

ЛІКУВАННЯ СПКЯ ІНОЗИТОЛОМ МАЄ БУТИ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНИМ І НЕ ВИПАДКОВИМ*

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

С. РОЗЕФФ

Інститут репродуктивної медицини
Південної Флориди, Бока-Ратон,
Флорида 33428, США

М. МОНТЕНЕГРО

Інститут репродуктивної медицини
Південної Флориди, Маямі,
Флорида 33143, США

Контакти:

Scott Roseff

South Florida Institute for
Reproductive Medicine, Boca Raton,
FL 33428, USA

email: gporaro@gmail.com

ВСТУП

Метою цього огляду є оцінка складу багатьох препаратів на основі інозитулу, які наразі використовуються для лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Ці комплексні препарати були вивчені з урахуванням наявних на сьогодні наукових доказів, і ми зосередили наш аналіз на терапевтичному обґрунтуванні використання таких сполук.

Був проведений ретельний пошук у базі MEDLINE для виявлення найбільш значущих досліджень інозитолів, що використовуються для лікування жінок із СПКЯ. Крім того, дослідження ринку дієтичних добавок було спрямоване на виявлення різних препаратів, що містять окремо міо-інозитол (MI) і D-хіро-інозитол (DXI), та їхнє порівняння із засобами, що містять MI + DXI, а також MI + DXI + інші важливі сполуки, які використовуються для лікування пацієток із СПКЯ.

Такий важливий орган, як головний мозок, потребує високих концентрацій MI (в 10–15 разів більше від його рівня в периферичній крові) [1]. Високого рівня MI також потребують яєчники, які використовують його для ефективного здійснення своїх фізіологічних функцій [2].

MI може трансформуватися в DXI за допомогою специфічної NAD/NADH-залежної епімерази, яка є односпрямованою та стимулюється інсуліном [3, 4]. Ендогенна продукція обох ізомерів інозитулу варіює залежно від потреб конкретної тканини-мішені [5]; наприклад, в нормі у жінок відношення MI до DXI у плазмі крові становить 40:1 [6], тоді як у фолікулярній рідині яєчників це співвідношення становить близько 100:1 [7].

ІНОЗИТОЛИ І МЕТА ЛІКУВАННЯ СПКЯ

Світ досліджень вимагає пояснення необхідних обґрунтувань для проведення будь-якого наукового випробування, а терапевтичне обґрунтування використання інозитолів при СПКЯ впливає з їхньої дії як інсулін-сенситізуєючих молекул та їхнього сприятливого впливу на обмін речовин [5, 8–10]. Ми виділяємо два специфічні стереоізомери інозитулу – MI та DXI, оскільки обидва вони функціонують як інсулінові месенджери та опосередковують різні дії інсуліну. MI перетворюється на другий месенджер інсуліну – MI-інозитолфосфоглікан

(MI-ІФГ), який бере участь у клітинному поглинанні глюкози, тоді як DXI трансформується у другий месенджер інсуліну – DXI-інозитолфосфоглікан (DXI-ІФГ), який бере участь у синтезі глікогену [11]. Однак на рівні яєчників було показано, що другий месенджер на основі MI бере участь як у засвоєнні глюкози, так і в передачі сигналів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тоді як другий месенджер на основі DXI сприяє виробленню андрогену, опосередкованому інсуліном. Попередні дослідження, проведені K.I. Cheang та колегами [12], надали докази того, що порушення сигналізації інсуліну при СПКЯ може бути наслідком дефекту другого шляху передачі інсуліну ІФГ разом із інсуліноміметичною роллю ІФГ в активації ферментів, які контролюють метаболізм глюкози. В жінок із СПКЯ дефіцит ІФГ у тканинах або порушення метаболізму інозитолів до медіаторів ІФГ може відіграти певну роль у стимулюванні інсулінорезистентності (ІР) [13].

Перше контрольоване клінічне випробування інозитолів у лікуванні СПКЯ було опубліковане в 1999 р. У цьому дослідженні 1200 мг DXI призначали перорально раз на добу протягом 6–8 тижнів 44 жінкам із ожирінням та СПКЯ і порівнювали з плацебо. В результаті DXI покращив чутливість до інсуліну та зменшив рівень циркулюючого вільного тестостерону, тоді як ефекту від плацебо не було. Ще в одному дослідженні застосування DXI сприяло настанню овуляції в 19 із 22 жінок (86%), тоді як у групі плацебо овулювали лише 6 із 22 жінок (27%) [14].

