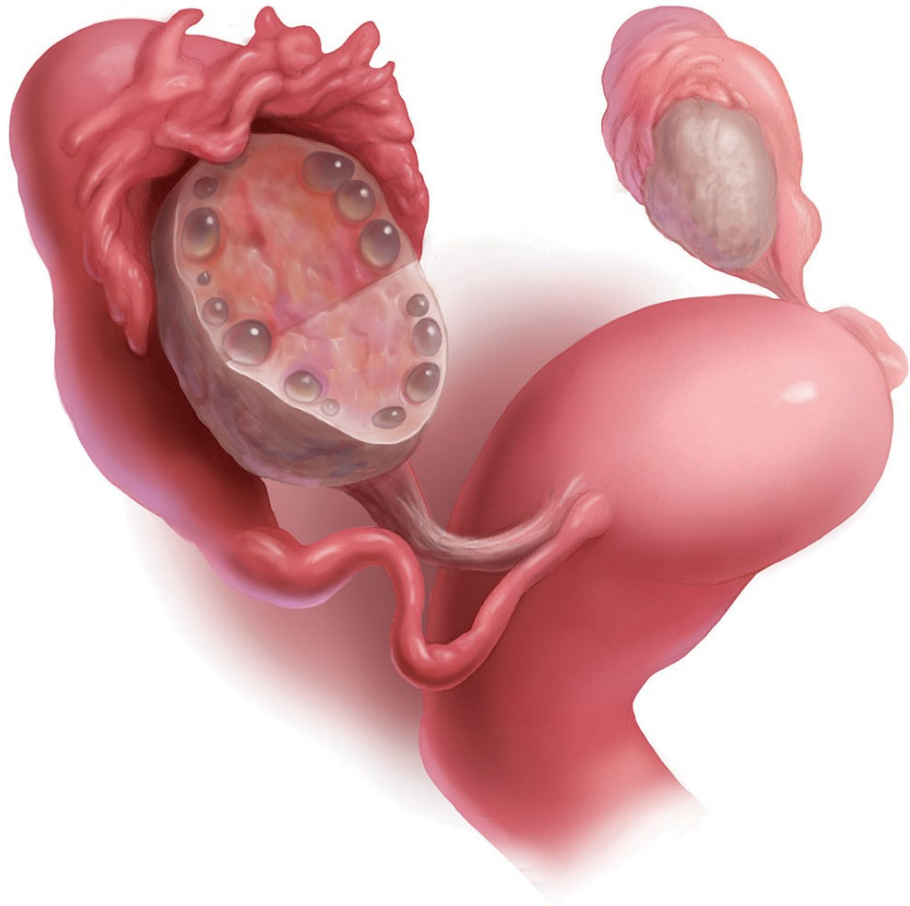


**Инозитолы – возможности  
применения в гинекологии (по  
материалам исследования в  
условиях реальной клинической  
практики)**

Обоскалова Татьяна Анатольевна, д.м.н.,  
профессор кафедры акушерства и  
гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава  
России

Воронцова Анна Валерьевна, к.м.н.,  
доцент кафедры акушерства и гинекологии  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПЯ)



Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией, поражающей женщин репродуктивного возраста, с преобладанием от 8% до 13% в зависимости от изучаемой популяции

# СПЯ: ОБЩИЙ РЕПРОДУКТИВНЫЙ СИНДРОМ С ДОЛГОСРОЧНЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ

- признаки СПЯ часто не распознаются, что приводит к задержке в диагностике
- примерно 1/2 женщин с СПЯ консультировалась с 3 или > врачами до постановки диагноза
- > 1/3 женщин имели задержку постановки диагноза, превышающую 2 года.

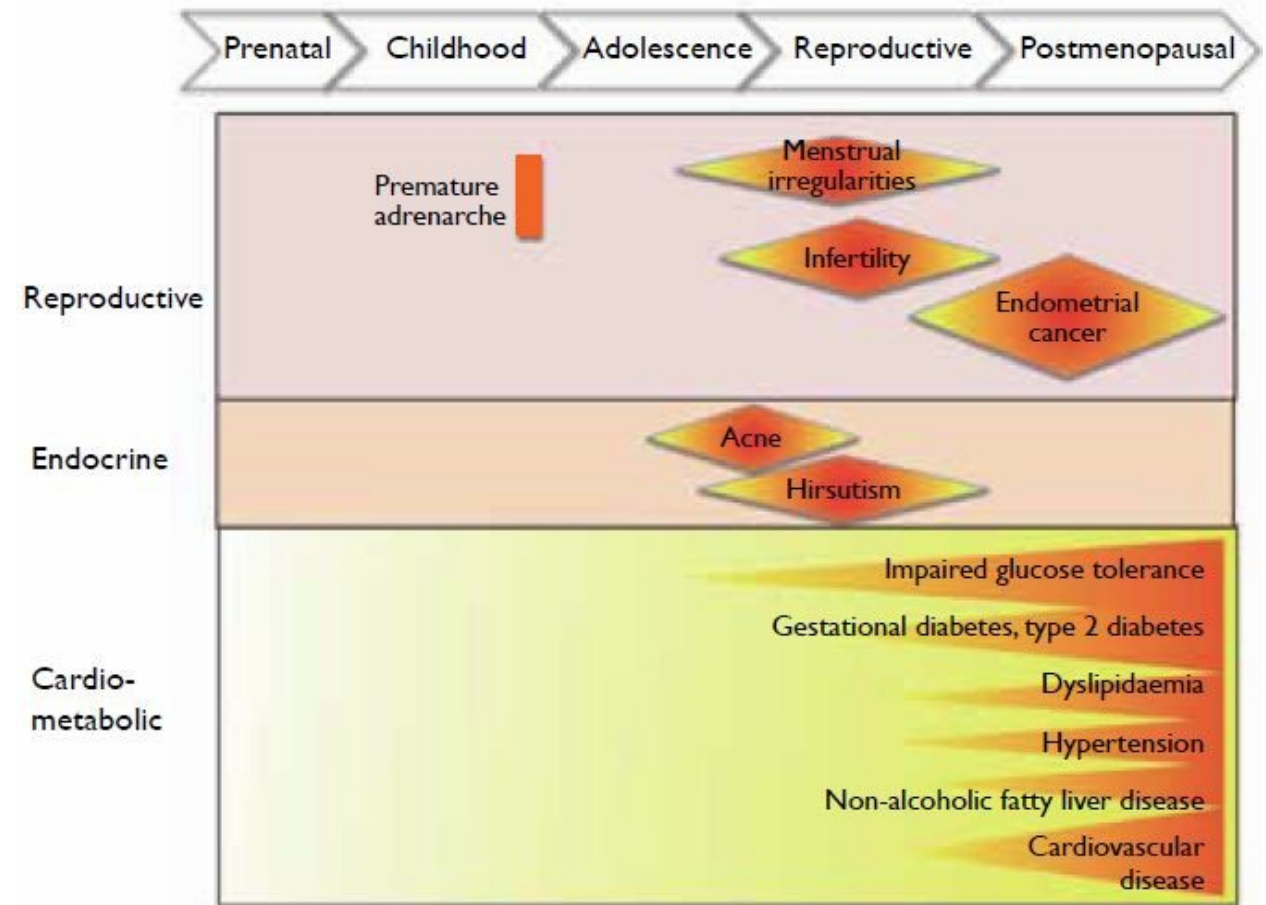


FIG 1. Impacts of polycystic ovary syndrome on reproductive, endocrine, and cardiometabolic outcome across the life course

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПОВ СПЯ

**A – классический:** гиперандрогения (ГА) + ановуляция (ОА) + поликистозные яичники (ПКЯ) по УЗИ (полная форма СПКЯ); **B – УЗ нетипичный:** ГА + ОА; **C - овуляторный:** ГА+ ПКЯ по УЗИ; **D - безгирсутный:** ОА + ПКЯ по УЗИ

	тип I (A)	тип II (B)	тип III (C)	тип IV (D)
МЦ	нерегулярные	нерегулярные	N	нерегулярные
УЗИ	поликистозные яичники	N	поликистозные яичники	поликистозные яичники
Андрогены	↑	↑	↑	N или незначительно ↑
Гирсутизм	+	+	+	-
Ожирение	++/-	++/-	++/-	-
ИР	+	+	+	-
Распространенность	53-61	7-9%	16-29%	8-16%

фенотипы СПЯ  
следует  
определять в  
клинической  
практике при  
выборе тактики  
ведения; но он  
может со  
временем  
измениться

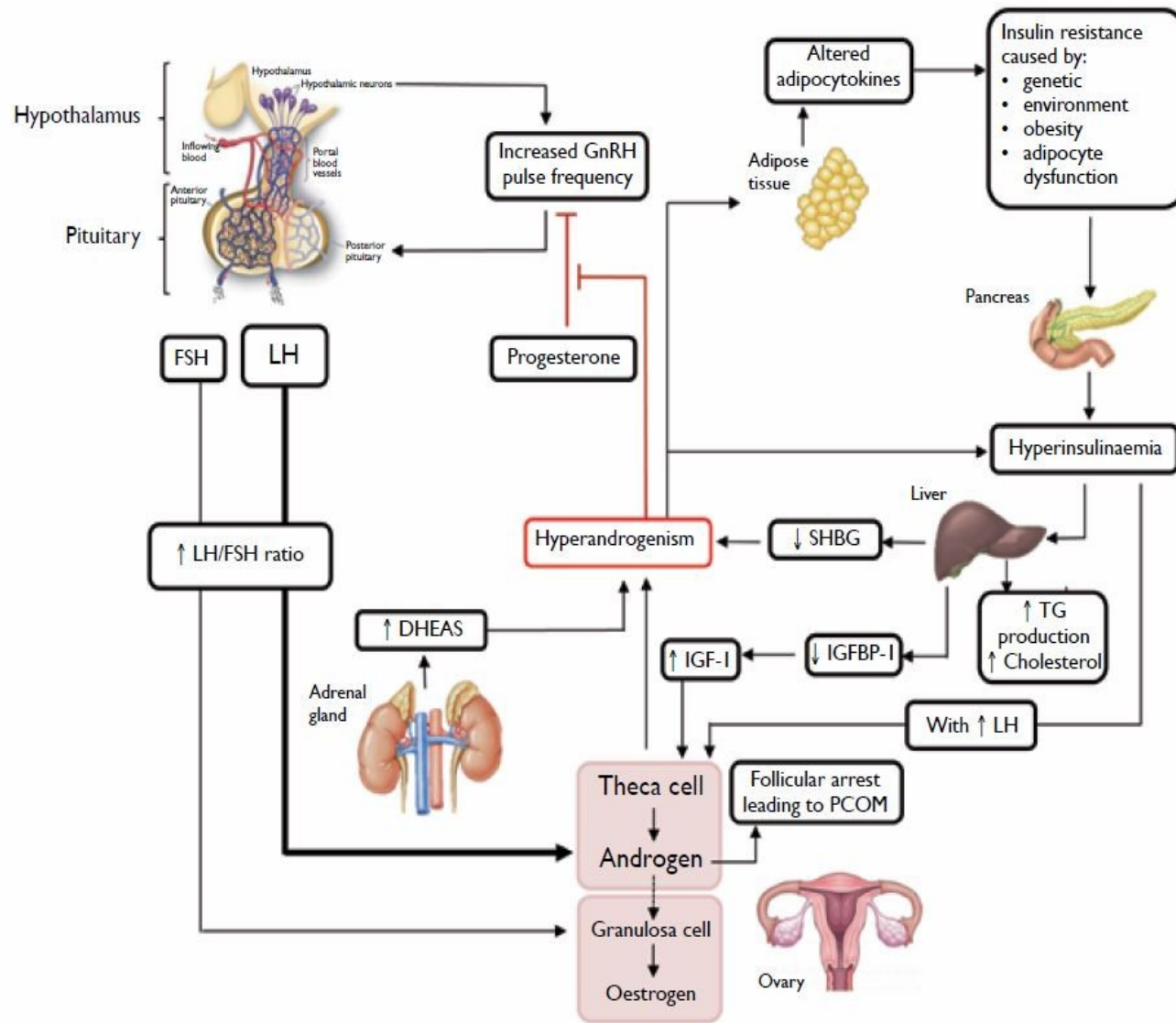
- ✓ Нормальный цикл в течение первого года после менархе
- ✓ 1-3 года после менархе – 21-45 дней
- ✓ 3 года после менархе – 35-90 дней
- ✓ Первичная аменорея в возрасте 15 лет или >3 лет после телархе

