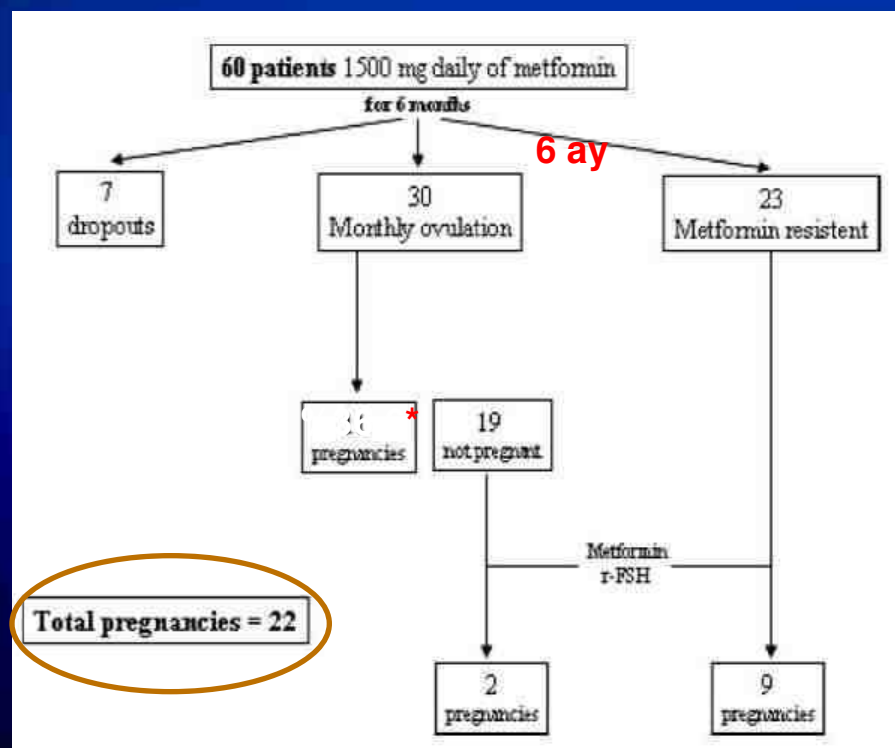
Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women

Raffone E, et al., Gynecol Endocrinol, 2010

METFORMIN grubu

MYO grubu

* $p > 0.05$



IVF'de Myo-inositol

	Lisi, 2012 N=100	Ciotta, 2011 N=34	Unfer, 2011 N=84	Papaleo, 2009 N=60
Yaş	33	<40	<40	35
BMI	<30	-	24	26
Süre	3 ay	3 ay	2 ay	Siklusta
Doz(g/gün)	4	4	4	4
Oosit #	* ↓	* ↑	* ↑	NS
MII #	* ↓			NS
GVoosit #	-	* ↓	* ↓	* ↓
2PN #	* ↓	NS	NS	NS
Embryo #	* ↓			
FSH dozu	* ↓	* ↓	* ↓	NS
hCG günü E2	NS		* ↓	* ↓
Gebelik %	NS	NS	NS	NS

- Oosit kalitesi
- Daha az gonadotropin
- Daha düşük E2

*P<0.05 NS: p>0.05

Çalışma	BMI (kg/m ²)	MYO dozu (g/gün)	Süre (hafta)	Androjenler	IR	Lipidler
Genazzani, 2012 (n=42)	>25	2	8	↓	↓	
Nordio, 2012 (n=24)	27	2	24	↓	↓	
Minozzi, 2011 (n=80)	26	4(+OC)	48	↓	↓	HDL ↑ LDL ↓
Costantino, 2009 (n=42)	22	4	16	↓	↓	KOLES. ↓
Zacche, 2009 (n=50)	<30	4	24	↓	↓	
Unfer, 2008 (n=46)	27	4	24	↓	↓	HDL ↓ LDL ↓
Genazzani, 2008 (n=20)	>25	2	12	↓	↓	
Gerli, 2007(n=92)	34	4	16	—	—	
Papaleo, 2007(n=25)	28	2	24	↓	—	



P<0.05

Does ovary need D-chiro-inositol?

Rosalbino & Raffone, J Ovarian Res, 2012

- **Prospektif randomize çalışma**
- **PCOS (Rotterdam)**
- **<40 yaş, n:54**
- **BMI<30 kg/m²**
- **HOMA <3.2**
- **5 grup, plasebo vs D-Chiroinositol (300, 600, 1200, 2400 mg/gün)**
- **8 hafta sonra IVF**
- **Long protokol**
- **Başlangıç dozu 150 IU/gün**

D-Chiro-İnositol ve Oosit Kalitesi

- RCT
- 54 euglisemik PKOS-ICSI hastası
- rFSH öncesi 8 hafta süreyle tedavi aldı
- 5 farklı DCI dozu ve plasebo karşılaştırıldı.

