

Gynekológia pre prax

RECENZOVANÝ, POSTGRADUÁLNE ZAMERANÝ ODBORNÝ LEKÁRSKY ČASOPIS

ISSN 1336-3425

Časopis je indexovaný
v Slovenskej národnej bibliografii

3

18/2020

Gynecology for practice

REVIEWED, POSTGRADUATE SCIENTIFIC MEDICAL JOURNAL

Reprint

**Účinnosť kombinácie myo-inozitolu
a alfa-laktalbumínu u žien s PCOS rezistentných
proti myo-inozitolu**

Gynekol. prax 2020; 18 (3): 185-187

Účinnosť kombinácie myo-inozitolu a alfa-laktalbumínu u žien s PCOS rezistentných proti myo-inozitolu

Martin Petrenko, Michaela Grossová

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je závažný zdravotný problém s reprodukčným, metabolickým a so psychologickým rozmerom. Črevná dysbióza sa môže podieľať na vzniku inzulinovej rezistencie (IR), hyperandrogenizmu, chronickom zápale a metabolickom syndróme (obezita a diabetes) a môže prispieť k vzniku PCOS. Dysbióza črevnej mikrobioty poškodzuje absorpciu širokého spektra látok. Jednou z možností nehormonálnej podpory v manažmente pacientok s PCOS a s tým súvisiacich stavov je používanie myo-inozitolu a d-chiro-inozitolu. Klinické štúdie aj prax potvrdili rezistenciu proti myo-inozitolu v určitej skupine žien priemerne okolo 30 %. Dôvodom rezistencie môže byť nedostatočné vstrebávanie myo-inozitolu. Možným riešením sa zdá použitie alfa-laktalbumínu v spojení s myo-inozitolom. Výsledkom je zvýšenie biologickej dostupnosti myo-inozitolu a následne aj jeho klinického účinku.

KLúčové slová: PCOS, chronický zápal, črevná dysbióza, alfa-laktalbumín, myo-inozitol

Efficacy of the combination of myo-inositol and alpha-lactalbumin in myo-inositol resistant women with PCOS
Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a significant public health issue with reproductive, metabolic and psychological features. Gut dysbiosis can cause insulin resistance, hyperandrogenism, chronic inflammation and metabolic syndrome (obesity, diabetes) and may contribute to the development of PCOS. An imbalanced microbiota can hamper the absorption of a wide array of substances. One of the non-hormonal approaches of PCOS management and associated conditions is the application of myo-inositol and d-chiro-inositol. Clinical trials and practice have shown that MI is not always completely effective and approximately 30 % of woman are myo-inositol resistant. It seems that the reason is insufficient gut absorption of myo-inositol. The novel combination of myo-inositol and alpha-lactalbumin can improve the bioavailability of myo-inositol and clinical effectivity and could be helpful to resolve this condition.

Keywords: PCOS, chronic inflammation, gut dysbiosis, alpha-lactalbumin, myoinositol

Gynekol. prax 2020; 18 (3): 185-187

Úvod

Syndróm polycystických ovárií (PCOS) je závažný zdravotný problém s reprodukčným, metabolickým a so psychologickým rozmerom. Postihuje 8 – 13 % žien v reprodukčnom veku⁽¹⁻⁴⁾, pričom až 70 % postihnutých žien ostáva nediagnostikovaných⁽³⁾. Z dlhodobého hľadiska je u žien s PCOS zvýšené riziko endometriálneho karcinómu, diabetu, metabolického syndrómu a kardiovaskulárneho ochorenia. PCOS je charakterizovaný hyperandrogenizmom, hyperinzulinémiou, anovuláciou, polycystickou ovariálnou morfológiou a 2,8-násobne väčšou prevenciou obezity v porovnaní so ženami bez PCOS podľa výsledkov nedávnej metaanalýzy⁽⁵⁾.

Recentné štúdie poukazujú na vplyv pohlavia a pohlavných steroidov na zloženie črevnej mikrobioty. Tieto štúdie naznačujú, že steroidná regulácia črevného mikrobiómu môže zohrávať úlohu v patologických situáciách hormonálneho excesu, ako je aj PCOS⁽⁶⁾.

PCOS a črevná dysbióza

Nová paradigma patofyziológie PCOS predpokladá, že epigenetická alterácia imunitného systému indukovaná maternálnymi androgénmi môže prispieť k vzniku PCOS. Prenatálna androgenizácia môže indukovať PCOS fenotyp, zmena placentárnych enzýmov u tehotných žien s PCOS môže spôsobiť produkciu androgénov, ktoré sa dostávajú do plodu,

a hyperandrogenizmus je tak schopný vyvolať zápal pred vznikom chronického stavu PCOS.

