

Swora, Aleksandra, Borowik, Joanna, Brodowski, Wojciech, Sygacz, Oliwer, Pawłowski, Piotr, Żelazny, Przemysław, Filipczak, Joanna, Dankiewicz, Sara, Bróz, Sebastian, Basta-Arciszewska, Katarzyna. Inositol supplementation - known and possible applications. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):545-550. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.064>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39724>
<https://zenodo.org/record/7057517>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.08.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 07.09.2022.

Inositol supplementation - known and possible applications Suplementacja inozytolem - znane i możliwe zastosowania

Authors:

Aleksandra Swora

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-6171-0386> | ola.swora@gmail.com

Joanna Borowik

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-8369-6207> | joanna.borowik@gmail.com

Wojciech Brodowski

Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-0756-387X> | brodowski.wojciech@gmail.com

Oliwer Sygacz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-3245-945X> | oliwer.sygacz@gmail.com

Piotr Pawłowski

Student, Faculty of Medicine, Medical University of Lublin

<https://orcid.org/0000-0002-1197-7218> | pawlowskipiotr56@gmail.com

Przemysław Żelazny

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-6794-9112> | przemo.zelazny@gmail.com

Joanna Filipczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3512-8368> | joannafilipczak70@gmail.com

Sara Dankiewicz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0002-9208-8462> | saradankiewicz96@gmail.com

Sebastian Bróz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie
<https://orcid.org/0000-0002-6191-2535> | sebastianbroz223@gmail.com

Katarzyna Basta-Arciszewska

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny
Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-7759-1588> | kasiabasta01@gmail.com

Abstract

Introduction: Myo-inositol (MYO) and D-chiro-inositol are chemical compounds known to exert an impact on multiple signaling pathways of a human body. Due to its effects on insulin metabolism and ovaries' hormone activity their use in polycystic ovary syndrome (PCOS) therapies has been highly recommended in the recent literature. In this article we aim to review the known and possible applications of inositol and its derivatives for treatment of various gynecological and endocrine disorders and to indicate possible directions of further investigations.

Methods and materials: This article is based on the literature found in PubMed Database from the period of 2016-2022 with use of keywords such as “inositol”; “myoinositol”; “d-chiro-inositol”; “PCOS”; “insulin”.

Results: The applications of myoinositol in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) are very well known in recent publications. It is reported that MYO supplementation improves the quality of oocytes, regulates the menstrual cycle and ovulation rates. Prevention of gestational diabetes (GDM) amongst the patients with risk factors is likely another use of inositols. Inositol takes part in phospholipase C pathway, thus its depletion may be the cause for hypothyroidism. Inositol inhibits the expression of aromatase, the enzyme which is responsible for the growth of endometrial tissue - it may constitute a targeting point in the treatment of endometriosis. So far, no adverse effects of inositol isomers have been reported.

Conclusion: The use of inositol, its isomers and derivatives represents an interesting direction in the development of the treatment of many conditions associated with endocrine disorders. There is a need for further investigations and studies on larger groups of patients to exploit its potential.

Key words: inositol; myoinositol; d-chiro-inositol; PCOS

Abstrakt

Wstęp: Mioinozytol oraz D-chiro-inozytol to związki chemiczne wywierające wpływ na liczne szlaki hormonalne w organizmie ludzkim. Ze względu na swoje oddziaływanie na metabolizm insuliny oraz aktywność endokrynną jajników znalazły one zastosowanie we wspomaganiu leczenia zespołu policystycznych jajników (PCOS). W tym artykule dokonujemy przeglądu znanych zastosowań inozytoli w leczeniu schorzeń ginekologicznych i endokrynologicznych oraz potencjalnych kierunków badań.

Materiały i metody: W tym celu dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używając słów kluczy: “inositol”; “myoinositol”; “d-chiro-inositol”; “PCOS”; “insulin”

Wyniki: Zastosowanie mioinozytolu w leczeniu wspomagającym zespołu policystycznych jajników (PCOS) jest dobrze znane w literaturze. Wskazuje się, że suplementacja mioinozytolem poprawia jakość oocytów i reguluje cykl miesięczkowy i wskaźniki owulacji. Innym zastosowaniem może być zapobieganie cukrzycy ciążowej u kobiet z czynnikami ryzyka. Inozytol bierze udział w szlaku fosfolipazy C i obniżenie jego poziomu może predysponować do niedoczynności tarczycy. Inozytol zmniejsza ekspresję aromatazy, która odpowiada pośrednio za wzrost tkanki endometrium - może stanowić punkt uchwytu w leczeniu endometriozy. Dotychczas nie wykazano działań niepożądanych izomerów inozytolu.