У 1998 р. перед публікацією свого дослідження компанія Insmed Pharmaceuticals отримала патент США, в якому стверджується ефективність DXI у лікуванні СПКЯ, а в 2002 р. було проведено подальше спостереження за тією самою групою жінок із СПКЯ, які не мали зайвої ваги [15]. Аналогічним чином, як і показали попередні дослідження [14], застосування DXI асоціювалось із покращенням чутливості до інсуліну, зменшенням рівня циркулюючого вільного тестостерону та збільшенням частоти овуляції [15]. Згодом компанія Insmed Pharmaceuticals розпочала масштабне дослідження DXI в жінок із СПКЯ, використовуючи удвічі більшу дозу DXI, ніж будь-коли раніше (тобто 2400 мг). Однак результати цього

* Адаптований переклад статті, опублікованої в журналі International Journal of Endocrinology, Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/6461254

дослідження ніколи не публікувались і були дуже дивними та невітніми – вища доза DXI не змогла відтворити результати двох попередніх досліджень [14, 15] з точки зору покращення частоти овуляції. Відсутність ефективності в останньому дослідженні пояснювалася більшою дозою DXI. Відтак, компанія Insmed Pharmaceuticals відмовилася від продовження використання DXI в клінічних випробуваннях у жінок із СПКЯ.

Попередні дослідження висвітлювали ключову роль застосування MI для підвищення успішності екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [16]. Також повідомлялося, що об'єм фолікулярної рідини та рівень MI в ній були значно вищими у фолікулах, що містять зрілі та запліднені ооцити, порівняно з отриманими незрілими фолікулами і незаплідненими ооцитами. Крім того, рівні MI у фолікулярній рідині позитивно корелювали з якістю ембріонів [17].

У 2007 р. було проведено рандомізоване контрольоване дослідження із застосуванням MI в 30 жінок із СПКЯ, які перенесли процедуру інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми: пацієнткам вводили 4 г MI щодня, починаючи від дня застосування гонадотропного релізинг-гормону. Пацієнтки, які отримували MI, мали підвищену частоту спонтанних менструальних циклів порівняно з контролем, і це дозволяє припустити, що MI може бути корисним для лікування безпліддя при СПКЯ [18]. Кілька подальших досліджень підтвердили ці висновки та думку, що MI чинить сприятливий вплив на овуляцію та якість ооцитів [19–22]. Слід зазначити, що введення MI жінкам із СПКЯ, які перенесли процедуру ЕКЗ, асоціювалося зі зменшенням загальної кількості введеного рекомбінантного ФСГ та кількості днів стимуляції [23]. Ці факти демонструють, що MI покращує чутливість до ФСГ, надаючи подальшу підтримку ідеї про те, що введення MI благотворно впливає на функцію яєчників та розвиток ооцитів.

V. Unfer та співавт. провели порівняльне дослідження впливу MI та DXI на якість ооцитів у пацієнок із СПКЯ, повідомивши, що кількість зрілих ооцитів була значно вищою при одночасному зменшенні кількості незрілих ооцитів у групі застосування MI порівняно з групою DXI, хоча загальна кількість отриманих ооцитів не відрізнялася між двома групами лікування [24]. Потенційним поясненням цього явища є тканинноспецифічний характер IP у жінок із СПКЯ. Зокрема, хоча м'язи та печінка жінок із СПКЯ резистентні до інсуліну, яєчники зберігають до нього нормальну чутливість, що свідчить про тканинну специфічність IP при СПКЯ. Це так званий «парадокс DXI» в яєчнику [25] – поняття, запропоноване V. Unfer та колегами. Насправді фермент епімераза перетворює MI на DXI в яєчнику, а епімераза яєчників стимулюється інсуліном. Дослідники припустили, що гіперінсулінемія в жінок із СПКЯ, ймовірно, стимулює активність епімерази в яєчниках, що призводить до перевиробництва DXI та супутнього виснаження MI. V. Unfer та співавт. зазначають, що наслідком дефіциту MI може бути низька якість ооцитів та порушення сигналізації ФСГ. Очевидно, що доповнити лікування таких жінок DXI буде неефективним (якщо не шкідливим), оскільки вони вже мають високий рівень цієї сполуки в яєчниках.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СПІВВІДНОШЕННЯ MI/DXI В ЛІКУВАННІ СПКЯ