Konzumácia stravy bohatej na sacharidy a nasýtené tuky a/alebo vznikajúca obezita dokážu stimulovať zápal, čo môže mať vplyv na inzulinovú rezistenciu (IR), dysfunkciu β -buniek pankreasu, aterogenézy a ovariálnej dysfunkcie pri PCOS⁽⁷⁾.

Za posledných 15 rokov sa veľa štúdií zaoberalo vzťahom medzi črevným mikrobiómom a metabolizmom. Štúdie potvrdili odlišnosti črevnej mikrobioty u osôb s metabolickými poruchami, ako je obezita a diabetes mellitus 2. typu⁽⁸⁾.

Podľa dostupných literárnych zdrojov črevná mikrobiota sa môže podieľať na vzniku IR, hyperandrogenizmu, chronického zápalu a metabolického syndrómu (obezita a diabetes) a môže prispieť k vzniku PCOS ovplyvňovaním vstrebávania energie, dráh mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA), lipopolysacharidov, cholínu a žlčových kyselín, intestinálnej permeability a osi „brain – gut“⁽⁹⁾.

Dysbióza črevnej mikrobioty (nárast baktérií produkujúcich lipopolysacharidy (LPS) a pokles protektívnych baktérií) môže korelovať so vznikom metabolických porúch pri PCOS⁽⁵⁾.

PCOS a rezistencia proti myo-inozitolu

Zmeny v stravovaní a životný štýl môžu zlepšiť ovariálnu funkciu a predísť neskorším rizikám u niektorých pacientok. Vo väčšine prípadov je však nevyhnutná liečba a/alebo suple-

mentácia výživovými doplnkami stravy. V poslednom období sú predmetom záujmu aj samotného výskumu dve stereoizoméry inozitolov, a to: myo- inozitol (MI) a D-chiro-inozitol (DCI). Zo širokého spektra fyziologických účinkov inozitolov pri MI treba vyzdvihnúť jeho účinok na reguláciu vstrebávania glukózy a FSH signalizáciu v ováriách, vplyv na kvalitu oocytov. Pri DCI je to modulácia syntézy androgénov indukovanej inzulínom. Perorálna liečba dávkou 2 g MI 2x denne bola skúmaná v mnohých klinických štúdiách a je pokladaná za jednu zo štandardných možností liečby PCOS. Podobne ako je to pri farmakologickej liečbe (metformín, klomifencitrát...), MI nie je vo všetkých prípadoch úplne účinný v liečbe PCOS, resp. stavov s tým súvisiacich, ako je anovulácia, infertilita a subfertilita. Môže to súvisieť s variabilitou individuálnej odpovede na danú terapiu⁽⁹⁾.

Analýzou viacerých klinických štúdií sa potvrdila prítomnosť rezistencie proti MI priemerne okolo 30 %⁽¹⁰⁻¹³⁾. Dôvodom rezistencie môže byť nedostatočné vstrebávanie MI v určitej skupine pacientok. Riešením tohto problému môže byť molekula, ako je alfa-laktalbumín (α -LA)⁽⁹⁾.

Alfa-laktalbumín a klinické účinky

α -LA je mliečny proteín vyskytujúci sa u cicavcov a je druhý najviac zastúpený proteín (20 – 25 %) mliečného séra⁽⁹⁾. Disponuje množstvom klinických účinkov s aditívnym efektom jeho nutričnej funkcie. Môžeme poukázať na jeho vplyv na zvýšenie prechodu steroidov alebo kovov biologickými membránami (napr. vitamínu D, železo), stimuláciu rastu a moduláciu imunitného systému, na jeho prebiotický, mukoprotektívny, antiinflamačný účinok aj trofický účinok na črevo⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. α -LA je aj bohatým zdrojom tryptofánu, navyše jeho zloženie neovplyvňuje absorpciu tryptofánu aminokyselinami. Prostredníctvom sérotonínu indukuje syntézu melatonínu⁽¹⁸⁾, ktorý je z pohľadu reprodukčnej medicíny významný v tom, že vyčytáva voľné kyslíkové radikály produkované najmä pri ovulácii, redukuje oxidačný stres, môže byť zapojený do maturácie oocytov a vývoja embrya, regulácie steroidogenézy, podpory produkcie progesterónu, zvyšovania kvality oocytov a LH senzitivity⁽¹⁹⁾.