Podsumowanie: Zastosowanie inozytolu, jego izomerów i pochodnych stanowi interesujący kierunek w rozwoju leczenia wspomagającego terapię wielu schorzeń związanych z zaburzeniami hormonalnymi. Istnieje potrzeba dalszego rozwoju oraz badań na większych grupach pacjentów w celu wykorzystania jego możliwości.

Słowa kluczowe: inositol; myoinositol; d-chiro-inositol; PCOS

Wprowadzenie

Heksahydroksycykloheksan - inozytol - został po raz pierwszy wyizolowany z komórek mięśniowych w 1980 roku przez niemieckiego chemika Johanna Josepha Scherera. Kolejne próby otrzymania tego cyklicznego alkoholu opierały się na izolacji związku z liści roślin oraz eukariotycznych i prokariotycznych tkanek [1]. Związek ten jest prekursorem fosfolipidu błonowego fosfatydyloinozytolu i w organizmie wytwarzany jest z glukozy-6-fosforanu przez syntazę mio-inozytol-3-fosforanu [2]. Występuje on w 9 formach izomerycznych, lecz jego izomery mioinozytol oraz D-chiro-inozytol zyskały duże zainteresowanie badaczy ze względu na wywieranie wielu pozytywnych efektów zdrowotnych. W literaturze szeroko opisywano ich zastosowanie we wspomaganiu leczenia nieprawidłowości metabolicznych występujących w zespole policystycznych jajników (ang. PCOS - polycystic ovary syndrome), cukrzycy ciążowej (ang. GDM - gestational diabetes mellitus), niepłodności, zaburzeniach tarczycy, insulinooporności i cukrzycy. Okazuje się, że mają one wpływ na metabolizm energetyczny oraz wytwarzanie ATP [3].

I. Cel pracy

Celem naszej pracy był przegląd poznanych do tej pory zastosowań inozytoli w leczeniu schorzeń ze spektrum ginekologii i endokrynologii oraz wskazanie potencjalnych kierunków dalszych badań naukowych.

II. Materiał i metody

Dokonaliśmy przeglądu literatury dostępnej w bazie danych PubMed, używając słów kluczy: “inositol”; “myoinositol”; “d-chiro-inositol”; “PCOS”; “insulin”.

III. Wyniki

IV.a Oddziaływanie inozytolu na metabolizm glukozy i insuliny

W ludzkim organizmie inozytol obecny jest w większości tkanek, a jego stężenie różni się w zależności od środowiska. Jedno z pierwszych badań nad tą substancją wykazało, że inozytol odgrywa znaczącą rolę w szlakach sygnałowych insuliny. Jego działanie jako substancji uwrażliwiającej na działanie insuliny polega na zwiększaniu ilości fosfoglikanów w komórkach. Nasila to wewnątrzkomórkowe przekazywanie i w ten sposób uwrażliwia tkanki na działanie insuliny, zmniejszając poziom glikemii [4]. Co więcej badania wykazały, że inozytol wywiera korzystny wpływ na profil lipidowy zmniejszając poziom lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz triglicerydów oraz zwiększając poziom lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Poziom hemoglobiny glikowanej, glikemii oraz wskaźnik HOMA-IR (będący wskaźnikiem insulinooporności) ulegał zmniejszeniu w badaniach nad pacjentami z cukrzycą/PCOS oraz u szczurów, u których suplementowano inozytol [3].