Протягом останніх кількох років, починаючи з факту виявлення того, що співвідношення MI/DXI в плазмі крові здорових жінок становить приблизно 40:1, кілька клінічних досліджень перевірили це співвідношення і виявили, що воно дає найкращий ефект для індукції овуляції в пацієнок із СПКЯ. Встановлено, що хоча MI і дозволяє досягти задовільних результатів, співвідношення MI/DXI 40:1 покращує ці показники. Було висловлено припущення, що взаємодія двох стереоізомерів може обумовити два важливі ефекти:

1) DXI-обумовлене покращення чутливості до інсуліну в печінці та м'язах із подальшим зменшенням рівня циркулюючого інсуліну;

2) відновлення рівнів MI в яєчниках, в результаті чого відновлюється чутливість до ФСГ та покращується якість ооцитів.

Нещодавній мета-аналіз [26] оцінив ефективність лікування MI окремо або в поєднанні з DXI (співвідношення MI/DXI = 40:1) протягом 12–24 тижнів у дев'яти рандомізованих контрольованих дослідженнях, що включали 247 випадків та 249 контролів [19, 20, 22, 27–32]. Первинним результатом дослідження була концентрація інсуліну натще, вторинними – рівні індексу НОМА, тестостерону, андростендіону та глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Після прийому інозитулу було виявлено значне зменшення концентрації інсуліну натще (стандартизована середня різниця (ССР) = -1,021 мкО/мл, 95% довірчий інтервал (ДІ): від -1,791 до -0,251) та індексу НОМА (ССР = -0,585, 95% ДІ: від -1,145 до -0,025). Отже, даний мета-аналіз чітко продемонстрував ефективність терапії. Зокрема, спостерігалася незначна тенденція до зниження тестостерону в контрольних групах, тоді як рівень андростендіону залишався незмінним. Нарешті, MI зміг значно підвищити рівень ГЗСГ лише після щонайменше 24 тижнів прийому (ССР = 0,425 нмоль/л, 95% ДІ: 0,050–0,801). Ці докази чітко свідчать про те, що висновки щодо первинного результату є переконливими. Що стосується андрогенних гормонів, то різні ефекти, отримані щодо рівнів андростендіону та тестостерону, слід детальніше вивчити шляхом спеціальних досліджень. Автори рекомендують уникати нестандартних добавок DXI з трьох причин:

а) високі добові дози DXI шкідливі для яєчників та дозрівання яйцеклітин (див. розділ додаткових даних нижче);

б) епімераза працює в односпрямованому режимі, а отже, DXI не може бути перетворений на MI, і тому рівень останнього знижується;

в) нестача MI та ІМ-ІФГ корелює зі станами, обумовленими IP.

Таким чином, проведений мета-аналіз дав нову і потужну підтримку для застосування MI з метою покращення метаболічного профілю хворих на СПКЯ.

Інший систематичний огляд та мета-аналіз [33] підтвердили ефективність MI окремо або в поєднанні з DXI у жінок із СПКЯ. Автори підкреслюють, що різні дослідження продемонстрували роль низьких доз DXI у підвищенні чутливості до інсуліну, регулярності овуляції та зниженні рівня ліпідних біомаркерів і андрогену в сироватці крові.

ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Деякі нещодавні доклінічні та клінічні дослідження дозволили отримати більш повну картину щодо різної ефективності різних співвідношень MI та DXI у жінок із СПКЯ.

Нещодавно було проведено доклінічне дослідження [34] на тваринній моделі СПКЯ. У самиць мишей, які перебували під постійним освітленням протягом 10 тижнів, розвивався андрогенний фенотип СПКЯ, як і в жінок, котрі страждають на цю хворобу. Дослідження надало перші експериментальні докази того, що ефективність різних співвідношень MI/DXI (5:1, 20:1, 40:1 та 80:1) відрізняється, підтримуючи метаболічний зв'язок між двома стереоізомерами, особливо при СПКЯ. Щоденне введення мишам 420 мг/кг MI/DXI у молярному співвідношенні 40:1 дозволило дослідникам отримати швидке та майже повне одужання тварин від проявів СПКЯ. Оскільки гіпертрофія тека-клітинного шару є ознакою СПКЯ і тісно пов'язана з підвищеною продукцією андрогенів [35], слід зазначити, що яєчники пролікованих мишей відновили нормальні гістологічні особливості зі зниженим співвідношенням між товщиною шару тека-клітин та шару гранульозних клітин. Інші співвідношення MI/DXI були менш ефективними або навіть мали негативний вплив на клінічний патологічний стан (очевидно, загальна кількість введених інозитолів була однаковою). Зокрема, рецептура з високим вмістом DXI продемонструвала несприятливий ефект, погіршивши прояви СПКЯ.