Zlepšenie vstrebávania a účinnosti myo-inozitolu

Pravdepodobný pozitívny vplyv α -LA na črevnú dysbiózu a chronický zápal je jedným z jeho možných účinkov. Ako je už spomenuté skôr, dysbióza črevnej mikrobioty poškodzuje absorpciu širokého spektra látok. V tomto kontexte je veľmi pravdepodobné, že pozitívne zmeny v zložení črevnej mikrobioty vplyvom predĺženého užívania α -LA môžu zlepšiť biologickú dostupnosť myo-inozitolu. Podľa dostupných informácií je len zopár štúdií (na experimentálnych zvieratách alebo ľuďoch – iba novorodencoch, nie dospelých) o možných účinkoch α -LA v tejto oblasti.

Literárne zdroje odkazujúce na dáta získané u potkanov, hovoria o patente α -LA ako prebiotika. Ďalej je potrebné spomenúť štúdiu s mliečnou formulou obohatenou o α -LA podávanou zdravým novorodencom, kde došlo k zlepšeniu rastu špecifických bakteriálnych skupín s podobným účinkom, ako má materské mlieko (40 % ľudského kolostra obsahuje α -LA). α -LA dokázal znížiť hladinu glukózy v krvi, po jej podaní na potkaních modeloch s diabetom mellitom 2. typu a navyše ide o molekulu s anti-inflamačným účinkom so schopnosťou inhibície COX 2 (cyklooxygenázy 2) a zápalového cytokínu IL-6. Predpokladá sa preto možný vplyv α -LA na redukciu chronického zápalu spoje-

ného s PCOS, taktiež s vplyvom na (IR) a jeho možná kooperácia s terapeutickými účinkami MI⁽⁹⁾.

V nedávnej farmakokinetickej štúdií „in vivo“ na zdravých dobrovoľníkoch sa preukázalo zlepšenie črevnej absorpcie myo-inozitolu v kombinácii s α -LA, kde došlo k významnému nárastu plazmatických hladín myo-inozitolu ($C_{max} \Delta \% = 32,4 \%$, $p < 0,0001$) v porovnaní so samotne podávaným MI. V „in vitro“ štúdií na ľudských intestinálnych diferencovaných Caco-2 bunkách došlo k zníženiu epiteliálnej rezistencie a takmer k 4,5-násobnému zvýšeniu transepiteliálneho transportu MI v prítomnosti α -LA. Lepšia absorpcia orálne podávaného MI v kombinácii s α -LA tak môže byť prínosom pre ženy nereagujúce na podávanie samotného MI (nonrespondenti)⁽²⁰⁾.

Predmetom ďalšej otvorenej prospektívnej klinickej štúdie bolo zistiť, či inovovaná kombinácia MI a α -LA je prínosom v liečbe žien s PCOS rezistentných proti myo-inozitolu. Do tejto štúdie bolo zahrnutých 37 žien podľa rotterdamských ESHRE-ASRM kritérií, s anovuláciou a infertilitou > 1 rok. V úvodnej fáze bolo cieľom vyselektovať ženy s PCOS rezistentné proti MI. Táto liečba zahŕňala perorálne podávanie 2 g MI 2x denne počas 3 mesiacov. Sledoval sa HOMA index a plazmatické hladiny MI. V hlavnej fáze pokračovali len ženy s PCOS rezistentné proti MI (vyselektované v úvodnej fáze), ktoré užívali takú istú dennú dávku MI v kombinácii s 50 mg α -LA 2 x denne počas ďalších 3 mesiacov. Ovulácia sa sledovala pomocou ultrasonografie na 12., 14. a 20. deň cyklu. HOMA index, lipidy, hormóny a plazmatické hladiny MI sa merali na začiatku a konci tejto fázy štúdie.

Zo žien, ktoré podstúpili liečbu MI v úvodnej fáze, 62 % ovulovalo, zatiaľ čo 38 % bolo rezistentných – neovulovalo a nedošlo u nich ani k zvýšeniu plazmatických hladín MI. U žien rezistentných proti MI, ktoré následne podstúpili liečbu v hlavnej fáze (kombináciu MI a α -LA) došlo až u 86 % k ovulácii. Taktiež mali významne vyššie plazmatické hladiny nameraného MI. Navyše došlo u týchto žien reagujúcich na MI k zlepšeniu nasledovných parametrov, a to konzistentne s obnovením ovulácie: celkový cholesterol, triglyceridy, voľný testosterón, androstendión, dehydroepiandrosterónsulfát a SHGB. Signifikantné zlepšenie bolo pri všetkých parametroch okrem androstendiónu.