IV.b Inozytole wspomagająco w terapii PCOS

Mioinozytol bierze udział w ekspresji transporterów glukozy i w pobieraniu glukozy przez komórki, gdy D-chiro-inozytol odpowiada głównie za syntezę i magazynowanie glikogenu. Fizjologicznie mioinozytol jest przekształcany do D-chiro-inozytolu przez epimerazę zależną od insuliny. U kobiet z PCOS stosunek obu izomerów jest zaburzony. W jajnikach następuje gromadzenie się D-chiro-inozytolu i deficyt mioinozytolu. Mioinozytol bierze udział w przekazywaniu FSH. Wiele badań wskazuje, że suplementacja mioinozytolu w PCOS pozytywnie wpływa na cykl menstruacyjny oraz jakość oocytów. Metaanaliza Unfer et al. ocenia leczenie oparte na inozytolu uwzględniając 9 klinicznych badań randomizowanych na 247 przypadkach kobiet z PCOS i grupie kontrolnej 249 kobiet niedotkniętych chorobą. Podawanie mioinozytolu przez 24 tygodnie zmniejszało poziom insuliny i androgenów oraz zwiększało poziom glikoproteiny wiążącej hormony płciowe (SHBG). Inna metaanaliza wskazuje, że suplementacja znacząco poprawia wskaźnik owulacji i reguluje częstotliwość cykli menstruacyjnych [5]. Polskie kliniczne badanie prospektywne M Januszewski et al. przeprowadzone na 70 pacjentkach z PCOS również potwierdza powyższe wyniki - u chorych zastosowano połączone podawanie 1100 mg inozytolu (połączenie mioinozytolu i d-chiro-inozytolu w stosunku 10:1) w dwóch tabletkach dziennie, uzyskując zwiększenie stężenia SHBG oraz 17-beta-estradiolu, zmniejszenie stężeń FT, FSH, LH, redukcję masy ciała pacjentek oraz istotną zmianę poziomu glikemii w badaniu doustnego obciążenia glukozą (OGTT) [6].

Polskie Towarzystwo Ginekologiczne w swoim stanowisku wskazuje korzyści ze stosowania preparatów pochodnych inozytolu u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, pacjentek z PCOS poddawanych procedurze kontrolowanej hiperstymulacji jajników przed procedurami oraz u kobiet planujących ciążę. Podaje również, że także u pacjentek bez zespołu PCO wykazano poprawę jakości oocytów. Zalecana dawka to stosowanie 2 x 2g inozytolu z 200 mikrogramami kwasu foliowego dziennie [7].

IV.c Inne zastosowania inozytoli

Cukrzyca ciężarnych (GDM). Rosario D'Anna et al. (2019) przeprowadzili 3 randomizowane kontrolowane badania na kobietach z różnymi czynnikami ryzyka cukrzycy

ciążowej (GDM). W badaniach pacjentkom podawano 2 g mioinozytolu 2 razy dziennie od ukończenia I trymestru do porodu. Próba obejmowała 291 pacjentek przyjmujących mioinozytol oraz 304 pacjentki przyjmujące placebo. Uzyskane wyniki obejmowały zmniejszenie występowania GDM w grupie przyjmującej suplementację mioinozytolem, ale również istotne zmniejszenie występowania powikłań ciążyowych takich jak makrosomia, czy przedwczesny poród [8]. Dotychczas nie wykazano działań niepożądanych lub negatywnych skutków stosowania inozytolu w ciąży. Wskazuje się, że dawka 4 g na dobę była dobrze tolerowana przez ciężarne. Mimo, że należy przeprowadzić kolejne próby na większej grupie badanych, stosowanie inozytolu w ciąży może być rekomendowane [9].

Subkliniczna niedoczynność tarczycy. Mioinozytol jest drugorzędny przekąźnikiem szlaku fosfolipazy C, który prowadzi do wytwarzania H₂O₂ potrzebnego do syntezy hormonów tarczycy. Z tego powodu zmniejszenie zasobów mioinozytolu może upośledzać zależny od inozytolu szlak sygnałowy TSH i tym samym predysponować do rozwoju niedoczynności tarczycy [10]. W klinicznym badaniu randomizowanym Nordio M. et al. (2017) przeprowadzonym na 168 pacjentach z chorobą Hashimoto oraz subkliniczną niedoczynnością tarczycy podawano pacjentom mioinozytol wraz z selenem oraz selen wyłącznie. Uzyskano istotne zmniejszenie TSH, przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej oraz przeciwko tyreoglobulinie, jednocześnie otrzymując zwiększenie poziomu FT₄ [11]. Inne badania skupiające się na podawaniu pacjentom z subkliniczną niedoczynnością tarczycy mioinozytolu wraz z selenem przeprowadzonych na grupach 86 i 168 pacjentów również potwierdziły powyższe wyniki, dodatkowo otrzymując informacje o istotnej poprawie w zakresie jakości życia pacjentów z grupy badawczej. Kolejni autorzy porównali wycinki histologiczne tkanki tarczycy zdrowych osób z wycinkami pochodzącymi od pacjentów z niezłośliwymi zmianami guzkowymi tarczycy, gruczolakiem oraz rakiem tarczycy skupiając się na potencjalnej roli mioinozytolu w chorobach tarczycy. Autorzy doszli do wniosku, że zmniejszenie poziomu inozytolu koreluje z zwiększeniem złośliwości komórek tkanki tarczycy [10].