Диагноз СПЯ –  
через 8 лет после  
менархе

# Другие причины гиперандрогении

Основные «маркеры»	Основные «маркеры»	Примечания
Идиопатический гирсутизм	«мужской анамнез»	родственники-мужчины с ранним началом облысения (андрогенной алопеции) и/или с семейным типом избыточного оволосения по мужской линии
Неклассический вариант ВДКН	17-оксипрогестерон	дискриминационный порог выше 2—3 мкг/л (6,9—10,4 нмоль/л)
Гиперпролактинемический гипогонадизм	ПРЛ	
Первичный гипотиреоз	ТТГ	
Вирилизующие опухоли	Клиника <sup>в</sup> + «объем» Н/Я <sup>г</sup>	в — вирилизация наружных половых органов и гортани (клиторомегалия, ларингомегалия, барифония); г — при визуализации надпочечников и яичников
Тотальный гиперкортицизм	Клиника <sup>д</sup> + кортизол	д — «кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу + стероидные стрии, плетора, геморрагии, остеопороз

# Немного патогенеза



- ✓ Нарушение выброса гонадотропинов
- ✓ Гиперандрогения
- ✓ Овуляторная дисфункция
- ✓ Инсулинорезистентность
- ✓ Жировая дисфункция
- ✓ Особая «внутриматочная» среда
- ✓ Генетика

TABLE 2. Genetic loci associated with polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies<sup>56</sup>

Chromosome	Nearest gene	GWAS top SNP	Odds ratio	P value	Discovery population	Replicated population(s)
2p16.3	LHCGR	rs13405728	1.41	7.55 x 10 <sup>-21</sup>	Chinese	Europeans, Indians
2p16.3	FSHR	rs2268361	1.15	9.89 x 10 <sup>-13</sup>	Chinese	Europeans, Arabs, Chinese
2p21	THADA	rs13429458	1.49	1.73 x 10 <sup>-23</sup>	Chinese	Europeans, Chinese
2q34	ERBB4	rs1351592	1.18	1.2 x 10 <sup>-12</sup>	Chinese	-
5q31.1	RAD50	rs13164856	1.13	3.5 x 10 <sup>-9</sup>	Chinese	-
8p32.1	GATA4	rs804279	1.35	8.0 x 10 <sup>-10</sup>	Chinese	-
9q33.3	DENND1A	rs2479106	1.34	8.12 x 10 <sup>-19</sup>	Chinese	Europeans
9q22.32	C9orf3	rs4385527	1.19	5.87 x 10 <sup>-9</sup>	Chinese	Chinese, Europeans
		rs3802457	1.30	5.28 x 10 <sup>-14</sup>	Chinese	-
11p14.1	FSHB	rs11031006	1.16	1.9 x 10 <sup>-8</sup>	European	Europeans, Chinese
11q22.1	YAP1	rs1894116	1.27	1.08 x 10 <sup>-22</sup>	Chinese	Europeans, Chinese
		rs11225154	1.22	7.6 x 10 <sup>-11</sup>	European	Chinese
12q14.3	HMG2	rs2272046	1.43	1.95 x 10 <sup>-21</sup>	Chinese	Europeans
12q13.2	RAB5B/SUOX	rs705702	1.27	8.64 x 10 <sup>-26</sup>	Chinese	Europeans
12q21.2	KRR1	rs1275468	1.13	1.9 x 10 <sup>-9</sup>	Europeans	-
16q12.1	TOX3	rs4784165	1.15	3.64 x 10 <sup>-11</sup>	Chinese	Europeans
19p13.3	INSR	rs2059807	1.14	1.09 x 10 <sup>-8</sup>	Chinese	Europeans
20q13.2	SUMO1P1	rs6022786	1.13	1.83 x 10 <sup>-9</sup>	Chinese	-

Abbreviations: GWAS = genome-wide association study; SNP = single-nucleotide polymorphism

Tiffany TL Yau et al. Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences *Hong Kong Med J* 2017 Dec;23(6):622-34 | Epub 24 Nov 2017

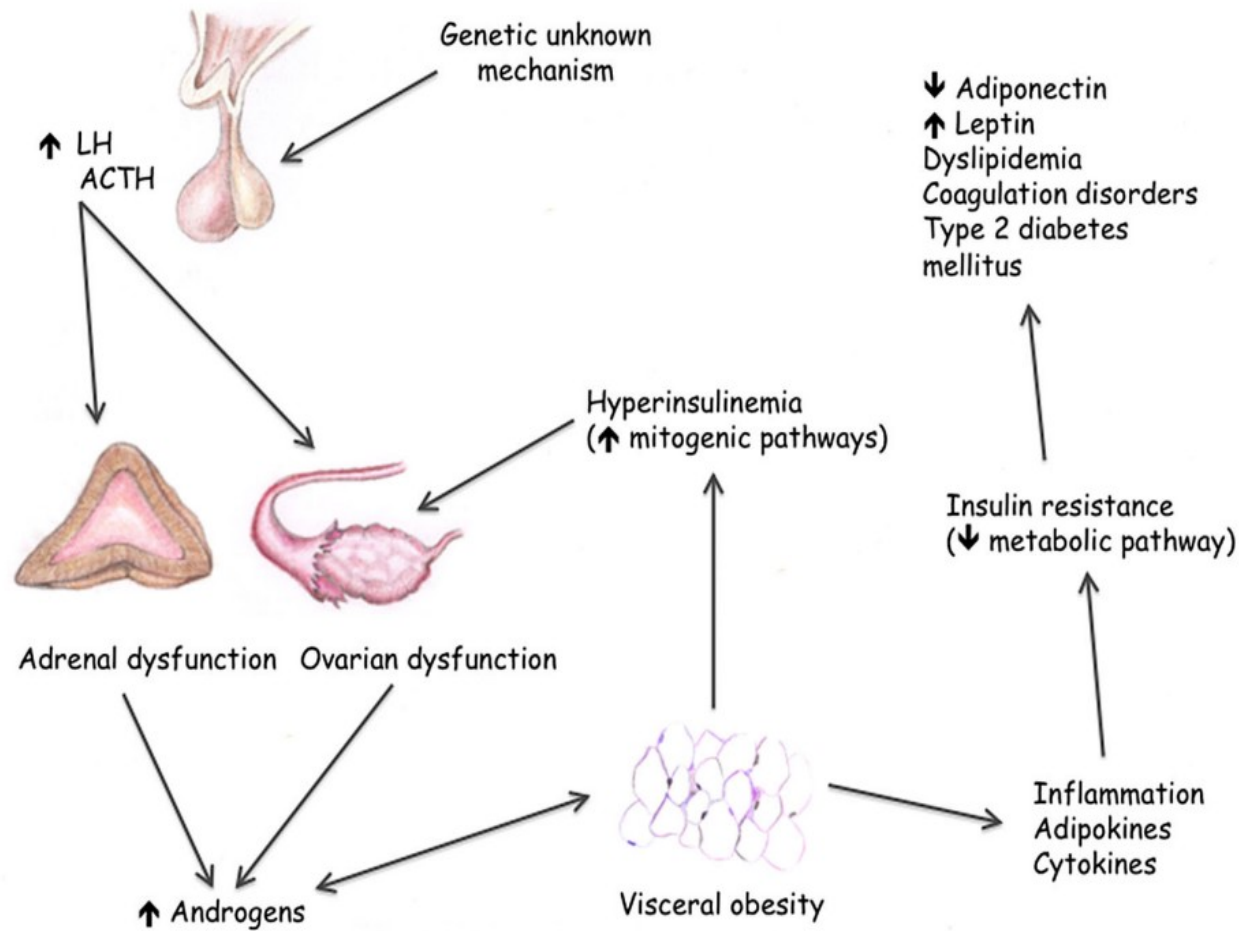
FIG 2. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome  
Abbreviations: DHEAS = dehydroepiandrosterone sulfate; FSH = follicle-stimulating hormone; GnRH = gonadotropin-releasing hormone; IGF-I = insulin-like growth factor I; IGFBP-I = insulin-like growth factor-binding protein-I; LH = luteinising hormone; PCOM = polycystic ovarian morphology; SHBG = sex hormone-binding globulin; TG = triglycerides

# Основные теории патогенеза СПЯ

Теория	Первичный дефект	Природа нарушений	Механизм
Центральная	Повышенная частота и амплитуда секреции ЛГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Первичное нарушение частоты пульс-секреции ГнРГ</li> <li>● Сенсibilизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов</li> <li>● Подавление дофаминэргической регуляции высвобождения ЛГ</li> </ul>	Повышение секреции ЛГ, приводящее к гиперандрогении
Периферическая (овариальная или надпочечниковая)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Первичный яичниковый или надпочечниковый дефект, приводящий к гиперпродукции андрогенов и ановуляции</li> <li>2. Дефицит ингибина В</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гипертрофия клеток теки яичников</li> <li>● Стероидные и митогенные аномалии клеток гранулезы</li> </ul> <p>Локальная стимуляция фолликулогенеза ингибином В, синтезирующимся в клетках гранулезы</p>	Нарушение регуляторной функции фермента P450c17α в яичниках и надпочечниках, аутокринных и паракринных местных дефектов наряду с нарушениями воздействия ФСГ на яичники Ановуляция вследствие дефицита ингибина В
Инсулиновая/ИФР	Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия Повышение уровня свободного ИФР-1 и ИФР-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пострецепторный дефект действия инсулина</li> <li>● Системная и локальная гиперпродукция свободных ИФР</li> </ul>	Повышение содержания свободных фракций андрогенов в результате снижения синтеза ГСПГ при ГИ Стимуляция тека-клеток, что приводит к избыточному синтезу андрогенов в яичниках

Примечание . ЛГ — лютеинизирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; ГСПС — гормон, связывающий половые стероиды (SHBG); ГИ — гиперинсулинемия; ГА — гиперандрогения.