V závere autori konštatujú, že kombinácia MI s α -LA priniesla významný progres v liečbe pacientok rezistentných proti MI. Táto inovovaná kombinácia dokázala upraviť ovuláciu (skrátiť čas potrebný na dosiahnutie ovulácie) a zvýšiť tak šancu na otehotnenie⁽⁹⁾.

Záver

Systémový chronický zápal prítomný v značnom počte žien s PCOS a jeho multifaktoriálny základ (napr. aj opisovaná intestinálna dysbióza) sa zdajú hlavnou príčinou vedúcou k hyperandrogenizmu a IR. Pozitívne účinky MI v klinických štúdiách (evidence based medicine), ale aj v doterajšej klinickej praxi (aj u nás na Slovensku) v manažmente pacientok s PCOS, resp. infertilitou mali určitú limitáciu aj v zmysle existencie skupiny žien, ktoré neodpovedali adekvátne na podávanie MI. Klinické štúdie aj prax potvrdili prítomnosť takejto skupiny žien priemerne okolo 30 %. Možným riešením pre túto skupinu žien sa zdá použitie α -LA v spojení s MI. Výsledkom je zvýšenie biologickej dostupnosti MI a následne aj jeho klinického účinku. A navyše ďalšie možné klinické aspekty samotného α -LA môžu byť prídavným benefitom pre ženy s PCOS, obézne, resp. s chronickými črevnými ochoreniami a črevnou dysbiózou. Použitie tejto ino-

vatívnej kombinácie α -LA a MI v klinickej praxi ponúka prirodzenú, nehormonálnu podporu v manažmente pacientok s PCOS a s tým súvisiacich stavov, tak ako v gynekologických ambulanciách, ale aj ako súčasť manažmentu pacientok v centrách asistovanej reprodukcie.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Martin Petrenko, CSc., MBA
I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: mpetrenko@seznam.cz

MUDr. Michaela Grossová, PhD.
Gynekologická ambulancia Dúbravka, Bratislava
e-mail: miska.grossova@gmail.com

Literatúra

1. Azziz R, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *Jour. Clin Endocrin Metabol* 2006; 91(11): 4237-4245.
2. Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro R. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrinol* 2006; 30(1): 19-26.
3. March W, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2): 544-551.
4. Bozdag G, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016; 31(12): 2841-2855.
5. Liu R, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 324.
6. Thackray VG. Sex, Microbes, and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2019; 30(1): 54-65.
7. González F. Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(4): 276-286.
8. Zhao X, et al. Exploration of the Relationship Between Gut Microbiota and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Review. *Geburts Frauenheil.* 2020; 80(2): 161-171.
9. Montanino Oliva M, et al. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J. Ovarian Res.* 2018; 11(1): 38.
10. Kamenov Z, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(2): 131-135.
11. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26(4): 275-280.
12. 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(6): 151-159.
13. Rolland AL, et al. Could myo-inositol soft gel capsules outperform clomiphene in inducing ovulation? Results of a pilot study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21(Suppl2):10-14.
14. Permyakov EA, et al. alpha-Lactalbumin: structure and function. *FEBS Lett.* 2000; 473(3): 269-274.
15. Lönnnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77(6): 1537-1543.
16. Yamaguchi M, et al. Novel functions of bovine milk-derived alpha-lactalbumin: anti-nociceptive and anti-inflammatory activity caused by inhibiting cyclooxygenase-2 and phospholipase A2. *Biol. Pharm. Bull.* 2009; 32(3): 366-371.
17. Layman DK, et al. Applications for alpha-lactalbumin in human nutrition. *Nutr. Rev.* 2018; 76(6): 444-460.
18. Heine W, Radke M, Wutzke KD. The significance of tryptophan in human nutrition. *Amino, Acids.* 1995; 9(3): 91-205.
19. Tamura H, Nakamura Y, Korkmaz A, et al. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertil. Steril.* 2009; 92(1): 328-343.
20. Monastra G, et al. Alpha-lactalbumin Effect on Myo-inositol Intestinal Absorption: In vivo and In vitro. *Curr. Drug. Deliv.* 2018; 15(9): 1305-1311.