	PLACEBO	A (DCI 300 mg)	B (DCI 600mg)	C (DCI 1200mg)	D (DCI 2400mg)
No. Oocytes	8.99 ± 2.52	9.20 ± 2.46	9.13 ± 2.99	7.83 ± 2.78	7.23 ± 2.77
IU rFSH administered	2239.7 ± 181.55	2379.1 ± 353.80	2305.9 ± 150.19	2368.5 ± 235.77*	2983.0 ± 219.80**
17β-E2 (pg/ml) levels at hCG administration	1429.69 ± 1118.43	1443.43 ± 1087.43	1350.06 ± 513.04	1530.85 ± 433.17	1490.24 ± 253.21 *
Stimulation Days	11.4 ± 1.2	12.1 ± 0.99	12.5 ± 1.21 *	12.9 ± 1.10 **	13.8 ± 0.87**
N of cancelled cycles	1	1	0	0	2

*, P < 0.05 vs placebo, **, P < 0.01 vs placebo

Artan dozlarda DCI verilmesi oosit kalitesini, ovaryan cevabı azaltıyor.

Fizyolojik Oranda (40/1) MYO ve DCI Kombinasyonu

SİNERJİK AKTİVİTE
MYO + D-CHIRO

RCT SONUÇLARI:

n=50, PKOS (BMI>27)

2 g myo-inositol
Saşe

Günde 2 kere,
6 ay süreyle

550 mg myo-inositol +
13,8 mg D-chiro-inositol
Yumuşak Jel Kapsül

METABOLİK VE HORMONAL PARAMETRELER DEĞERLENDİRİLİYOR:
0, 3, 6. aylarda

MYO ve MYO+DCI

Hormonal Değerler

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	3m	6m	Baseline	3m	6m
Total testosterone (ng/dl)	97.2±19.2	60.3±12.7*	60.1±9.5**	95.4±10.7	50.4±10.2*	32.7±10.0**
Free testosterone (ng/dl)	0.87±0.11	0.65±0.08*	0.24±0.03**	0.85±0.14	0.44±0.08*	0.23±0.02**
DHEAS (ng/dl)	369±52	320±31	196±23**	365±52	278±32*	179±27**
SHBG (nmol/l)	149±20	160±28*	201±27*	145±16	180±17*	308±40*
Androstenedione (ng/dl)	271±14	250±13*	198±19**	263±15	255±14*	194±15**

DHEAS= Dehydroepiandrosterone; SHBG= Sex Hormone binding globulin
*, p < 0.05, respect baseline; **, p < 0.01 respect baseline.

- Her iki grupta da ovaryan fonksiyonda iyileşme
- Regüler ovulatuvar menses

MYO vs MYO+DCI

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 BMI: 27 kg/m²

Nordio & Proietti, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay
Fasting insulin (µU/ml)	12.3 ± 3.7	11.7 ± 3.5	9.6 ± 1.9 **	12.8 ± 4.1	10.1 ± 2.9*††	9.2 ± 2.1**
Insulin AUC (µg/dl/min)	13718 ± 579	12586 ± 647	8800 ± 469**	13832 ± 730	9870 ± 847†*	8588 ± 422**
Fasting glucose (mg/dl)	96.1 ± 11.8	93.2 ± 10.9	85.2 ± 10.9**	94.8 ± 12.5	85.9 ± 7.2*††	83.6 ± 8.6**
Glucose AUC (mg/dl/min)	16919 ± 1057	16209 ± 447	11580 ± 401**	17229 ± 668	12358 ± 515*†	10690 ± 513**
HOMA-IR	2.4 ± 1.2	2.2 ± 1.3	1.9 ± 2.1 **	2.7 ± 1.1	1.82 ± 0.12 *	1.5 ± 0.28**

MI group: 2 g/gün myoinositol

MI+DCI group: 550 mg/gün myoinositol+13.8 mg/gün

D-Chiro-inositol


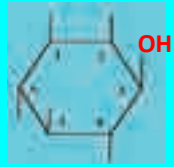
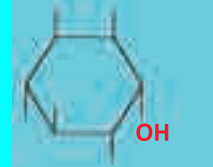

Fizyolojik
plazma oranı

PCOS'da Myoinositol / DCI ile Metabolik ve Hormonal Profil

- Glukoz toleransında düzelme
- İnsülin rezistansı
- Hiperandrojenizm
- Hirsutizm ve akne
- Ovulasyon sıklığı artıyor



MYO ve DCI kombinasyonunun verilmesi insülin rezistansının reproduktif ve metabolik negatif etkilerini iyileştirir.

	MYO	DCI
OVER 		
KARACİĞER VE GLİKOJEN DEPO DOKULARI 		
	<ul style="list-style-type: none">• DCI ile karşılaştırıldığında oosit ve embriyo kalitesini artırır¹• IVF siklusları boyunca kullanılan rFSH miktarını azaltır¹	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin rezistan obez PKOS kadınlarda dokuların insüline duyarlılığını artırır²

¹Carlomagno G. et al.: "The D-chiro-inositol paradox in the ovary"- Fertil Steril 2011; 95: 2515-2516

²Norio M. e 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; 16:575-581

Obez PKOS'lu kadınlarda MYO ve DCI'nın Kombinasyonu

- Ovaryan fonksiyonun iyileştirilmesi (MYO)
- Periferik hiperinsülineminin azaltılması (DCI)

MYO/DCI'nın fizyolojik oran olan 40/1 oranında verilmesi önerilmektedir.

Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome

M. BIZZARRI¹, G. CARLOMAGNO²

- **Myo-inositol (MI)** başlıca ovaryan fonksiyon üzerinde, **D-chiro-inositol (DCI)** depo dokularda pozitif etkilidir.
- İnsülin mimetik etki yapar.
- MYO ve DCI'nin fizyolojik oranlarda PKOS hastalarının tedavilerine eklenmesi, basit ,güvenilir ve etkili bir destektir.

REPRODUCTION

Restores normal ovulatory activity (Unfer et al, 2012)

↑ Oocyte and egg quality (Ciotta et al, 2011 – Unfer et al, 2011)

↑ Fertilization rate

↑ sperm motility and mitochondrial membrane potential in vitro

(Condorelli et al, 2012 et 2011)

METABOLISM

↑ Insulin Sensitivity
(↓HOMA-IR, ↓Glycemia, ↓insulinemia.)

↓ Total and LDL-cholesterol

↑ HDL-cholesterol

↓ Serum Triglycerides

(Unfer et al, 2012 – Santamaria et al, 2012 – Croze et al, 2012 - Maeba et al, 2008 – Ortmeyer et al, 1996)

Sonuç / Özet

- **Myo-inositol**; PKOS hastalarında **üreme fonksiyonlarını normalize etmek** ve diğer yöntemlerin beraberinde getirdiği riskleri ortadan kaldırmak amacıyla,
- **Myo-inositol + D-Chiro-inositol ise**; BMI >25 olan PKOS hastalarında MYO ve DCI birlikteliğinde **metabolik ve hormonal parametreleri iyileştirmek** amacıyla önerilmektedir.





MYO vs MYO+DCI

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

BMI: 27 kg/m²

Nordio & Proietti, Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012

MI group n = 24

MI+DCI group n = 26

Characteristic	MI group n = 24			MI+DCI group n = 26		
	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay	Baseline	T1 3. ay	T2 6. ay
Total testosterone (ng/dl)	97.2 ± 19.2	60.3 ± 12.7*	40.1 ± 9.5**	95.4 ± 10.7	50.4 ± 10.2*	32.7 ± 10.0**
Free testosterone (ng/dl)	0.87 ± 0.11	0.65 ± 0.09*	0.24 ± 0.03**	0.85 ± 0.14	0.44 ± 0.08*	0.23 ± 0.02**
DHEAS (µg/dl)	369 ± 52	320 ± 31	196 ± 23**	365 ± 52	278 ± 32*	179 ± 27**
SHBG (nmol/l)	149 ± 20	160 ± 24*	202 ± 27*	145 ± 16	180 ± 17*	208 ± 20*
Androstenedione (ng/dl)	271 ± 14	250 ± 13*	198 ± 19**	263 ± 15	255 ± 14*	194 ± 15**

İR, PKOS'lu kadınlarda sıklıkla görülen bir durumdur (non-obezlerde %30-40, obezlerde %80 bozulmuş glikoz toleransı, hiperinsülinemi)

Myoinositol

- Ovaryan dokuda önemli
- Yüksek Myoinositol seviyeleri iyi kalitede ve matür oositler ile korele.
- Egzojen FSH'a verilen cevabı artırır.

D-Chiro İnositol

- Glikojen sentezini indükler.
- Yüksek D-Chiro inositol seviyeleri sadece glikojen depolayan organlarda
- Egzojen FSH'a verilen cevabı değiştirmez.

- **D-Chiro-inositol ilk olarak 1999'da obez PCOS kadınlarda kullanılmış: %50 ovulasyon, androjenlerde düşüş**

Larner J, 1999

- **2002'de zayıf PCOS'lularda benzer etkiler bulunmuş.**

Iuorno MJ, 2002

- **D-Chiro-inositol desteği ile glukoz toleransı ve insulin duyarlılığında düzelme izlenmiştir.**

Cheang KI, et al., 2008

- **PCOS'da metformin ile D-Chiro-inositol**



Baillargeon JP, et al., 2004

Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients

Genazzani et al., 2012

- PCOS
- BMI > 25 kg/ m²
- 8 hafta tedavi
- MYO 2 g/gün, folik asit 200 µg/gün
- N=42
- Grup A n=15 (insülin <12 µU/ml)
- Grup B n=27 (insülin >12 µU/ml)