Крім того, в опублікованому в 2019 р. клінічному випробуванні [36] безпосередньо порівнювалась ефективність семи різних співвідношень MI та DXI у терапії СПКЯ. 56 пацієнток (по 8 у кожній групі) отримували пероральне лікування з наступним складом: DXI окремо та MI/DXI у співвідношенні 1:3,5, 2,5:1, 5:1, 20:1, 40:1, 80:1. Жінки отримували 2 г інозитолів двічі на добу протягом 3 місяців. Первинним результатом була овуляція, вторинними – покращення рівня ФСГ, лютеїнізуючого гормону, ГЗСГ, 17-β-естрадіолу, вільного тестостерону, базального та постпрандіального рівня інсуліну, а також індексу НОМА, індексу маси тіла та параметрів менструації. Автори виявили, що співвідношення MI/DXI 40:1 є найкращим для терапії СПКЯ, спрямованої на відновлення овуляції та нормалізацію важливих параметрів у цих пацієнток (рівня прогестерону, лютеїнізуючого гормону, ГЗСГ, естрадіолу та тестостерону). Отримані результати були достовірними. Інші препарати були менш ефективними. Зокрема, спостерігалась знижена активність при заміні співвідношення MI/DXI 40:1 на DXI. Дані висновки повністю узгоджуються з доклінічним дослідженням мишей із СПКЯ.

ДВА ПОЯСНЕННЯ

Занепокоєння щодо зниження ефективності високих доз DXI у лікуванні СПКЯ можна пояснити вивченням деяких біологічних механізмів. В даному розділі ми обговоримо два ключові моменти, корисні для розуміння цього явища. Перший стосується біологічного місцевого впливу DXI на якість бластоцисти, тоді як другий пов'язаний із фармакокінетикою MI, що застосовується окремо, а також у порівнянні з DXI та іншими речовинами.

Якість бластоцисти

Дослідження К. Ravanos та колег [37] вперше показало безпосередню кореляцію концентрацій MI та DXI у фолікулярній рідині з якістю бластоцисти, продемонструвавши, що концентрації DXI вище граничного співвідношення MI/DXI знижували її якість. Ооцити були відібрані в здорових молодих жінок (донорів яйцеклітин), яким проводили стимуляцію яєчників, тоді як сперму для запліднення надавав партнер чоловічої статі кожної пари, яка проходила ЕКЗ (усі чоловіки були нормоспермічними). Доброякісні бластоцисти, класифіковані за ступенями 4 і 3, корелювали з вищим відсотком вмісту MI/DXI у фолікулярній рідині та з кращими результатами ЕКЗ порівняно з бластоцистами, оцінюваними як неякісні та класифікованими за ступенями 2 і 1. Зразки фолікулярної рідини були розподілені на дві групи, що корелюють з бластоцистами: 4 + 3 та 2 + 1 ступенів відповідно. Аналіз даних встановив, що поріг хорошої якості, пов'язаний зі співвідношенням MI/DXI у фолікулярній рідині, в основному дуже близький до 70:1 або вище (до 100:1). Було показано, що співвідношення нижче цього значення має негативні наслідки для якості бластоцист, оціненої за ступенями 2 і 1. Вище співвідношення MI/DXI у фолікулярній рідині позитивно корелювало з доброякісними бластоцистами, а отже, є перспективним параметром для успіху імплантації ембріонів та вагітності пацієнток, які вдалися до ЕКЗ і перенесли інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми.