# СПЯ, ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



- ↑ веса связано с ухудшением толерантности к глюкозе и ↑ риска развития НТГ на 1% в год
- ИР - у 50–80% женщин с СПЯ
- ИР - в более раннем возрасте
- > 2%/год женщин с СПЯ - риск развития СД 2 типа
- Дебют СД 2 типа раньше у женщин с СПЯ
- При СПЯ - > тяжелый фенотип СД 2 типа с более высокой распространенностью микро- и макрососудистых осложнений
- У женщин с СПЯ вне зависимости от массы тела - часто представляют атерогенный липидный профиль
- Высокий уровень андрогенов при СПЯ, усугубляя висцеральное ожирение и сохраняя ИР, является основным эндокринным модулятором развития МС
- ИР - центральный патофизиологический элемент НАЖБП



# ПРЕПАРАТЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ, И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

Препарат	Метформин	Глитазоны	D-chiro-inositol	Акарбоза
Основной механизм действия	Замедление резорбции углеводов в кишечнике; снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Снижение периферической ИР; подавление глюконеогенеза в печени	Замедление резорбции углеводов в кишечнике
Эффект	Снижение уровня ИРИ; нормализация липидных фракций; снижение агрегации тромбоцитов; улучшение фибринолиза			Снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи
Коммерческое название	Сиофор, метфогама, глюкофаж, глиформин, багомет, дианормет	Резулин, пиоглар, авандия, актос	D-пинитол Дикироген (+МИ, Mn)	Глюкобай

# СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

37 обществ и организаций  
71 страна  
166 рекомендаций

## 4. Pharmacological treatment for non-fertility indications

### Pharmacological treatment principles in PCOS

CPP	Consideration of the individual's personal characteristics, preferences and values is important in recommending pharmacological treatment	-
CPP	When prescribing pharmacological therapy in PCOS, benefits, adverse effects and contraindications in PCOS and general populations need to be considered and discussed before commencement	-
CPP	COCPs, metformin and other pharmacological treatments are generally off label <sup>#</sup> in PCOS. However off label use is predominantly evidence-based and is allowed in many countries. Where is it allowed, health professionals need to inform women and discuss the evidence, possible concerns and side effects of treatment	-
CPP	Holistic approaches are required and pharmacological therapy in PCOS needs to be considered alongside education, lifestyle and other options including cosmetic therapy and counselling	-

Inositol

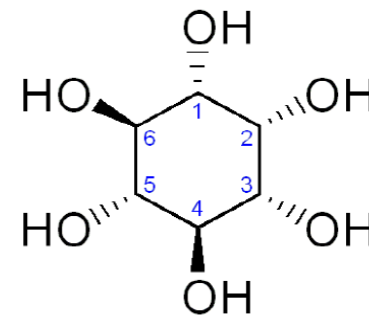
EBR  
Inositol (in an  
on efficacy

CPP  
Women taking

Инозитол (в любой форме) в настоящее время следует рассматривать как экспериментальную терапию при СПКЯ, и все новые данные об эффективности указывают на необходимость дальнейших исследований

Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., ... Moran, L. (2018). *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clinical Endocrinology, 89(3), 251–268. doi:10.1111/cen.13795*

# Что такое инозитол?



- Инозитол (inositol) [греч. is (inos) — мускул, волокно и лат. ol(eum) — масло] — циклическая кислота (гексогидроксициклогексан), которая входит в состав фосфолипидов; является фактором роста для некоторых животных и микроорганизмов (иногда его относят к витаминам группы В, однако он может быть синтезирован в организме большинства животных).
- Инозитол является ключевой частью комплекса витаминов группы В, естественно присутствующий в человеческом теле. Стимулирует и активирует митохондрии, облегчая их работу и активизируя процессы детоксикации клеток.

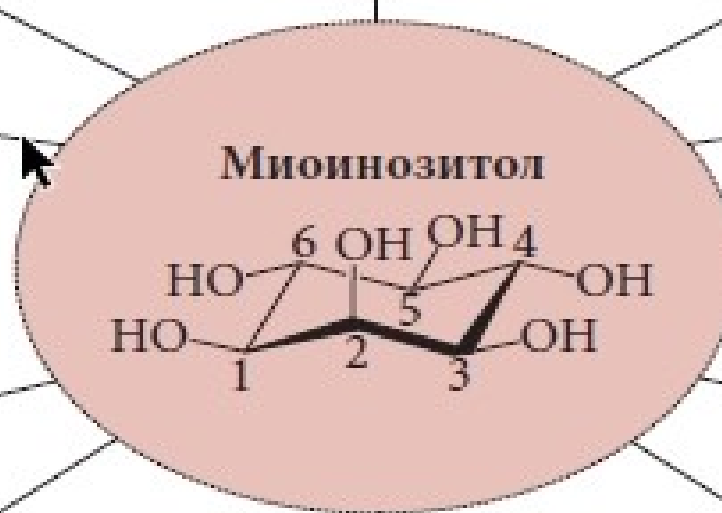
# ЭФФЕКТЫ МИОИНОЗИТОЛА

Синергизм  
с фолатами и другими  
микронутриентами

Потенцирование овуляции,  
лечение бесплодия,  
поликистоза яичников

Развитие эмбриона,  
профилактика  
макросомии

Иммунитет



В составе комплексной  
терапии булимии,  
депрессии и др.

Метаболизм сахаров  
(каскад инсулина)

Соединительная  
ткань (кости, кожа,  
ранозаживление)

Гепатопротекция  
и нефропротекция

Сердечно-сосудистая  
система

Нейропротекция

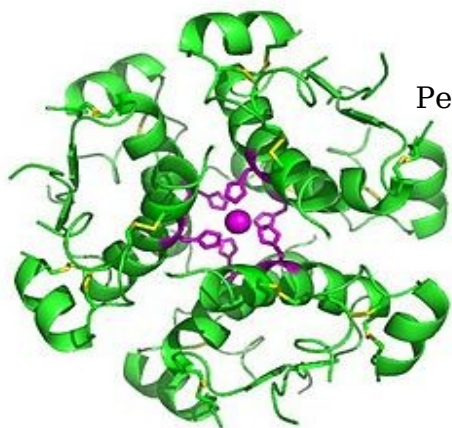
# РОЛЬ БЕЛКОВ-ПРОИЗВОДНЫХ МИОИНОЗИТОЛА

Таблица 1. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола\*

Биологическая и физиологическая роль	Число белков*
Сердечно-сосудистая система	25
Иммунитет	21
Соединительная ткань (кости, кожа, ранозаживление)	18
Центральная нервная система (нейротрофические и нейропротекторные роли)	16
Развитие эмбриона	13
Сигнальные каскады метаболизма сахаров (инсулин)	10
Репродуктивная система	9
Синергизм с фолатами и другими витаминами/минералами	9
Функционирование почек и печени	8

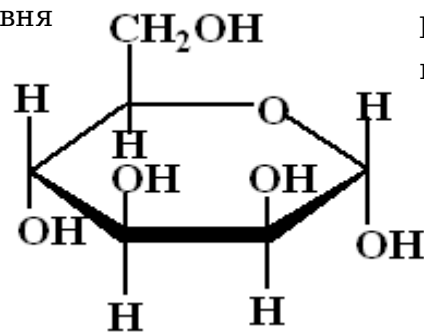
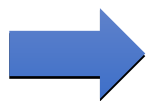
\* Числа относительны, так как некоторые белки входят одновременно в несколько из перечисленных категорий.

# Воздействие на овуляцию

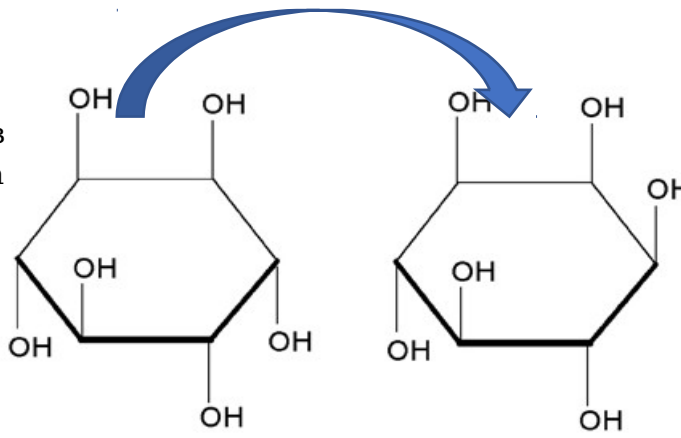
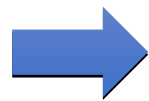


Инсулин

Регуляция уровня глюкозы

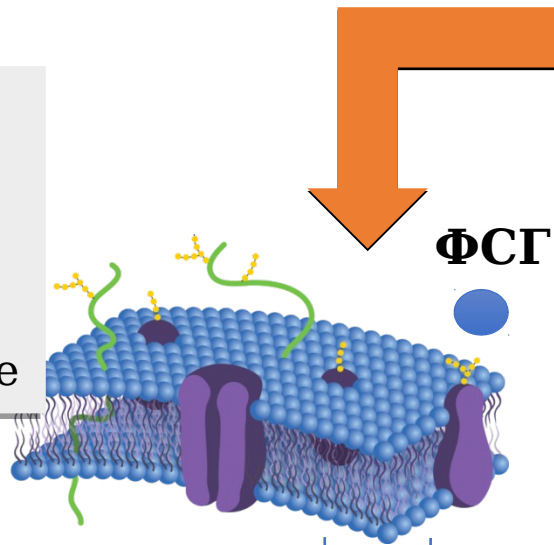


Биосинтез инозитола



75%  
инозитола  
синтезируется  
в  
организме  
в  
норме  
из  
ГЛЮКОЗЫ

Фосфатидил  
инозитол  
встраивается в  
клеточную  
мембрану и  
участвует в  
сигнальном каскаде  
ИНСУЛИНА и ФСГ

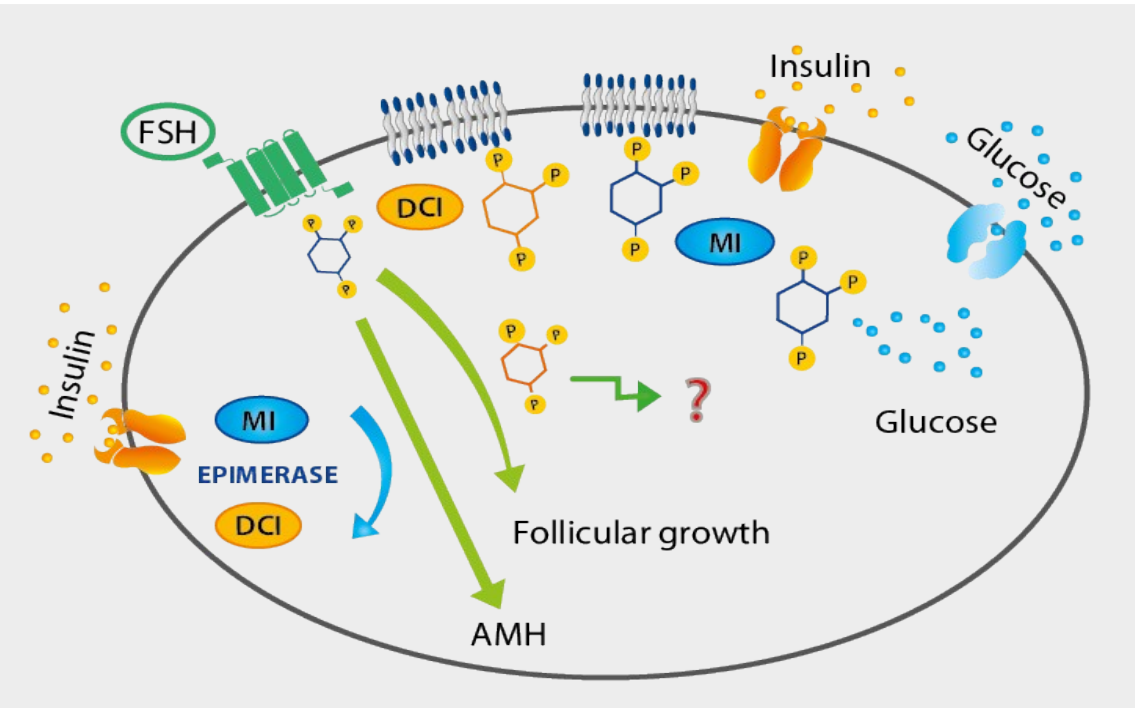


Синтез  
эстрадиола под  
воздействием  
ФСГ

Соотношение  
мио-инозитол/  
D-хиро-  
инозитол в  
норме в  
фолликулярной  
жидкости !