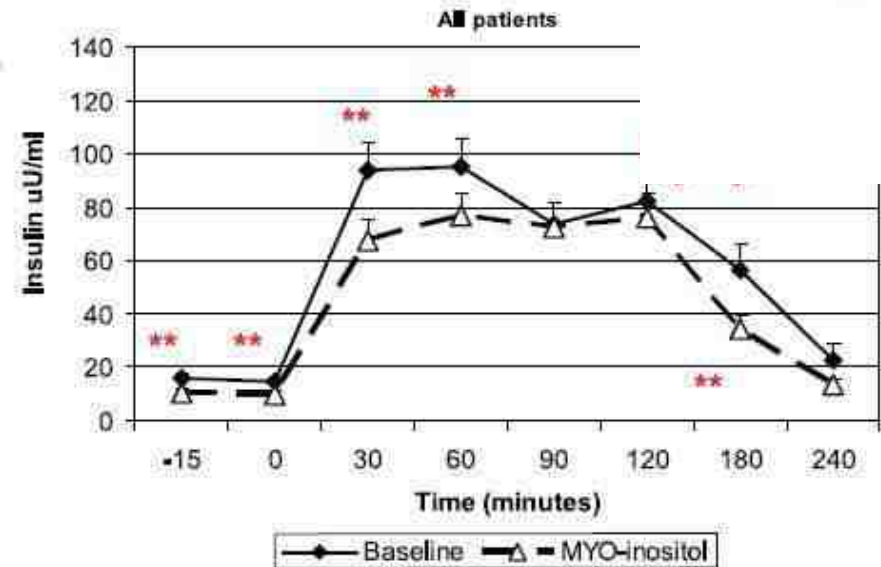


Figure 1. Insulin response of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients ($n = 42$) to oral glucose load (OGTT) in baseline conditions (\square) and after 8 weeks of myo-inositol (MYO) administration (\blacktriangle). Mean \pm SEM. $**p < 0.01$.

Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients

Genazzani et al., 2012

- IR
- BMI
- İnsülin
- LH
- LH/FSH oranı

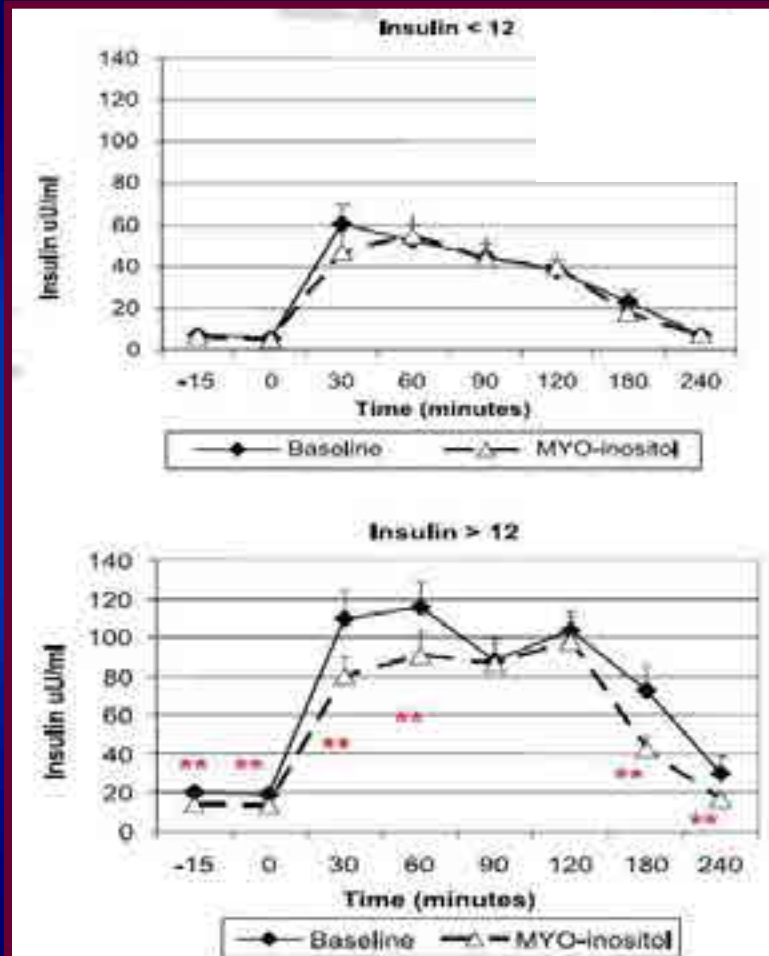
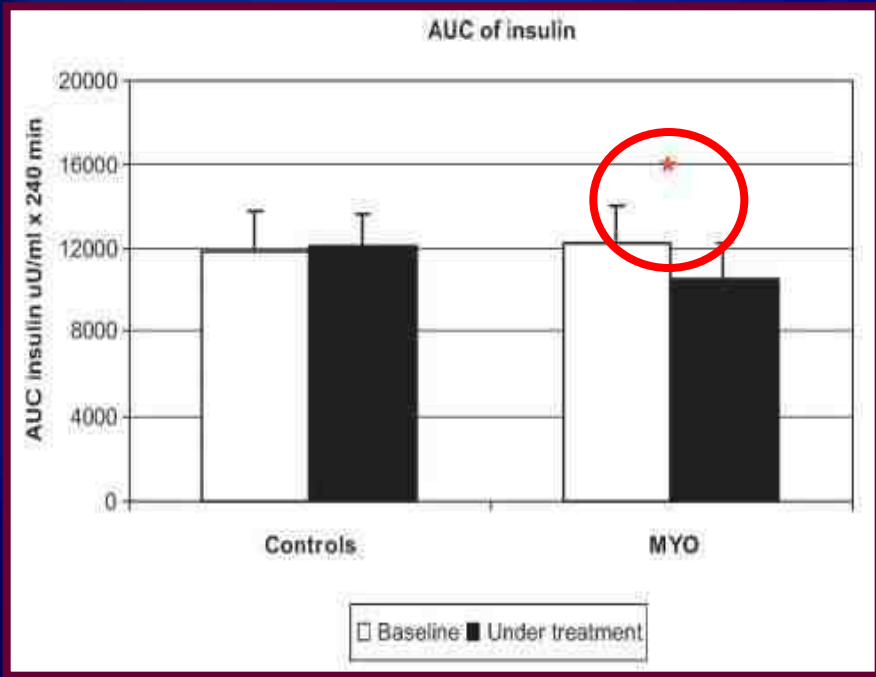