Це явище можна пояснити тим, що другий месенджер DXI-ІФГ служить системою передачі сигналу для стимулювання (завдяки інсуліну) біосинтезу людського тестостерону в тека-клітинах [38]. Цей стан узгоджується з більшою кількістю тестостерону, яку можна виявити в жінок із СПКЯ в порівнянні зі здоровими жінками. Як вказують К. Harwood та колеги [39], на відміну від здорових жінок, в яких андрогени виробляються однаково як наднирковими залозами, так і в яєчниках [40], основним джерелом андрогенів у жінок із СПКЯ зазвичай є яєчники [41]. Підвищений рівень андрогенів зменшує вироблення в печінці ГЗСГ [42] – основного циркулюючого білка, який зв'язує тестостерон і таким чином підвищує рівень вільного (біологічно активного) тестостерону. Ці гормональні порушення можуть бути частково пов'язані з ожирінням [43]. Нещодавні дані про вплив DXI на ароматазу мають велике значення, додаючи нову частинку до мозаїки наших знань. S. Sacchi та співавт. [44] стимулювали первинні культури клітин гранульози людини за допомогою інсуліну та тестували експресію гена ароматази CYP19A1 методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу, щоб з'ясувати, чи інгібує DXI після інкубації через 24 години дію інсуліну. Вони використовували 4 концентрації DXI – 1, 5, 10 і 20 нмоль: перша була абсолютно неефективною, 5 нмоль виявляла ледь помітну інгібуючу активність, тоді як 10 і 20 нмоль мали значний інгібуючий ефект, який посилювався зі збільшенням концентрації DXI (трохи більше 50% зниження при 20 нмоль DXI). Отже, DXI зменшує експресію гена ароматази CYP19A1 залежно від дози [44]. Ароматаза – це фермент, який бере участь у перетворенні андрогенів в естрогени, тому пригнічення її активнос-

ті призводить до збільшення рівня тестостерону та інших андрогенів. Ці спостереження змушують думати, що надлишок DXI в яєчниках стимулює в них вироблення андрогенів, і можуть допомогти пояснити погіршення якості ооцитів і бластоцисти, що спостерігається при високому рівні DXI [37].

СИТУАЦІЯ НА РИНКУ ІНОЗИТОЛІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СПКЯ

Враховуючи проведений огляд наявних на сьогодні наукових доказів щодо фармакокінетики та фармакодинаміки інозитулу, ми були здивовані, проаналізувавши сучасний ринок препаратів інозитулу для лікування СПКЯ, оскільки виявили велику кількість комбінацій MI та DXI, часто в поєднанні з іншими речовинами (табл. 1, 2). Окрім співвідношення 40:1, інші співвідношення відрізняються великою різноманітністю і, здається, були вибрані випадково: у більшості з них не враховувалось жодне терапевтичне обґрунтування чи терапевтична ціль, вони не мають наукового та терапевтичного підґрунтя. Крім того, співвідношення з високими концентраціями DXI сильно суперечать усім несприятливим даним, продемонстрованим при застосуванні високих терапевтичних доз DXI, і ці дані добре відомі. Як було показано раніше, комбінація 40:1 отримала хорошу підтримку в багатьох доклінічних та клінічних дослідженнях, тоді як доклінічні випробування для інших співвідношень та комбінацій недостатні або зовсім відсутні.

Таблиця 1. Перелік різних співвідношень MI/DXI, використовуваних у дієтичних добавках, які призначаються пацієнткам із СПКЯ

№	Співвідношення MI/DXI
1	0,4:1
2	0,8:1
3	3,6:1
4	5:1
5	7:1
6	8:1
7	9,5:1
8	10:1
9	19,4:1
10	40:1
11	66:1
12	92:1
13	104:1

Таблиця 2. Речовини*, додані до інозитулу в деяких дієтичних добавках, що застосовуються при СПКЯ

Макро- та мікроелементи з відносними дозуваннями	<ul style="list-style-type: none"> • Магній (80 мг) • Хром (50 мкг) • Залізо (14 мг) • Марганець (2,5, 5 та 10 мг) • Мідь (750 мкг) • Селен (41,5 та 100 мкг) • Цинк (7,5, 11,25 та 15 мг) • Метилсульфонілметан (100 мг) як джерело сірки
Вітаміни та попередники вітамінів	<ul style="list-style-type: none"> • β-каротин (3 мг) • Нікотинамід, амідна форма вітаміну B₃ або ніацину (60 мг) • Вітамін B₆ (15 мг) • Вітамін B₁₂ (1,5 мкг) • Вітамін C (80 мг) • Вітамін D (5, 12,5 і 50 мкг) • Вітамін E (12 мг)
Інші речовини	<ul style="list-style-type: none"> • α-лактальбумін (50 мг) • α-ліпоева кислота (500 мг) • Глюкоманнан (2 г) • L-аргінін (30 мг) • L-глутатіон (12 мг) • N-ацетилцистеїн (150 мг) • Параамінобензойна кислота (12,5 мг) • Ревіфаст 80 мг (ресвератрол та гідроксид магнію) • MI без DXI поєднується також із препаратом SelectSIEVE® (склад: флоризин, хлорогенова кислота, кверцетин)

* Можуть бути присутні окремо або в поєднанні з іншими з цього переліку.