Endometrioza. Izomer D-chiro-inozytol na poziomie komórkowym obniża ekspresję enzymu aromatazy, która odpowiedzialna jest za konwersję androgenów do estrogenów. Aromataza zapewnia tkance endometrium lokalną produkcję estrogenów i co jej wzrost. Na tej podstawie suplementacja d-chiro-inozytolem powinna być brana pod uwagę jako uzupełnienie terapii endometriozy, ze względu na jej hamujące działanie względem aromatazy [4].

IV. Podsumowanie

Ze względu na swoje liczne oddziaływania ze szlakami sygnałowymi w ludzkim organizmie inozytole mogą odgrywać znaczącą rolę jako suplementy uzupełniające leczenie schorzeń wynikających z zaburzeń gospodarki hormonalnej. Liczne badania i analizy wskazują dowody skuteczności inozytolu w zespole policystycznych jajników oraz jego istotną wartość w poprawie dojrzewania i jakości oocytów [12]. Inozytol stosowany u pacjentów z cukrzycą zmniejsza insulinooporność [13]. Udział inozytolu w szlaku fosfolipazy C i działanie obniżające ekspresję aromatazy mogą stanowić ważne punkty uchwytu dla rozwoju terapii subklinicznej niedoczynności tarczycy oraz zaburzeń związanych nieprawidłowym wzrostem lub lokalizacją tkanki endometrium [4]. Istnieje potrzeba przeprowadzenia bardziej szczegółowych badań w celu potwierdzenia roli mioinozytolu i d-chiro-inozytolu w poprawie

składu ciała, w szczególności w odniesieniu do masy mięśniowej i parametrów sercowo-naczyniowych. Mimo braku badań dotyczących długotrwałych efektów przyjmowania inozytolu, uznawany jest one za bezpieczny - dotychczas nie wykazano działań niepożądanych przyjmowania inozytolu. Autorzy tego artykułu mają na celu wskazanie dotychczas znanych zastosowań izomerów i pochodnych inozytolu oraz zwrócenie uwagi na potrzebę dalszych badań nad opisanymi związkami.

Bibliografia:

1. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 10575. <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>
2. Rivera MJ, Contreras A, Nguyen LT et al. Regulated inositol synthesis is critical for balanced metabolism and development in *Drosophila melanogaster*. *Biol Open.* 2021;10(10):bio058833. doi: 10.1242/bio.058833.
3. Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K et al. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules.* 2020;25(21):5079. doi: 10.3390/molecules25215079.
4. Gambioli R, Forte G, Aragona C et al. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):438-446. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24412
5. Iervolino M, Lepore E, Forte G et al. Natural Molecules in the Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): An Analytical Review. *Nutrients.* 2021;13(5):1677. doi: 10.3390/nu13051677.
6. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7-10. doi: 10.5603/GP.2019.0002.
7. "Statement of the Polish Gynecological Society on the application of myo-inozytol in patients with PCOS (Polycystic Ovary Syndrome). *Ginekologia Polska.* 2014;85(2):2543-6767. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/45928"
8. D'Anna R, Santamaria A, Alibrandi A et al. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S59-S61. doi: 10.3177/jnsv.65.S59.
9. Tahir F, Majid Z. Inositol Supplementation in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2019;11(9):e5671. doi: 10.7759/cureus.5671.
10. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS et al. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:662582. doi: 10.3389/fendo.2021.662582.
11. Nordio M, Basciani S. Myo-inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2):51-59.
12. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162. doi: 10.1155/2016/1849162.
13. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293-2301. doi: 10.26355/eurrev_201903_17278.