Figure 2. Insulin response of polycystic ovary syndrome (PCOS) patients with fasting insulin levels below 12 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (Group A, $n = 12$) (upper panel) and above 12 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (Group B, $n = 10$) (lower panel) to oral glucose load (OGTT). Mean \pm SEM. ** $p < 0.01$.

Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome

Genazzani et al., 2008



- Randomize kontrollü çalışma
- n=20, BMI=29 kg/m²
- 12 hafta takip süresi
- A(n=10): MYO 2 g, Folik asit 200 µg/gün
- B(n=10):Folik asit 200 µg/gün

LH, PRL, test.
LH/FSH

} Anlamli azalma

Oligoamenore, tedavi grubundaki tüm hastalarda düzelmiş.

Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

Variable	Myo-inositol N = 23	Placebo N = 19
Age	28.8 ± 1.5	27.1 ± 1.4
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.02	0.87 ± 0.02
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 0.3	22.5 ± 0.3
Menstrual period/yr	3 ± 1	3 ± 1
Free testosterone (ng/dl)	0.85 ± 0.11	0.89 ± 0.12
Androstenedione (ng/dl)	267 ± 19	271 ± 21
DHEAS (µg/dl)	366 ± 47	384 ± 63
Total testosterone (ng/dl)	99.5 ± 6.9	116.8 ± 14.7
17 beta estradiol (pg/ml)	45 ± 2.5	70 ± 6.7
Sex hormone binding globulin (nmol/L)	144.4 ± 18.6	147 ± 14.5
Total cholesterol (mg/l)	210 ± 10.4	195 ± 7.35
Triglycerides (mg/dl)	195 ± 20.2	166 ± 20.6
ISIcomp (mg-2/dl-2)	2.80 ± 0.35	3.23 ± 0.48
Glucose AUC (mg/dl/min)	12.409 ± 686	12.970 ± 802
Insulin AUC (µU/ml/min)	8.549 ± 1.149	8.903 ± 1.276
Fasting insulin (µU/ml)	32.5 ± 4.1	30.8 ± 7.3
Fasting glucose (mg/dl)	87.6 ± 3.5	84.9 ± 5.8
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 2.3	128 ± 1.3
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 ± 1.0	86 ± 7.0

- Çift-kör randomize kontrollü çalışma
- MYO vs folik asit
- 12-16 hafta takip (n=42)
- MYO 4 g/gün, folik asit 400 µg/gün (n=23)
- Folik asit 200 µg/gün (n=19)

Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

Characteristic	Myo inositol group N = 23		Placebo group N = 19		P value for change comparison
	Baseline	After treatment	Baseline	After treatment	
Systolic blood pressure (mmHg)	131 ± 2	127 ± 2	128 ± 1	130 ± 1	0.002
Diastolic blood pressure (mmHg)	88 ± 1	82 ± 3	86 ± 7	90 ± 1	0.001
Triglycerides (mg/dl)	195 ± 20	95 ± 17	166 ± 21	148 ± 19	0.001
Total cholesterol (mg/dl)	210 ± 10	171 ± 11	195 ± 7	204 ± 9	0.001
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 0.3	22.9 ± 0.3	22.5 ± 0.3	22.4 ± 0.1	NS
Waist to hip ratio	0.88 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.87 ± 0.02	0.89 ± 0.01	NS

Sistolik ve diastolik kan basıncı, trigliserid ve kolesterolde anlamlı düşüş

Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

Costantino et al., 2009

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 \pm 4	26 \pm 8	30.8 \pm 7	38 \pm 7	0.20
Fasting glucose (mg/dl)	87.6 \pm 4	81.6 \pm 4	84.9 \pm 6	88 \pm 4	0.12
Glucose AUC (mg/dl/min)	12.409 \pm 686	10.452 \pm 414	12.970 \pm 802	12.992 \pm 793	0.04 **
Insulin AUC ($\mu\text{g/ml/min}$)	8.54 \pm 1.149	5.535 \pm 1.792	8.903 \pm 1.276	9.1 \pm 1.162	0.03 **
ISIcomp ($\text{mg}^{-2}/\text{dl}^{-2}$)	2.80 \pm 0.35	5.05 \pm 0.59	3.23 \pm 0.48	2.81 \pm 0.54	<0.002 **