КОМЕНТАРІ ДО ДОСЛІДЖЕНЬ З ІНШИМИ СПІВВІДНОШЕННЯМИ ТА ДОДАТКОВИМИ СПОЛУКАМИ

Інші співвідношення MI/DXI, проаналізовані в деяких клінічних дослідженнях, становили 3,6:1, 5:1 і 10:1. N. Mendoza з колегами провели два дослідження зі співвідношенням 3,6:1 [52, 53], G.F. Brusco та M. Mariani вивчили лише одне – 5:1 [54], M. Januszewski та співавт. вивчали 10:1 [55]. Всі ці співвідношення не мають наукового обґрунтування і були вибрані через застаріле бачення у зв'язку з початковим використанням DXI при СПКЯ (пізніше від цієї тактики відмовилися). Результати зазначених досліджень не можуть бути належним чином оцінені, оскільки кількість пацієнтів була незначною, і, перш за все, відсутні додаткові докази на підтвердження доцільності використання зазначених співвідношень, тоді як співвідношення 40:1 було підтверджено численними випробуваннями.

Щодо інших речовин, які додаються до MI та DXI (або лише до MI), мало які з них заслуговують на розгляд, оскільки

вони в основному мають загальну активність і не є специфічними для лікування СПКЯ. Крім того, антиоксидантна активність деяких додаткових інгредієнтів чинить слабкий вплив на терапевтичну мішень. Тому додавання макро- та мікроелементів, вітамінів й інших речовин, незважаючи на можливу користь у деяких випадках, в основному видається чистим маркетинговим маневром і навіть може погіршити всмоктування інозитулу.

Необхідно також зробити загальний коментар щодо додавання вітамінів групи B, які спрямовані на зниження рівня гомоцистеїну в сироватці крові – відомого фактора ризику серцево-судинних захворювань. Слід врахувати, що нормальний вміст фолієвої кислоти (вітаміну B₉), яка міститься у багатьох добавках інозитулу для лікування СПКЯ, може запобігти гіпергомоцистеїнемії. Використання метформіну в жінок із СПКЯ може бути шкідливим, оскільки терапія метформіном пов'язана зі значним зниженням рівня вітаміну B₁₂, особливо в пацієнок із надмірною вагою/ожирінням та гіперінсулінемією [57]. Оскільки підвищення рівня гомоцистеїну може бути зумовлене зменшенням його важливих кофакторів (фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂), ми робимо висновок, що метформін може призвести до гіпергомоцистеїнемії як незалежного фактора ризику серцево-судинних захворювань у пацієнок із СПКЯ [57]. Однак при застосуванні інозитулу при СПКЯ це не так. Насправді фолієвої кислоти достатньо, і додавання та перевантаження вітамінами групи B є фармакологічно безглуздим.

Хоча додавання α-лактальбуміну до MI має своє терапевтичне обґрунтування. Як було показано раніше, таке поєднання видається сумнівним, оскільки з урахуванням складу дієтичних добавок на основі інозитулу α-лактальбумін є зайвим. Нормальна добова доза 4 г MI+DXI (40:1) може гарантувати повне терапевтичне покриття за допомогою послідовної та однорідної рецептури інозитолів. Натомість у деяких препаратах зменшення дозування врівноважується додаванням α-ліпоевої кислоти [58, 59], яка використовується як сенсibilізатор інсуліну [60]. Терапевтичне обґрунтування цієї комбінації, а

також її конкурентна перевага в терапії СПКЯ, здається, повністю відсутня.

Нарешті, стосовно продукту, що містить флоризин, хлорогенову кислоту та кверцетин. Як уже зазначалося раніше, ці речовини спричиняють зменшення кишкового всмоктування MI [45].