# Механизм действия мио-инозитола



- Являясь «молекулой-сигналом», МИ осуществляет передачу сигнала от IR внутрь клеток, что приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы и нормализации метаболических процессов при СПЯ
- Влияя на осуществление эффектов гонадолиберина, ЛГ и ФСГ, МИ поддерживает функцию яичников, стимуляцию овуляции, созревание ооцитов и инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты.
- МИ (влияя на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозил гомоцистеиназа 2, Ca/интегрин-связывающий белок 1, метил-SpG-связывающий белок 2)) – природный синергист фолатов, может использоваться в преодолении фолат-резистентных ДНТ

Arturo Bevilacqua, Gianfranco Carlomagno, Sandro Gerli, Mario Montanino Oliva, Paul Devroey, Antonio Lanzone, Christophe Soulange, Fabio Facchinetti, Gian Carlo Di Renzo, Mariano Bizzarri, Moshe Hod, Pietro Cavalli, Rosario D'Anna, Salvatore Benvenega, Tony T. Chiu & Zdravko A. Kamenov (2015) Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology, *Gynecological Endocrinology*, 31:6, 441-446, DOI: 10.3109/09513590.2015.1006616

# Результаты исследований мио-инозитола и D-хиро-инозитола у пациенток с СПЯ

Study (first author, year)	MI and/or DCI dosage and duration	Main outcomes
Nestler, 1999 [38]	1200 mg of DCI/die versus placebo for six to eight weeks	In the group treated with DCI: (i) Area under the plasma insulin curve after the oral administration of glucose decreased (ii) Serum free testosterone concentration decreased (iii) Diastolic and systolic blood pressure decreased (iv) Plasma triglyceride concentrations decreased (v) Ovulatory rate increased
Laganà, 2015 [64]	1 gr of DCI/die plus 400 mcg of folic acid/die for 6 months	(i) Significant reduction of systolic blood pressure, Ferriman-Gallwey score, LH, LH/FSH ratio, total testosterone, free testosterone, Δ-4-androstenedione, prolactin, and HOMA index (ii) Significant increase of SHBG, glycaemia/IRI ratio, and menstrual cycle regularization
Pizzo, 2014 [65]	4 gr of myo-inositol/die plus 400 mcg of folic acid/die versus 1 gr of D-chiro-inositol/die plus 400 mcg of folic acid/die for six months	(i) MI compared to DCI decreased mostly systolic arterial pressure, LH/FSH ratio, total testosterone, D-4-androstenedione, prolactin, HOMA index, and, at the same time, SHBG considerably rises (ii) DCI compared to MI decreased more LH and free testosterone; at the same time, glycaemia/IRI ratio increased (iii) Both MI and DCI caused menstrual cycle regularization
Genazzani, 2008 [66]	MI 2 gr plus folic acid 200 mcg every day versus folic acid 200 mcg every day for 12 weeks	In the group treated with MI: (i) Plasma LH, prolactin, testosterone, insulin levels and LH/FSH resulted significantly reduced (ii) Insulin sensitivity expressed as glucose-to-insulin ratio and HOMA index resulted as significantly improved (iii) Menstrual cyclicity was restored in all amenorrheic and oligomenorrheic subjects
Gerli, 2003 [68]	100 mg, twice a day (=200 mg every day) of inositol (not specified if MI of DCI) versus placebo	(i) The ovulation frequency was significantly higher in the treated group compared with the placebo; the time in which the first ovulation occurred was significantly shorter (ii) The circulating concentration of E2 increased only in the inositol group during the first week of treatment (iii) Significant weight loss and leptin reduction were recorded in the inositol group (iv) Significant increase in circulating high density lipoprotein was observed only in the inositol treated group

Laganà, 2015 [64]	1 gr of DCI/die plus 400 mcg of folic acid/die for 6 months	(i) Significant reduction of systolic blood pressure, Ferriman-Gallwey score, LH, LH/FSH ratio, total testosterone, free testosterone, Δ-4-androstenedione, prolactin, and HOMA index (ii) Significant increase of SHBG, glycaemia/IRI ratio, and menstrual cycle regularization
Pizzo, 2014 [65]	4 gr of myo-inositol/die plus 400 mcg of folic acid/die versus 1 gr of D-chiro-inositol/die plus 400 mcg of folic acid/die for six months	(i) MI compared to DCI decreased mostly systolic arterial pressure, LH/FSH ratio, total testosterone, D-4-androstenedione, prolactin, HOMA index, and, at the same time, SHBG considerably rises (ii) DCI compared to MI decreased more LH and free testosterone; at the same time, glycaemia/IRI ratio increased (iii) Both MI and DCI caused menstrual cycle regularization
Genazzani, 2008 [66]	MI 2 gr plus folic acid 200 mcg every day versus folic acid 200 mcg every day for 12 weeks	In the group treated with MI: (i) Plasma LH, prolactin, testosterone, insulin levels and LH/FSH resulted significantly reduced (ii) Insulin sensitivity expressed as glucose-to-insulin ratio and HOMA index resulted as significantly improved (iii) Menstrual cyclicity was restored in all amenorrheic and oligomenorrheic subjects
Gerli, 2003 [68]	100 mg, twice a day (=200 mg every day) of inositol (not specified if MI of DCI) versus placebo	(i) The ovulation frequency was significantly higher in the treated group compared with the placebo; the time in which the first ovulation occurred was significantly shorter (ii) The circulating concentration of E2 increased only in the inositol group during the first week of treatment (iii) Significant weight loss and leptin reduction were recorded in the inositol group (iv) Significant increase in circulating high density lipoprotein was observed only in the inositol treated group
Donà, 2012 [15]	MI 1200 mg/day versus placebo for 12 weeks	(i) MI treatment significantly improved metabolic and biochemical parameters (significant reductions were found in IR and serum values of androstenedione and testosterone) (ii) A significant association between band 3 tyrosine phosphorylation levels and insulin area under the curve was found at baseline but disappeared after MI treatment, while a correlation between band 3 tyrosine phosphorylation and testosterone levels was detected both before and after MI treatment
Nordio, 2012 [69]	550 mg MI + 13,8 mg DCI/day versus 2 gr MI/day for 3 months	(i) Plasma glucose and insulin concentrations showed a significant reduction in the MI + DCI group while no relevant changes were reported in the treatment with MI alone (ii) Compared to the MI group, the decrement of total testosterone and the increment of the serum SHBG were more relevant in MI + DCI group
Minozzi, 2013 [70]	550 mg MI + 13,8 mg DCI/day	(i) Improved LDL levels, HDL, triglycerides, and HOMA-IR.

MI: myo-inositol; DCI: D-chiro-inositol; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; SHBG: sex hormone binding globulin; E2: estradiol; HOMA: Homeostasis Model Assessment; IRI: glycaemia/immunoreactive insulin; IR: insulin-resistance; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein.

D-хиро-инозитол способствует ↓:

- Уровня свободного тестостерона
- АД
- Триглицеридов

D-хиро-инозитол способствует ↑:

- Овуляции
- Уровня ГСПГ

D-хиро-инозитол с ФК способствует регуляции МЦ

Оба изомера инозитола ↓:

- Уровень лептина

Мио- и D-хиро-инозитола совместно ↓:

- Свободный тестостерон
- Соотношение ЛГ/ФСГ
- АД
- D-4-андростендион
- Гликемию/индекс инсулинорезистентности



# Инозитол у субфертильных женщин с СПЯ



**Cochrane  
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome (Review)

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C

- 13 исследований с участием 1472 женщин с бесплодием, страдающих СПЯ
- получали мио-инозит в качестве предварительного лечения перед ЭКО (11 испытаний) или во время индукции овуляции (2 испытания)
- сравнивались МИ с плацебо, без лечения / стандарт, мелатонин, метформин, цитрат кломифена или ДХИ
  - Мало исследований
  - Низкое качество
  - Очень разные исходы
  - Нет четкости в разграничении составов ИНОЗИТОЛОВ

*Showell, M. G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., Hodgson, R., & Farquhar, C. (2018). Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi:10.1002/14651858.cd012378.pub2*

REVIEW ARTICLE

## A comprehensive overview of role of combined myoinositol and D-chiroinositol (40:1 ratio) therapy in the management of PCOS

Abhijeet G Malvi, Alok Chaturvedi, Sonal V Mehta, Kishore R Sonkusare, Nilanj S Dave

Author	Study design & Study size	Population Characteristic	Type of treatment	Main findings
Nordio et al 2012 <sup>45</sup>	Randomized controlled trial in 50 women with PCOS. MI+DCI group: 26 MI only group: 24	Women with PCOS (BMI > 27 kg/m <sup>2</sup> , Mean age 28 years range (18-41)	MI+DCI group: 550 mg of MI + 13,8 mg of DCI twice daily for 6 months. MI only group: 2g of MI for 6 months.	At 3 months, compared to MI group in MI +DCI group ,there was significant reduction in Fasting glucose(p<0.05), Glucose AUC(p<0.05),Fasting insulin (p< 0.03) and Insulin AUC(p <0.05).Compared to the MI group, the decrement of total testosterone and the increment of the serum sex hormone binding globulin were more relevant in MI+DCI group both at 3 month and at 6month. In both groups there was a striking improvement of the ovulation function.
Colazingari et al 2013 <sup>46</sup>	Randomized controlled trial in 100 women with PCOS. MI+DCI group=47patients. DCI only group=53Patients.	BMI<28 and FSH <10 IU/L with a diagnosis of PCOS and a normal uterine cavity.	MI+DCI group: 550 mg of MI + 13,8 mg of DCI orally twice daily for 12 weeks. DCI only group: 500 mg orally twice a day for 12 weeks.	Less IU of rFSH was administered in the MI-DCI group. In ≤ 35 years category, the difference was statistically significant (<0.05)E2 levels before hCG administration were significantly lower in > 35 yrs women. (p<0.05). No differences were found in the number of oocytes retrieved between the groups in the ≤ 35 age category. In the >35 age category, significantly higher number of oocytes were higher retrieved in the DCI group (p<0.05) MI-DCI treatment reduced the number of degenerated oocytes in both the younger and the older age groups In the ≤ 35 category: The fertilization rate was significantly higher in the MI-DCI treated group(<0.05) and significantly higher number of oocytes were transferred in the MI-DCI treated group (P <0.05),MI-DCI group had higher embryo quality compared to DCI patients( p<0.05). In the patients >35 years old, although there was no difference between the fertilization rate and the number of transferred embryos, there was a significant difference in embryo quality. (p <0.05).
Abdelhamid et .al 2015 <sup>47</sup>	Case-control study in 128 PCOS Patients MI+DCI group:62 patients Metformin group:66 Patients	Diagnosed PCOS females with clomiphene resistance Age:20-35 yrs BMI less than 30kg/m <sup>2</sup> , Failed caloric diet.	MI+DCI group: 1 g MI + 25 mg DCI + 200 mg Folic acid; 2 tablets per day for 3 months Metformin group: Metformin 500 mg tablets 3 times per day for 3 months	Compared to metformin group, in MI+DCI group significantly higher number of patients achieved spontaneous menstruation (p<0.05) and spontaneous pregnancy. (p<0.05). Number of patients with >10% weight loss were significantly higher in MI+DCI group than metformin group. (p<0.05). There was significant difference in progesterone level, which was >12 ng/ml (p<0.05).There was no statistically significant difference in terms of AMH decrease and HOMA-IR. Results of the paired t-test performed to compare each outcome in both groups showed significant results in the other outcome parameters, such as weight loss, spontaneous ovulation and spontaneous pregnancy, in favor of the MI+DCI group. p<0.05
Benelli et al 2016 <sup>48</sup>	Randomized controlled Trial in 46 obese PCOS Women MI+DCI group:21 patients Folic acid group: 25 patients	PCOS Women With BMI>30 kg	MI+DCI group: MI (550 mg)+DCI (13.8mg)+ folic acid (200 mcg) capsule twice a day for 6 months Folate group: 200 mcg of folic acid, twice a day for6 months	Only in the group treated with the MI + DCI ,there was statistically significant reduction from baseline in ✓ LH (p<0.05) , ✓ free testosterone (ng/dl) (p<0.05), ✓ fasting insulin(p <0.001) ✓ HOMA index (p<0.05). Statistically significant increase of 17-beta-Estradiol levels in MI+DCI group.
Minozzi et al 2013 <sup>49</sup>	Longitudinal observation study in 20 women with PCOS.	Obese, caucasian PCOS women.	Patients received 550mg MI+ 13.8mg DCI twice a day for 6 months.	After 6 months of combined therapy, LDL levels were significantly reduced compared with baseline levels (p <0.05). There was significant increase in HDL (p<0.05) and significant decrease in triglycerides (p<0.05). There was significant reduction of the HOMA index (p<0.05) and glucose (p<0.05) and insulin levels.(p<0.05).
Pande M et al. 2017 <sup>52</sup>	Randomized controlled Trial in 140 obese PCOS Women MI+DCI group:70 patients Myoinositol group: 70 patients	Overweight (BMI>27) women satisfying Rotterdam criteria for diagnosis of PCOS.	MI+DCI group: MI (550 mg)+DCI (13.8mg) one tablet twice a day for 6 months Myoinositol group: Myoinositol 1 gm twice a day for 6 months	✓ Combination provided significant decrease in BMI, W:H ratio, Diastolic BP, Fasting blood sugar at end of both 3rd and 6th month, [for LDL it was at the end of 3 months. ✓ This combination also increased the HDL level significantly in both the occasions