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 \pm 7	34.8 \pm 4.3	116.8 \pm 15	109 \pm 7.5	0.003 **
Free testosterone (ng/dl)	0.85 \pm 0.11	0.24 \pm 0.03	0.89 \pm 0.12	0.85 \pm 0.13	0.01 **
DHEAS ($\mu\text{g/dl}$)	366 \pm 47	188 \pm 24	384 \pm 63	320 \pm 35	0.06
SHBG (nmol/l)	144.4 \pm 19	198 \pm 24	147 \pm 4	163 \pm 26	0.40
Androstenedione (ng/dl)	267 \pm 19	196 \pm 26	271 \pm 21	306 \pm 41	0.09
Progesterone peak value (ng/ml)*	-	15.1 \pm 2.2	-	6.6 \pm 1.3	0.003

**p<0.05

MYO ile insülin duyarlılığı
Glukoz toleransında düzelme
Total ve serbest test ↓

Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS

Gerli et al., 2007

	Placebo		Inofolic®	
	Mean	CI	Mean	CI
Age (yr)	29.7	28.5-30.9	29.0	27.1-30.9
Menses per year	4.1	3.2-4.9	4.7	3.6-5.7
BMI (kg/m ²)	34.8	32.4-37.1	34.0	31.5-36.5
WHR	0.90	0.87-0.92	0.89	0.87-0.91
LH (IU/liter)	10.1	8.4-11.7	8.3	6.9-9.7
T (nmol/liter)	4.0	3.8-4.2	2.8	2.4-3.2
SHBG (nmol/liter)	27.8	23.1-32.5	29.3	24.8-33.8
Free androgen index	13.6	11.3-15.9	10.6	9.3-11.8
Fasting insulin (µU/ml)	18.4	15.0-21.8	16.3	13.2-19.3
Insulin AUC (GTT)	229	180-278	191	160-222
Fasting glucose (nmol/liter)	4.86	4.78-4.93	4.99	4.77-5.21
Leptin (ng/ml)	39.3	32.9-45.6	40.1	33.0-47.2
Inhibin-B (pg/ml)	80	65-95	99	89-109

No. of patients: placebo-treated, 47 (infertile, 19; hirsutism, 22); myo-inositol-treated, 45 (infertile, 23; hirsutism, 13). P values are NS. CI, Confidence intervals (95%).

**Gruplar benzer ort. yaş: 29,
ort. BMI: 34 kg/ m²**

- Çift-kör randomize kontrollü çalışma
- PCOS (oligoamenore)
- MYO vs folik asit , n=92
- 16 hafta takip
- MYO 4 g/gün,
folik asit 400 µg/gün (n=45)
- Folik asit 400 µg/gün (n=47)

Sonuçta, MYO :

- Over fonksiyonları, ovulasyon
- Lipid profili üzerinde olumlu etkili

Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial.

Gerli et al., 2003

- Çift kör randomize kontrollü çalışma
- PCOS (oligomenore) (n=283)
- <35 yaş
- Inositol 2000 mg/gün (n=136)
- Plasebo(n=147)
- Takip süresi 16 hafta

Sonuçlar:

- Ovulasyon %23 vs %13 (p<0.05)
- Kilo kaybı anlamlı inositol grubunda
- HDL-c artışı inositol grubunda anlamlı
- Glisemik indekslerde 14 hafta sonunda anlamlı fark yok

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 *Minozzi et al., 2011*

- **Prospektif çalışma**
- **PCOS (Rotterdam)**
- **<35 yaş**
- **OKS vs OKS+MYO**
- **n=155**
- **OKS: EE 30 µg + gestoden 75 µg/gün**
- **MYO 4 g/gün, folik asit 400 µg/gün**
- **Süre: 12 ay**