ВИСНОВКИ

Доклінічні та клінічні дослідження підтверджують співвідношення MI/DXI 40:1 як найкраще для лікування СПКЯ, спрямоване на відновлення овуляції в пацієнток. Крім того, було продемонстровано, що активність DXI корисна, головним чином, у певному співвідношенні з MI, тоді як поступове збільшення концентрації DXI спричинює паралельну втрату корисних ефектів

на репродуктивному рівні, асоційовану з якістю бластоцисти. Крім того, DXI перешкоджає всмоктуванню MI на рівні кишечника. Отже, комбіновані дієтичні добавки з MI можуть потребувати корекції; асоціація MI з DXI або з інгібіторами кишкового всмоктування цукрів та/або з цукром може вимагати вищих доз MI для того, щоб відповідати еталонній дозі, особливо коли метою є досягнення певного рівня MI у плазмі крові. Нарешті, але не в останню чергу, ми не можемо пропустити основний висновок про те, що DXI є інгібітором ароматази і відтак підвищує рівень андрогенів, а отже, чинить негативний вплив при жіночому безплідді (і особливо при гіперандрогенній формі СПКЯ). З урахуванням

цього досить дивно бачити, що наявні методи лікування СПКЯ включають високі дози DXI і, схоже, часто вибираються без урахування терапевтичного обґрунтування та цілей. Загалом, окрім дуже небагатьох випадків, додавання до використовуваних в лікуванні СПКЯ інозитолів інших біологічно активних сполук виявилось надмірним і зайвим, позбавленим будь-якого наукового значення.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. □

Список літератури можна знайти в оригінальній версії статті за адресою:

<https://www.hindawi.com/journals/ije/2020/6461254/>

ЛІКУВАННЯ ІНОЗИТОЛОМ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ МАЄ БУТИ НАУКОВО ОБґРУНТОВАНИМ І НЕ ВИПАДКОВИМ

Огляд літератури

С. Розефф, Інститут репродуктивної медицини Південної Флориди, Флорида, США

М. Монтенегро, Інститут репродуктивної медицини Південної Флориди, Флорида, США

Метою даної роботи є критичний аналіз складу багатьох препаратів на основі інозитолу, які на сьогодні використовуються для лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Протягом багатьох років було сформульовано кілька різних комбінацій міо-інозитолу та D-хіро-інозитолу, з додатковими сполуками та без них (такими як мікро- та макроелементи, вітаміни й α -ліпоева кислота). Такі терапевтичні пропозиції не беруть до уваги різні особливості стереоізомерів інозитолу. Як приклад, важливо знати, що лікування D-хіро-інозитолом може бути корисним при його застосуванні в низьких дозах, проте поступове збільшення дози призводить до втрати його сприятливого впливу на репродуктивні показники жінок та погіршує якість бластоцист, сформованих шляхом екстракорпорального запліднення.

Крім того, необхідно врахувати, що кишкова абсорбція міо-інозитолу знижується при одночасному введенні D-хіро-інозитолу, оскільки два стереоізомери конкурують між собою за один і той же транспортер, який має подібну спорідненість до кожного з них. Зниження всмоктування міо-інозитолу також має місце при його одночасному застосуванні з інгібіторами всмоктування цукрів у кишечнику та/або різними типами цукрів, такими як сорбіт, мальтодекстрин та сукралоза. При їх поєднанні для досягнення терапевтичної дози може знадобитись більша кількість міо-інозитолу порівняно із застосуванням лише інозитолу, що є особливо важливим фактом, коли лікарі прагнуть отримати певну концентрацію стереоізомеру в плазмі.

Нарешті, було встановлено, що D-хіро-інозитол є інгібітором ароматази і тим самим підвищує рівень андрогенів та може мати шкідливі наслідки для жінок. Тому добавки до інозитолу, що застосовуються при лікуванні СПКЯ, повинні бути ретельно визначені. Клінічні дані показали, що співвідношення 40:1 між міо-інозитолом та D-хіро-інозитолом є оптимальною комбінацією для відновлення овуляції в жінок із СПКЯ. Тому досить дивним є факт, що лікування СПКЯ препаратами на основі інозитолу обирається випадковим чином і часто поєднується з марними або навіть контрпродуктивними сполуками, які можуть послабити ефективність міо-інозитолу. Такі методи лікування явно не мають терапевтичного обґрунтування.

Ключові слова: міо-інозитол, D-хіро-інозитол, синдром полікістозних яєчників.