- MI, вторичный мессенджер, регулирующий действие многих гормонов (ФСГ, инсулин) - положительно влияет на различные пути регуляции РС
- D-хироинозитол подавляет негативные последствия гиперинсулинемии и оказывает благотворное влияние преимущественно на неяичниковые ткани.
- Синергетическое действие MI и ДХИ в их физиологическом соотношении в плазме (40: 1) более выгодно, чем монокомпоненты
- Добавление комбинации в пищевой рацион может плодотворно влиять на разные патофизиологические аспекты СПЯ, улучшая эндокринные, метаболические, яичниковые и репродуктивные отклонения при СПЯ
- Профиль эффективности, безопасности и переносимости, MI и ДХИ (40: 1) комбинация может быть привлекательным вариантом при ведении женщин с СПЯ

# Консенсус по применению Мио- и D-хиро Инозитола в гинекологической практике



- СПКЯ сопровождается снижением качества половых клеток и выступает ведущей причиной бесплодия у молодых женщин
- Концентрация и взаимоотношение И в фолликулярной жидкости напрямую коррелирует с качеством ооцитов и эмбрионов
- **И можно рутинно назначать женщинам, вступающим в протоколы ЭКО, ввиду низкого качества ооцитов и независимо от наличия СПЯ**

# Преконцепционная консервативная терапия СПКЯ

препарат

«за»

«против»

Метформин

- Увеличение связывания инсулина
- Стимуляция активности тирозинкиназы на рецепторах инсулина
- Увеличение транспорта глюкозы
- Увеличение содержания гликоген-синтазы
- Не вызывает гипогликемию
- Благоприятное воздействие на липидный обмен
- Потеря веса
- Увеличение фибринолитической активности
- Снижение способности к агрегации тромбоцитов
- Благоприятное воздействие на артериальную гипертензию

- Тошнота, рвота, вздутие живота
- Снижение аппетита, диарея
- Кожная сыпь, крапивница
- Увеличение ферментов печени
- Лактоацидоз (редко)
- Применение по незарегистрированным показаниям
- Недостаточно данных для оценки безопасности во время беременности

Кломифен  
цитрат

- Антиэстрогенная активность
- Уменьшает продукцию ГнРГ
- Стимулирует продукцию ФСГ и ЛГ

- Снижает качество эндометрия

Гонадо-тропины

- Воздействуют непосредственно на ткань яичников

- Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников

КОК

- Уменьшают уровни андрогенов за счет снижения продукции глобулина, связывающего половые стероиды
- Контрацептивное действие

- Отсутствие влияния на гиперинсулинемию, дислипидемию
- Увеличение кардиоваскулярных рисков

Анти-андрогены

- Снижение уровня андрогенов (Ципротерона ацетат)

- Тератогенный эффект
- Гепатотоксический эффект

**Не доказано положительное влияние на качество  
гамет**

# Миоинозитол – антенатальная добавка – для профилактики ГСД



Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes (Review)

Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J

- Хотя доказательства основаны на 4 небольших испытаниях (3 опубликованных испытания и аннотация доклада на конференции), похоже, что миоинозитол обещает снизить риск развития ГСД

*Crawford, T. J., Crowther, C. A., Alsweiler, J., & Brown, J. (2015). Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. Cochrane Database of Systematic Reviews. doi:10.1002/14651858.cd011507.pub2*

# ДИКИРОГЕН, в качестве источника мио- и д-хиро-инозитола применяется

- Для восстановления овуляторного МЦ и фертильности
- Для улучшения качества ооцитов
- Для устранения проявления андрогензависимой дерматитии (гиперандрогения, гирсутизм и угревая сыпь)
- Для нормализации массы тела и коррекции метаболических нарушений
- Для предупреждения поздних осложнений СПКЯ (бесплодие и сахарный диабет)
- При подготовке к протоколам ВРТ, во время индукции овуляции при ЭКО

## MYO- AND D-CHIRO-INOSITOL

### Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology

Arturo Bevilacqua<sup>1</sup>, Gianfranco Carlomagno<sup>2</sup>, Sandro Gerli<sup>3</sup>, Mario Montanino Oliva<sup>4</sup>, Paul Devroey<sup>5</sup>, Antonio Lanzone<sup>6</sup>, Christophe Soulange<sup>7</sup>, Fabio Facchinetti<sup>8</sup>, Gian Carlo Di Renzo<sup>3,9</sup>, Mariano Bizzarri<sup>10</sup>, Moshe Hod<sup>11</sup>, Pietro Cavalli<sup>12</sup>, Rosario D'Anna<sup>13</sup>, Salvatore Benvenega<sup>14</sup>, Tony T. Chiu<sup>15</sup>, and Zdravko A. Kamenov<sup>16</sup>

#### Experts Participants: (in alphabetic order)



Antonio Lanzone  
(Italy)



Arturo Bevilacqua  
(Italy)



Christophe Soulange  
(France)



Fabio Facchinetti  
(Italy)



Gian Carlo Di Renzo  
(Italy)



Gianfranco Carlomagno  
(Italy)



Mariano Bizzarri  
(Italy)



Mario Montanino Oliva  
(Italy)



Moshe Hod  
(Israel)



Paul Devroey  
(Belgium)



Pietro Cavalli  
(Italy)



Rosario D'anna  
(Italy)



Salvatore Benvenega  
(Italy)



Sandro Gerli  
(Italy)



Tony T Chiu  
(China)

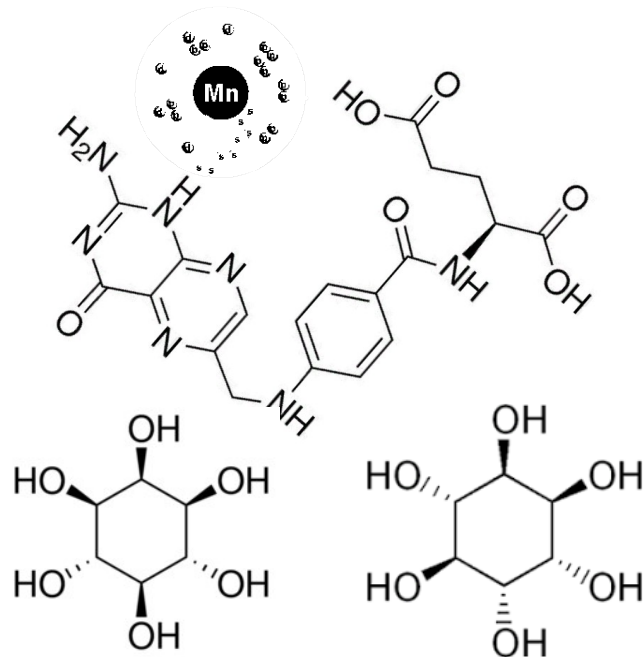


Zdravko A Kamenov  
(Bulgaria)

# ДИКИРОГЕН®

Показания: для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы, в том числе при:

- нарушениях менструального цикла
- предменструальном синдроме
- гиперандрогении, включая СПЯ
- предгравидарной подготовке



**Состав:** мио-инозитол 1000 мг, д-хиро-инозитол 200 мг, фолиевая кислота 200 мкг, марганец 5 мг

**Форма выпуска:** саше №30

**Статус регистрации:** биологически активная добавка к пище

**Изготовитель:** PIZETA PHARMA S.p.A., Италия



# Мио-инозитол

- ✓ Участвует в поддержании физиологического баланса женских половых гормонов
- ✓ Способствует нормализации уровня андрогенов и пролактина в сыворотке крови и устранению проявлений гиперандрогении (повышенное оволосение, акне, избыток массы тела)
- ✓ Участвует в регуляции менструального цикла, способствуя его нормализации
- ✓ Играет важную роль в процессе созревания яйцеклетки (в рамках подготовки к успешному оплодотворению)

# Марганец

- ✓ Участвует в различных метаболических реакциях
- ✓ Участвует в гормональной регуляции менструального цикла
- ✓ Устраняет дисфорические проявления предменструального синдрома (ПМС)

# D-хиро-инозитол

- ✓ Способствует снижению уровня тестостерона
- ✓ Способствует нормализации овуляции
- ✓ Усиливает действие мио-инозитола
- ✓ Способствует улучшению метаболических показателей углеводного и липидного обмена при повышенной массе тела

# Фолиевая кислота

- ✓ Участвует в процессе клеточного деления, ее роль особенно важна в периоды быстрого деления и роста клеток, например в период внутриутробного развития
- ✓ Рекомендуется при планировании беременности и на протяжении первого триместра беременности для гармоничного развития плода
- ✓ Улучшает внешний вид кожи и качество волос



# БАД В НАЗНАЧЕНИЯХ ВРАЧА – ПРОФИЛАКТИКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ

**Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 сентября 2015 г. N 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях»**

**оказание медицинских услуг по коррекции (устранению или снижению уровня) факторов риска развития неинфекционных заболеваний**