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

Minozzi et al, 2011

Parameter	Group OC (n=75)		Group OCMYO (n=80)	
	Baseline	After 12 months	Baseline	After 12 months
Anthropometric parameters				
Age, years	29.4 ± 4.1		28.8 ± 3.8	
BMI, kg/m ²	26.2 ± 2.6	26.5 ± 2.5	26.7 ± 2.7	26.7 ± 2.4
Symptoms/hormonal parameters				
Hirsutism score (modified Ferriman-Gallwey score)	10.2 ± 3.4	8.1 ± 2.3*	9.7 ± 3.6	6.7 ± 1.9**†
Testosterone level, nmol/l	2.34 ± 0.26	1.65 ± 0.19*	2.29 ± 0.33	1.29 ± 0.25**†
A level, nmol/l	14.20 ± 1.98	10.78 ± 1.74*	13.95 ± 1.02	8.74 ± 1.33**†
Free androgen index	13.37 ± 2.30	2.24 ± 1.98*	12.65 ± 2.81	2.15 ± 1.76*
DHEAS level, ng/ml	3167 ± 543	2756 ± 478*	3210 ± 487	2538 ± 506**†
SHBG level, nmol/l	17.5 ± 2.3	87.4 ± 14.6*	18.1 ± 1.9	91.5 ± 13.8*
LH level, IU/l	6.8 ± 1.2	3.7 ± 0.7*	7.1 ± 0.9	3.5 ± 1.1*
Insulin resistance				
Fasting Insulin, mU/l	12.3 ± 3.1	12.1 ± 3.5	12.9 ± 3.3	8.7 ± 2.7**†
Fasting Glucose, mmol/l	4.9 ± 0.9	4.7 ± 0.8	5.0 ± 0.7	4.5 ± 1.0*
Insulin resistance (HOMA-IR)	2.7 ± 0.8	2.5 ± 0.9	2.9 ± 0.9	1.8 ± 1.0**†
Lipid profile				
Total cholesterol level, mmol/l	4.88 ± 0.56	5.15 ± 1.23	4.67 ± 0.23†	4.84 ± 0.89
HDL cholesterol level, mmol/l	1.21 ± 0.15	1.19 ± 0.22	1.28 ± 0.43	1.45 ± 0.71†
LDL cholesterol level, mmol/l	2.92 ± 0.44	3.05 ± 0.67	2.57 ± 0.72†	2.28 ± 0.81**†
Triglycerides level, mmol/l	1.55 ± 0.56	1.75 ± 0.74	1.81 ± 0.67*	1.95 ± 0.78
ApoB level, mg/dl	85 ± 21	91 ± 23	81 ± 27	89 ± 32
Lp(a) level, mg/dl	29 ± 12	32 ± 18	26 ± 21	30 ± 23

OKS+MYO alan grupta **androgenlerde anlamlı azalma** mevcut, ancak her iki grupta da androgenler düşmüş. **OKS+MYO** alan grupta **İR ve lipid profilinde anlamlı iyileşme** var. **Kombine tedavi daha etkili.**

PCOS'da Myoinositol ile Metabolik ve Hormonal Profil

- LH seviyeleri
- LH/FSH oranı
- Testosteron



PCOS'da Myoinositol ile Metabolik ve Hormonal Profil

- Glukoz toleransında düzelme
- İnsülin rezistansı
- Hiperandrojenizm
- Hirsutizm ve akne
- Ovulasyon sıklığı artıyor



PCOS'da Metabolik ve Hormonal Problemlerde Myoinositol

- 2-4 g/gün ile yan etki bildirilmemiş.
- 4 g/gün ile semptomlarda düzelme görülmüş

The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen

- **Prospektif çalışma**
- **İnsülin ve CC resistant PCOS (n=30)**
- **Gonadotropin Ol (Low dose step-down)**
- **İnositol (1500 mg/gün)**

Euglycemic patients

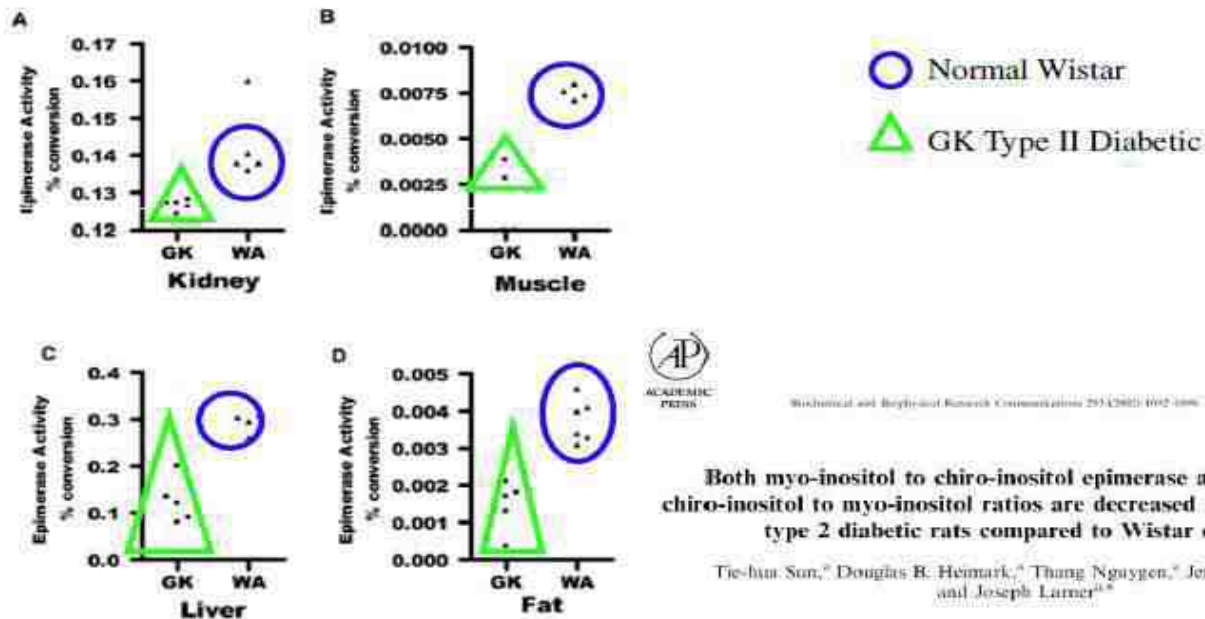


Normal epimerase activity

Normal DCI/MI ratio

Insulin resistance and epimerase

Chiu et al., Hum Reprod, 2002



Does ovary need D-chiro-inositol?