ЛЕЧЕНИЕ ИНОЗИТОЛОМ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ДОЛЖНО БЫТЬ НАУЧНО ОБОСНОВАННЫМ И НЕ СЛУЧАЙНЫМ

Обзор литературы

С. Розефф, Институт репродуктивной медицины Южной Флориды, Флорида, США

М. Монтенегро, Институт репродуктивной медицины Южной Флориды, Флорида, США

Целью данной работы является критический анализ состава многих препаратов на основе инозитола, которые сегодня используются для лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В течение многих лет были сформулированы несколько различных комбинаций мио-инозитола и D-хири-инозитола, с дополнительными соединениями и без них (такими как микро- и макроэлементы, витамины и α -липоевая кислота). Такие терапевтические предложения не учитывают различные особенности стереоизомеров инозитола. В качестве примера важно знать, что лечение D-хири-инозитолом может быть полезным при его применении в низких дозах, однако постепенное увеличение дозы приводит к потере его положительного влияния на репродуктивные показатели женщин и ухудшает качество бластоцист, сформированных путем экстракорпорального оплодотворения.

Кроме того, необходимо учитывать, что кишечная абсорбция мио-инозитола снижается при одновременном введении D-хири-инозитола, поскольку два стереоизомера конкурируют между собой за один и тот же транспортер, который имеет подобное средство к каждому из них. Снижение всасывания мио-инозитола также имеет место при одновременном применении с ингибиторами всасывания сахаров в кишечнике и/или различными типами сахаров, такими как сорбит, мальтодекстрин и сукралоза. При их сочетании для достижения терапевтической дозы может потребоваться большее количество мио-инозитола по сравнению с применением только инозитола, что является особенно важным фактом, когда врачи стремятся получить определенную концентрацию стереоизомеров в плазме крови.

Наконец, было установлено, что D-хири-инозитол является ингибитором ароматазы и тем самым повышает уровень андрогенов и может иметь неблагоприятные последствия для женщин. Поэтому добавки с инозитолом, применяемые при лечении СПКЯ, должны быть тщательно определены. Клинические данные показали, что соотношение 40:1 между мио-инозитолом и D-хири-инозитолом является оптимальной комбинацией для восстановления овуляции у женщин с СПКЯ. Поэтому довольно странным является тот факт, что лечение СПКЯ препаратами на основе инозитола избирается случайным образом и часто сочетается с бесполезными или даже контрпродуктивными соединениями, которые могут ослабить эффективность мио-инозитола. Такие методы лечения явно не имеют терапевтического обоснования.

Ключевые слова: мио-инозитол, D-хири-инозитол, синдром поликистозных яичников.

INOSITOL TREATMENT FOR PCOS SHOULD BE SCIENCE-BASED AND NOT ARBITRARY

Literature review

S. Roseff, South Florida Institute for Reproductive Medicine, Boca Raton, USA

M. Montenegro, South Florida Institute for Reproductive Medicine, Miami, USA

The aim of this paper is to critically analyze the composition of many inositol-based products currently used to treat polycystic ovary syndrome (PCOS). Several different combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol, with and without additional compounds such as micro- and macroelements, vitamins, and alpha-lipoic acid, have been formulated over the years. Such therapeutic proposals do not take various features of inositol stereoisomers into consideration. As an example, it is important to know that D-chiro-inositol treatment may be beneficial when administered in low doses, yet the progressive increase of its dosage results in the loss of its advantageous effects on the reproductive performance of women and a deterioration in the quality of blastocysts created via in vitro fertilization.

In addition, it is necessary to consider that the intestinal absorption of myo-inositol is reduced by the simultaneous administration of D-chiro-inositol since the two stereoisomers compete with each other for the same transporter that has similar affinity for each of them. A decrease in myo-inositol absorption is also found when it is coadministered with inhibitors of sugar intestinal absorption and/or types of sugars such as sorbitol, maltodextrin, and sucralose. The combination of these may require higher amounts of myo-inositol in order to reach a therapeutic dosage compared to inositol administration alone, a particularly important fact when physicians strive to obtain a specific plasma level of the stereoisomer.

Finally, we must point out that D-chiro-inositol was found to be an aromatase inhibitor which increases androgens and may have harmful consequences for women. Therefore, the inositol supplements used in PCOS treatment must be carefully defined. Clinical evidence has demonstrated that the 40:1 ratio between myo-inositol and D-chiro-inositol is the optimal combination to restore ovulation in PCOS women. Therefore, it is quite surprising to find that inositol-based treatments for PCOS seem to be randomly chosen and are often combined with useless or even counterproductive molecules, all of which can weaken myo-inositol's efficacy. Such treatments clearly lack therapeutic rationale.

Keywords: myo-inositol, D-chiro-inositol, polycystic ovary syndrome.