**РЕКОМЕНДАЦИЯ БАД ПО КОРРЕКЦИИ  
ФАКТОРОВ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ**



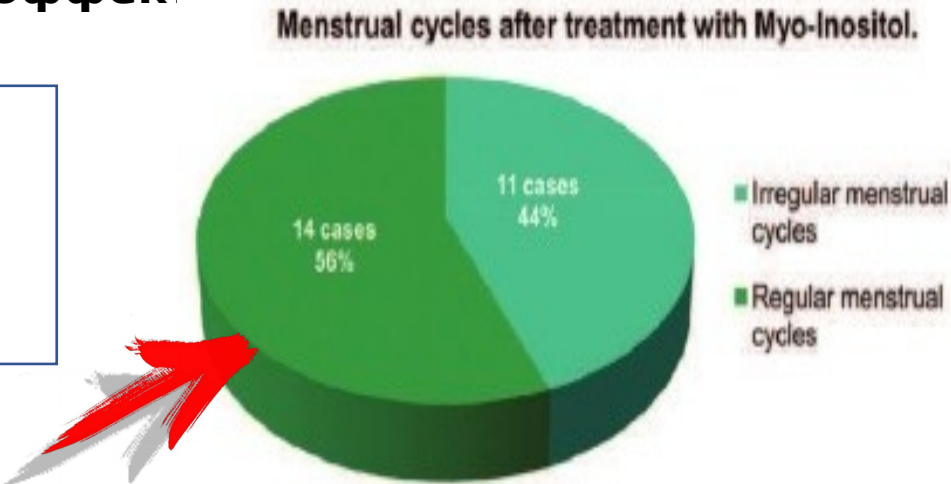
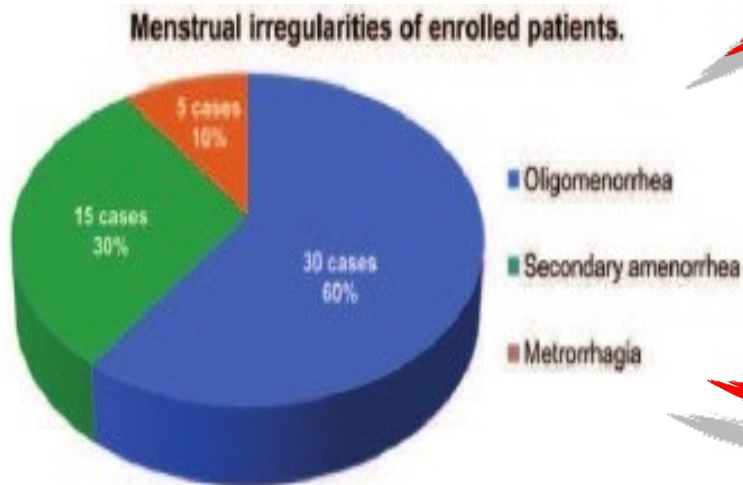
# Снижение ИР является ключевым механизмом восстановления гормонального баланса и метаболических показателей при ГА



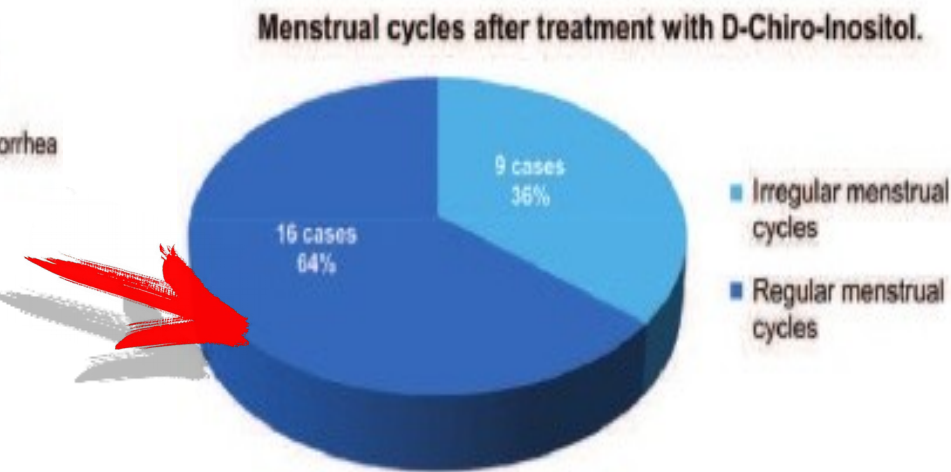
# ВЛИЯНИЕ ИНОЗИТОЛА НА МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ

Обе изоформы инозитола эффективны в улучшении функции яичников

50 пациенток с СПКЯ  
Университет Мессина, Италия  
Преобладали нарушения менструального цикла в виде олигоменореи – 60%



25 пациенток с СПКЯ  
Мио-инозитол 4 г/сут + 400 мкг фолиевая кислота – 6 мес  
Нормализация цикла у 56% пациенток



25 пациенток с СПКЯ  
D-хиро-инозитол 1г/сут + 400 мкг фолиевая кислота – 6 мес  
Нормализация цикла у 64% пациенток

Совет экспертов

# INVAR

## для женского здоровья

14 ноября 2019 года



# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 100 женщин репродуктивного возраста с гиперандрогенией (СПЯ)
- 6 месяцев наблюдения – прием Дикирогена: по 1 саше 2 раза в день в  $\frac{1}{2}$  стакане воды или 2 саше однократно утром в стакане воды

Реализовано:  
35 женщин  $27,6 \pm 4,70$   
(19-33 лет), в течение  
6 месяцев

Физическая  
активность

	ВИЗИТ 1	ВИЗИТ 2	ВИЗИТ 3	ВИЗИТ 4
Оценка ИМТ, ОТ	х	х	х	х
Биохимический анализ крови: глюкоза, АЛТ, АСТ, ЩФ	х	х		
Исследование гормонального статуса: тестостерон общий, ИСА, ГСПГ	х			х
Ведение менструального календаря	х	х	х	х
Признаки андрогензависимой дермопатии	х			х

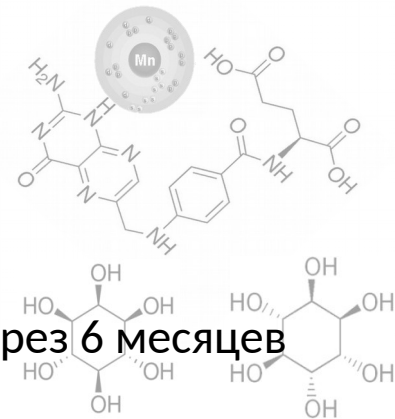
# НОРМАТИВЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

---

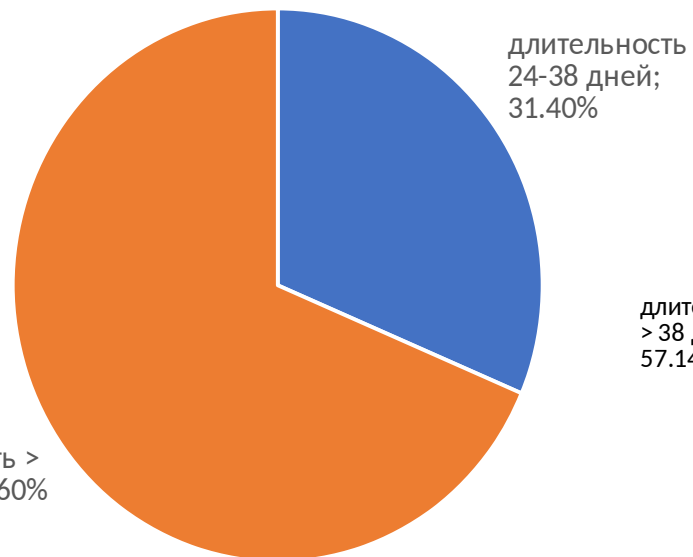
- Тестостерон, общий  
0,29 - 1,67 нмоль/л
- ГСПГ 32,4 - 128 нмоль/л
- Глюкоза
- АСТ < 32 Ед/л
- АЛТ < 33 Ед/л
- Щелочная фосфатаза 35 - 105 Ед



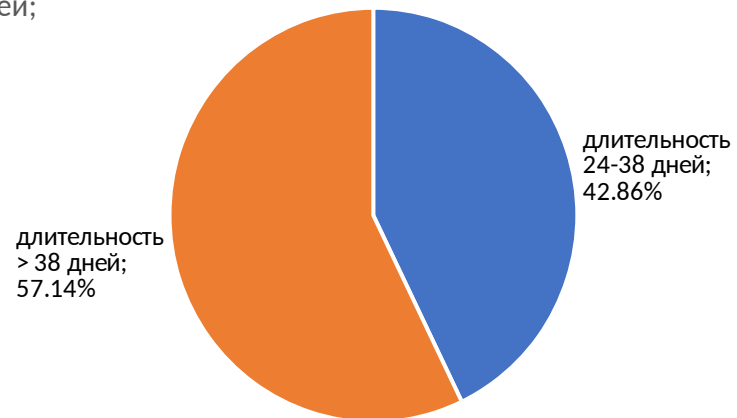
# ПАРАМЕТРЫ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ



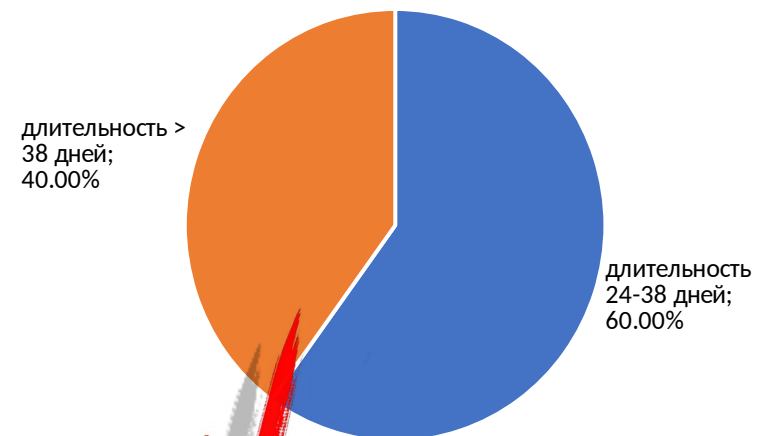
исходно



через 3 месяца



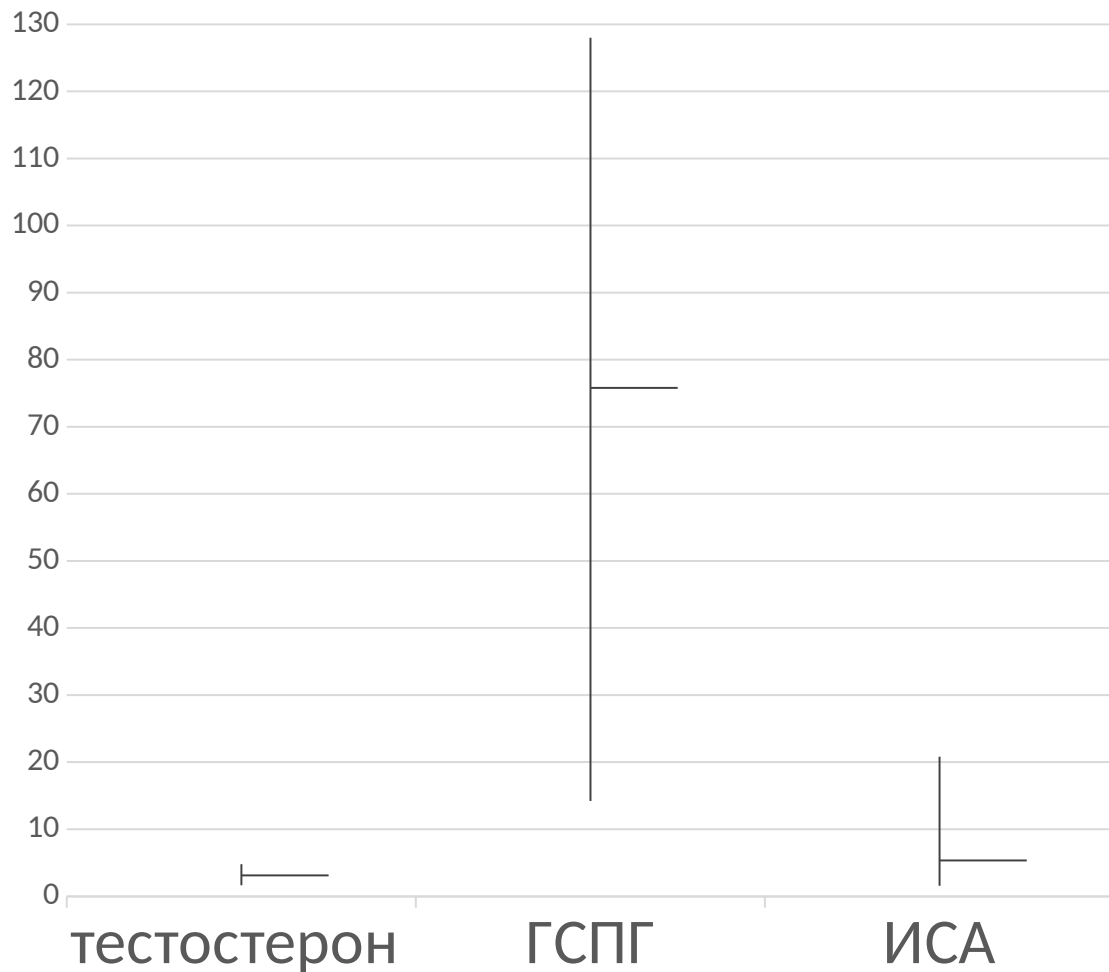
через 6 месяцев



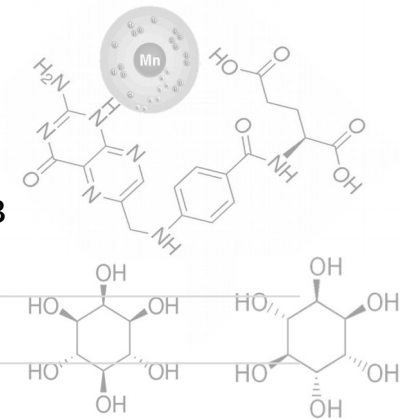
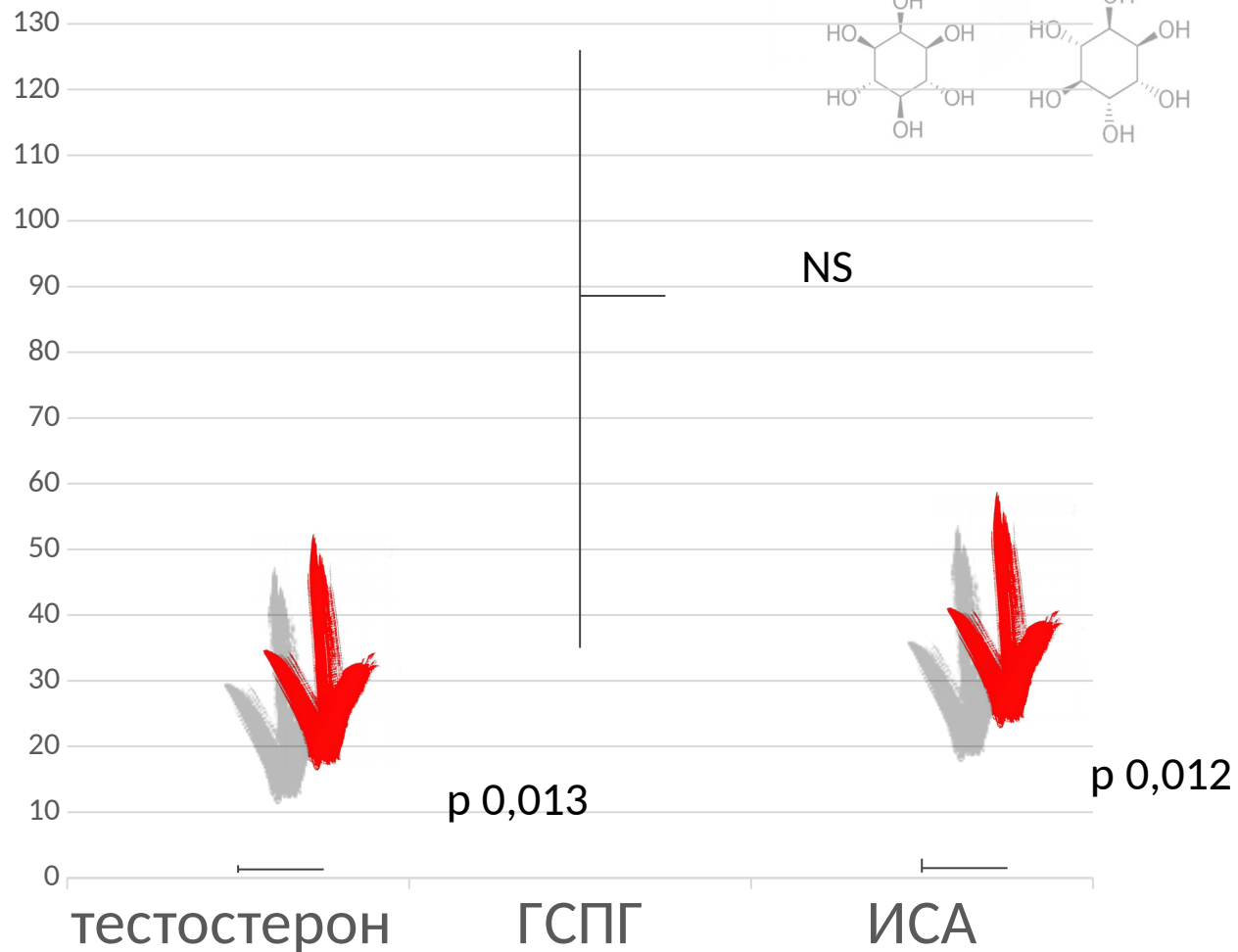
появление регулярности  
менструальных кровотечений

# АНДРОГЕННЫЙ СТАТУС

ИСХОДНО

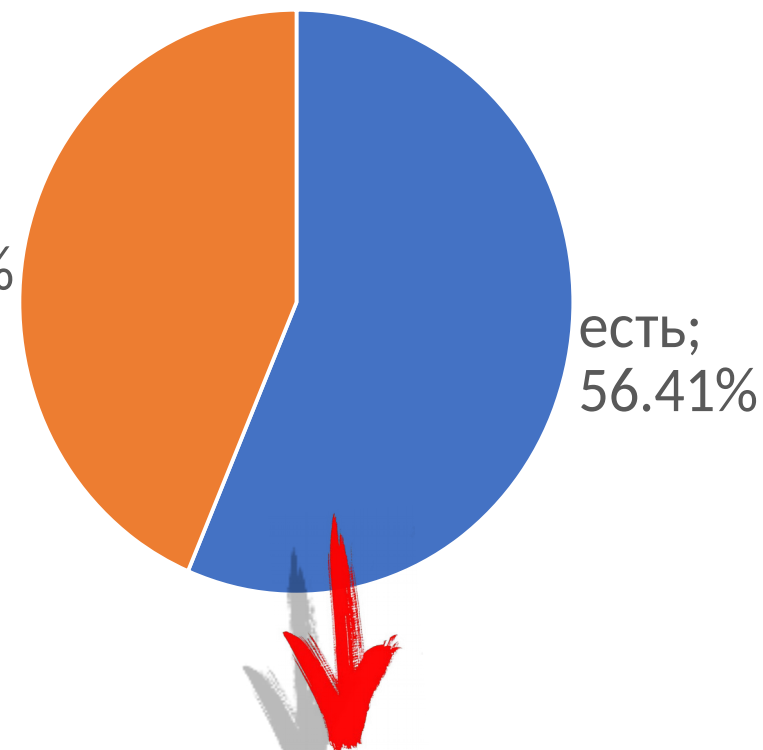
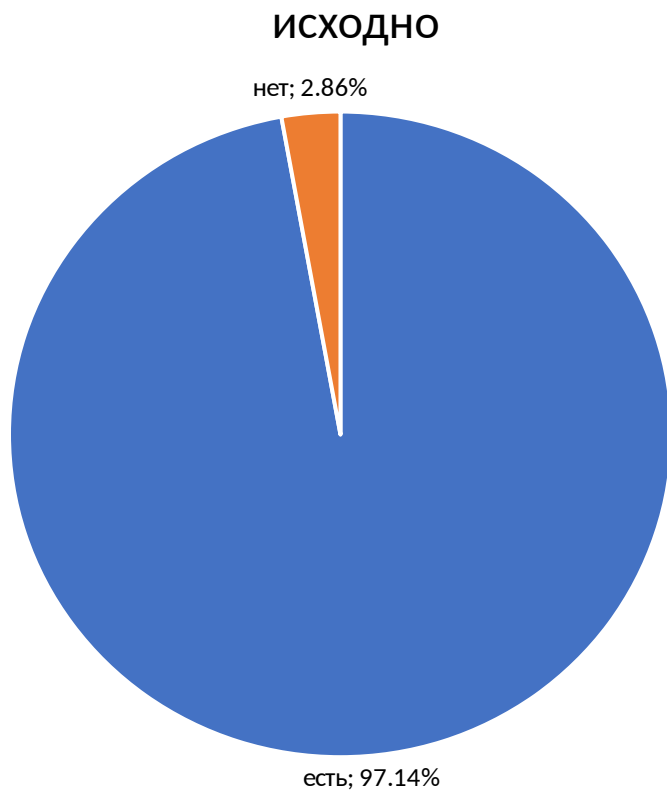