Rosalbino & Raffone, *J Ovarian Res*, 2012

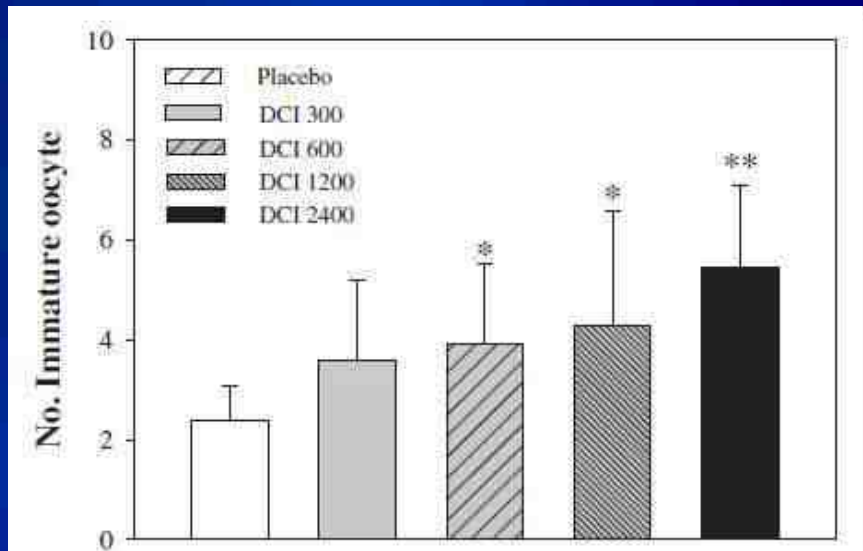


Figure 1 Effects of DCI (300, 600, 2400 mg) on number of immature oocytes. Data are expressed as mean \pm SD. Number of immature oocytes increases after DCI administration. *, $P < 0.05$ vs. placebo; **, $P < 0.001$ vs. placebo (n = 10-11 per group).

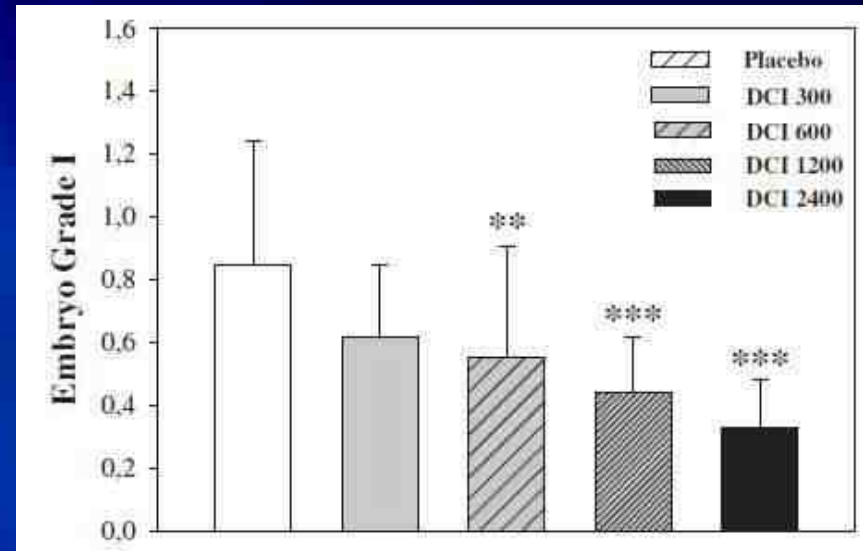


Figure 3 Effects of DCI (300, 600, 2400 mg) on number of embryo grade I. Data are expressed as mean \pm SD. Number of embryo grade I decreases after DCI administration. **, $P < 0.01$ vs. placebo, ***, $P < 0.001$ vs. placebo (n = 10-11 per group).

DCI dozu arttıkça kullanılan rFSH ve immatür oosit artıyor. $P < 0.05$
Plasebo grubunda MII oosit ve grade1 embryo sayısı fazla. $P < 0.05$

OI - Myoinositol

- Ovaryan dokuda önemli
- Yüksek myoinositol seviyeleri iyi kalitede ve matür oositler ile korele
- Bu durum ekzojen FSH'ya verilen cevabı artırır.

The D-*chiro*-inositol paradox in the ovary

Carlomango et al., Fertil Steril, 2011

although DCI is useful in the treatment of PCOS patients to reduce IR, it has no effect at ovarian level.

**PCOS tedavisinde
IR azaltmak için D-
Chiro-inositol
yararlı olsada
overde etkisi
yoktur.**