через 6 месяцев





# ВНЕШНИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГАНИИ: АКНЕ



снижение выраженности, частоты обострений

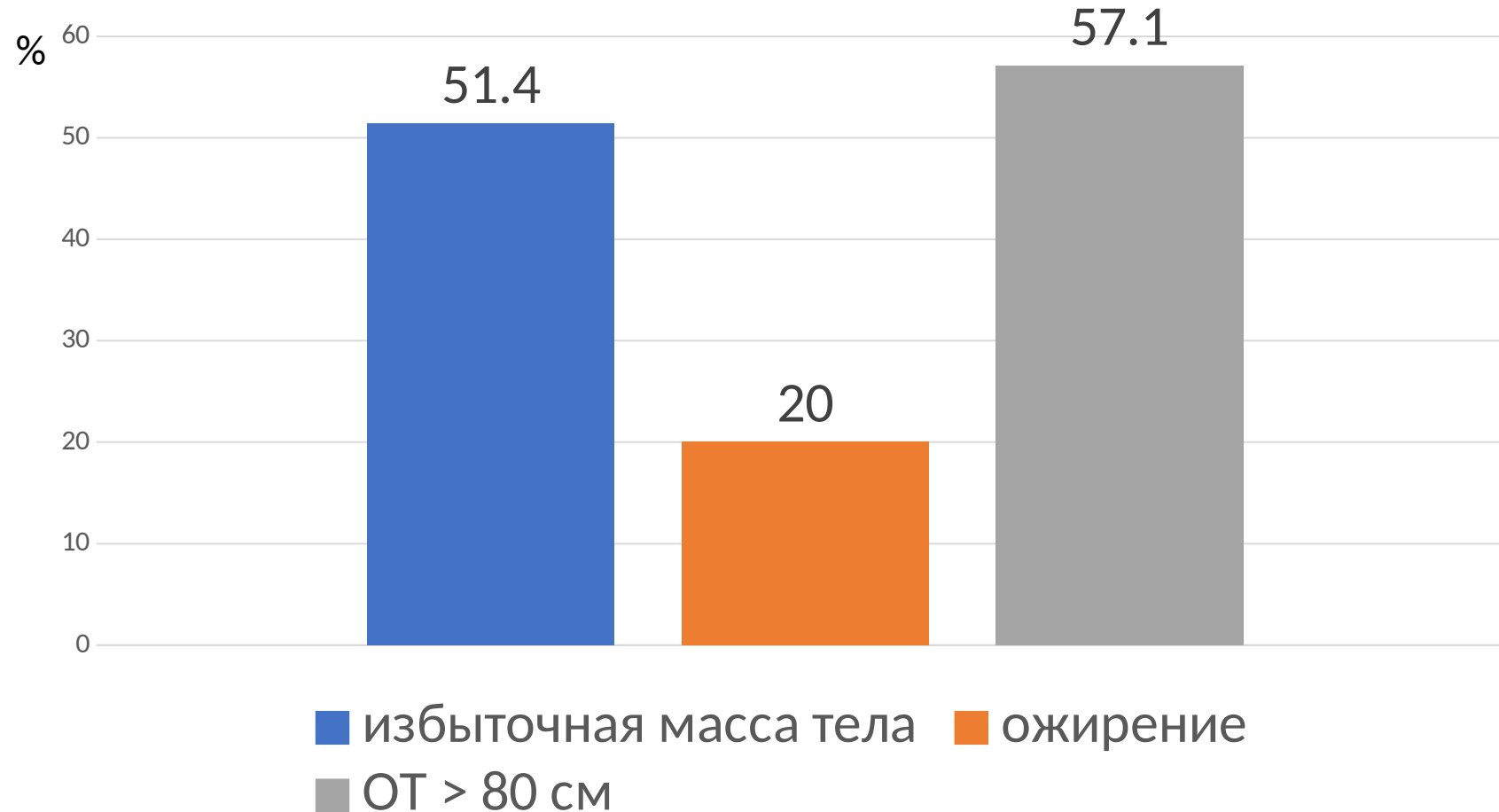
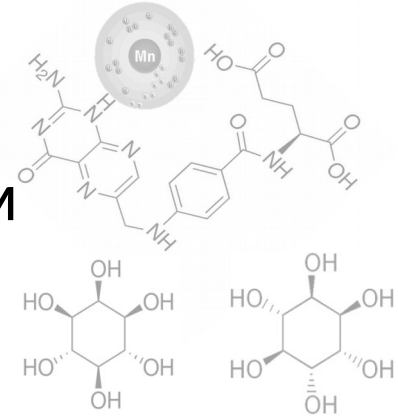
# Вес, ИМТ и ОТ: исходные

## данные

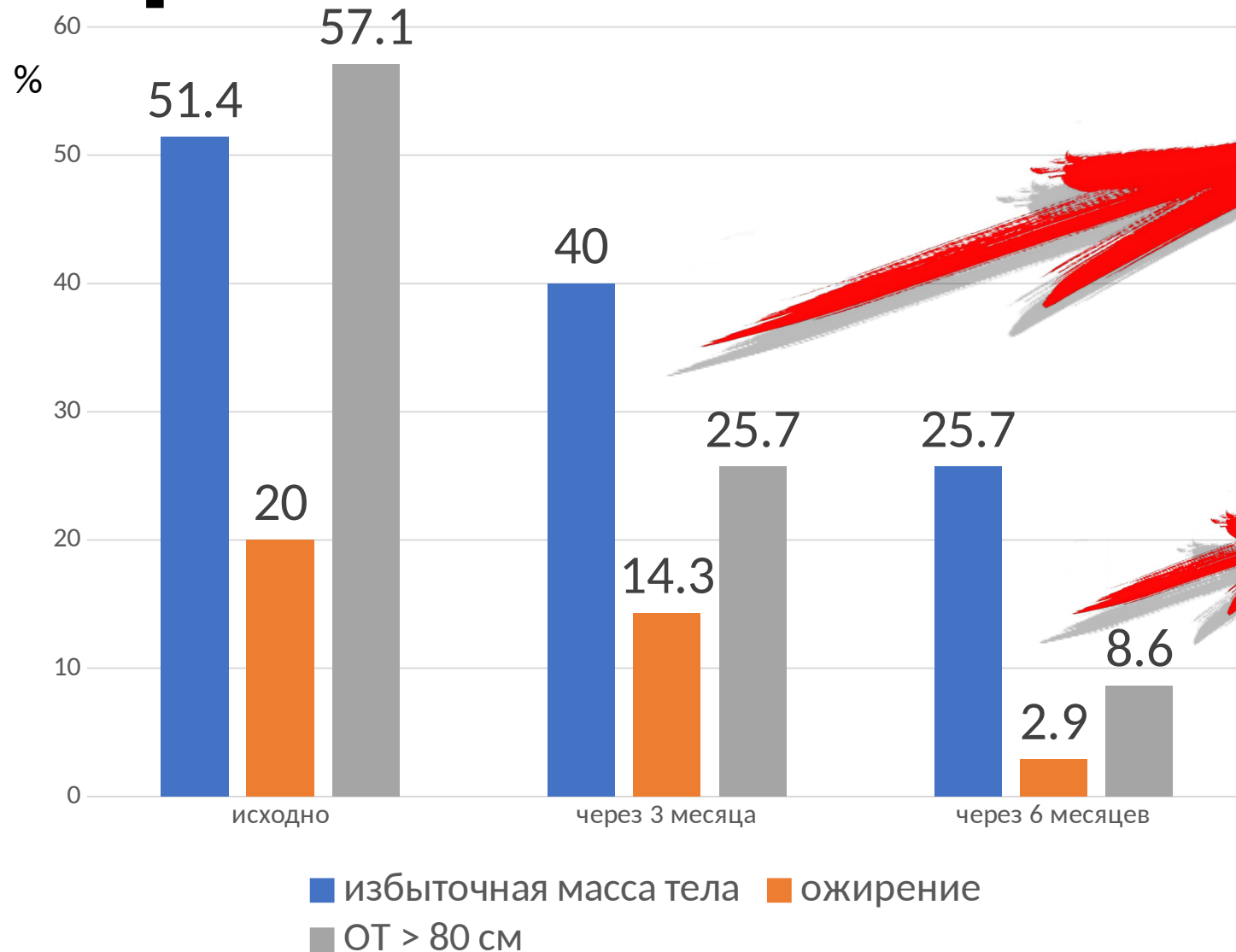
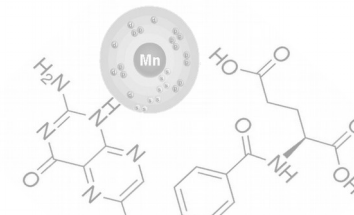
• Средняя масса тела  
72,9±9,03 кг  
(54-92 кг)

• Средний ИМТ  
26,6±3,56 кг/м<sup>2</sup>  
(20,7-35,3 кг/м<sup>2</sup>)

• Средний С<sup>г</sup>  
81,6±6,99 см  
(68-92 см)



# Вес, ИМТ и ОТ: на фоне терапии



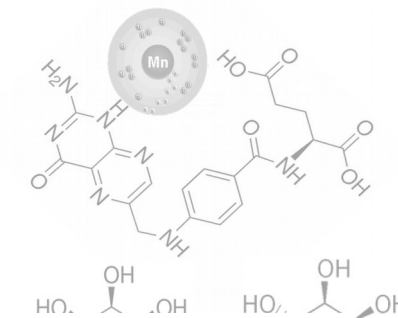
В течение первых трех месяцев:

- ✓ Набор массы тела до 5 кг – 5 женщин (14,3%)
- ✓ Стабильная масса тела – 6 женщин (17,1%)

Через 6 месяцев:

- ✓ Набор массы тела до 5 кг – 0 женщин
- ✓ Стабильная масса тела – 3 женщины (8,6%) с исходно нормальным ИМТ

# ТЕМА, ДЛЯ ТОГО, ЧТОБЫ ЗАДУМАТЬСЯ И СЛЕДОВАТЬ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ



- Исходный данные
  - Уровень глюкозы  $4,1 \pm 0,67$  ммоль/л
  - Диапазон 2,9-6,1 ммоль/л

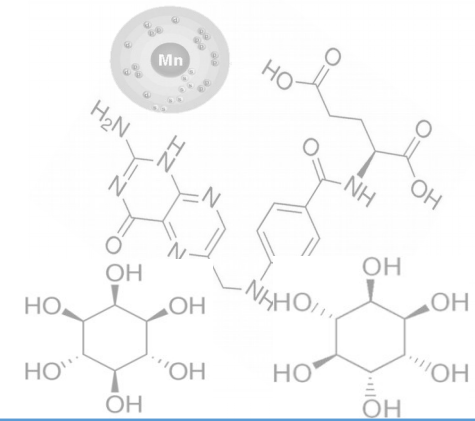


## Проведение ПГТТ:

- ✓ Нарушение толерантности к глюкозе – 5 женщин (14,3%)
- ✓ Нарушение гликемии натощак – 13 женщин (37,1%)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л <sup>1</sup>	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма <sup>2</sup>
<b>НОРМА</b>		
Натощак и	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
<b>Сахарный диабет<sup>3</sup></b>		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение <sup>4</sup>	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натощак и	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8
<b>Норма у беременных</b>		
Натощак и		< 5,1
Через 1 час после ПГТТ и		< 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
<b>Гестационный сахарный диабет</b>		
Натощак или		≥ 5,1 < 7,0
Через 1 час после ПГТТ или		≥ 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 < 11,1

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ по применению Дикирогена у женщин с НМЦ и ГА



Тенденция к нормализации менструального цикла

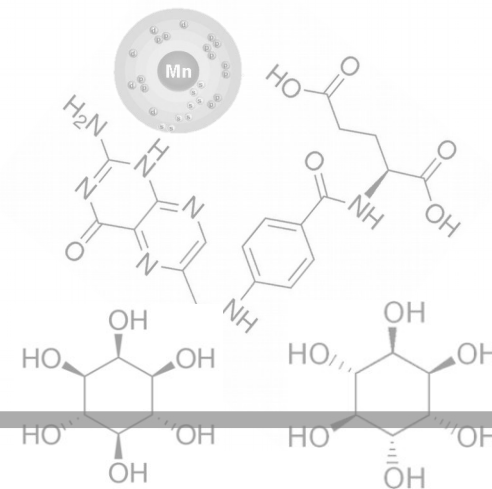


Снижение андрогенизации

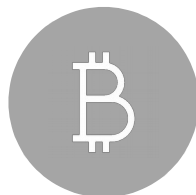


Восстановление метаболических процессов

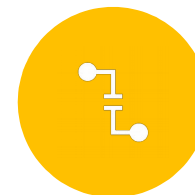
# ДОПОЛНИТЕЛЬНО



Хорошая  
переносимость  
(ЖКТ!)



Уровень  
печеночных  
ферментов в  
пределах нормы



Удобство  
применения двух  
саше  
одновременно



Отличное качество  
кожных дериватов  
(вне проявлений  
гиперандрогении)



Ровное настроение