

ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ЖІНОК ІЗ ДІАБЕТОМ ТА ІНШИМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИМИ СТАНАМИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



Л.К. СОКОЛОВА

д. мед. н., лікарка-ендокринолог,
старша наукова співробітниця,
завідувачка відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0011-0106

Ю.Б. БЕЛЬЧІНА

к. мед. н., лікарка-ендокринолог
ДУ «Інститут ендокринології та
обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка
НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4289-8977

Контакти:

Соколова Любов Костянтинівна
E-mail: liubov_sokolova@ukr.net
belchina_@ukr.net

ВСТУП

Інозитолі – це група природних поліолів (цукрів), що належать до класу циклогексано-лів, оскільки містять гідроксильні групи, при-єднані до циклогексанового кільця. Інозитолі входять до складу низки харчових продуктів, як-от зернові, бобові, горіхи, насіння олійних культур, цитрусові, за винятком лимонів, баш-танні культури, особливо мускатна диня, та інші види овочів і фруктів [1–5].

Біологічна роль інозитулу

В організмі людини інозитол є компонен-том фосфоліпідів клітинних мембран, фосфа-тів ядра та ліпопротеїнів плазми крові, зав-дяки чому залучений до багатьох клітинних процесів: осморегуляції, регуляції іонних каналів, передачі сигналів гормонів – фо-лікулостимулювального, тиреотропного, інсуліну. Крім того, інозитол критично необ-хідний для функціонування репродуктивної системи, правильного розвитку плода та в ранньому післяпологовому періоді [3, 4, 6]. Міо-інозитол (MI) і D-хіро-інозитол (DXI) ви-являють інсуліносенсibiliзаційний ефект, знижуючи потребу в інсуліні, що зрештою зменшує гіперінсулінемію. Тому інозитолі вважаються вторинними (хімічними) медіа-торами інсуліну [3].

РОЛЬ ІНОЗИТОЛУ В ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТИПУ 2, ІНШИХ ВИДІВ ДІАБЕТУ ТА ДІАБЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Цукровий діабет (ЦД) – метаболічна хворо-ба множинної етіології, що визначається хро-нічною гіперглікемією зі зміною вуглеводного, ліпідного та білкового обміну внаслідок дефі-циту інсуліну або порушень його сигнальних шляхів [7]. За даними ВООЗ, станом на 2022 рік 14% дорослих віком ≥ 18 років мали ЦД [8]. Найпоширенішим типом діабету є ЦД типу 2 (ЦД-2) (90% усіх випадків), що визначається як прогресувальна хвороба, обумовлена інсулі-норезистентністю (IP) та дисфункцією β -клітин підшлункової залози з відносним дефіцитом інсуліну, що призводить до стійкої гіпергліке-мії. ЦД-2 виникає в тих, хто має генетичну або

набуту схильність до IP та дисфункції β -клітин. Понад 90% людей із ЦД-2 мають надмірну масу тіла або ожиріння, причому ожиріння є найбільшим незалежним чинником ризику хвороби [8]. ЦД загрожує життю насамперед через судинні ускладнення, як-от нейропа-тія, нефропатія, ретинопатія, серцево-судинні захворювання (ССЗ), хвороби периферичних артерій та інсульт. Ожиріння, артеріальна гі-пертензія, гіперліпідемія, атеросклеротичні ССЗ та хронічна хвороба нирок є поширеними коморбідними станами та наслідками ЦД-2. Після раку та ССЗ ЦД є третім «тихим убивцею» у світі [9].

З огляду на поширеність ЦД-2 та його пато-фізіологічний зв'язок з IP, інозитол може роз-глядатися як потенційний терапевтичний засіб. Проте на сьогодні проведено лише одне клініч-не дослідження, яке оцінювало ефективність застосування комбінації MI/DXI у співвідношен-ні 40:1 за наявності ЦД-2 [10]. Його результати показали покращення глікемічних показників після 3-місячного курсу лікування: суттєве зни-ження рівня глюкози в крові натще (з 192,6 до 160,9 мг/дл) та зменшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) (з 8,6 до 7,7%). Зміни показ-ників індексу маси тіла (IMT), артеріального тис-ку та ліпідного профілю не фіксувалися. Під час лікування не спостерігалось жодних побічних ефектів, що свідчить про безпечність терапії інозитолами в пацієнтів із ЦД-2 [10].

В іншому рандомізованому перехресному дослідженні вивчався вплив інозитол гекса-фосфату (InsP6) – фосфорильованої форми MI в пацієнтів із ЦД-2 [11]. Виявлено зниження рівня HbA1c та підвищення рівня адипонек-тину – адипокіну, що покращує чутливість до інсуліну. Високий рівень адипонектину також асоціюється з меншим ризиком виникнення ЦД-2, а його дія реалізується через стимуляцію окислення ліпідів та зниження запалення [11]. InsP6 та MI не є ідентичними, але мають подібні ефекти, хоча InsP6 не спричиняє по-мітного зниження індексу НОМА, притаман-ного для MI.

Ожиріння, яке часто супроводжує ЦД-2, пов'язане з IP та порушенням функції β -клі-тин. Жирова тканина буває трьох типів: WAT

(біла), BAT (бура) та brite (гібридна). Дослідження показали, що MI та DXI сприяють диференціації WAT → BAT, з підвищенням кількості мітохондрій та споживання кисню [12]. Зазначені ефекти є потенційно корисними для боротьби з ожирінням у пацієнтів із ЦД-2.

На сьогодні описані випадки так званого «подвійного діабету», коли в пацієнтів із ЦД типу 1 (ЦД-1) з'являються ознаки IP. Так, проводилося пілотне дослідження з метою оцінки гіпотези, що комбінація DXI та фолієвої кислоти (ФК) може покращити контроль глюкози, зменшуючи IP у хворих із надмірною масою тіла або ожирінням та ЦД-1 [13]. Це було рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), яке тривало 24 тижні й охоплювало 26 пацієнтів із надмірною масою тіла або ожирінням та ЦД-1, що вимагав інтенсивної інсулінотерапії. Хворих рандомізували на отримання DXI у дозі 1 г + ФК у дозі 400 мкг раз на добу (група лікування) або лише ФК у дозі 400 мкг/добу (група контролю). Первинною кінцевою точкою була оцінка ефективності DXI щодо метаболічного контролю за рівнем HbA1c. Як вторинні кінцеві точки оцінювалися IMT та потреба в інсуліні. Результати показали, що в групі лікування спостерігалось значне зниження рівня HbA1c порівняно з контрольною групою ($7,5 \pm 0,9$ проти $7,9 \pm 1,7\%$ відповідно, $p < 0,05$) за відсутності значного зниження IMT та IP (IMT був $25,7 \pm 2,8$ проти $26,7 \pm 1,0$ кг/м² відповідно, $p > 0,05$; показник IP становив $0,52 \pm 0,26$ проти $0,52 \pm 0,19$ відповідно, $p > 0,05$). Це дослідження вперше продемонструвало, що пероральний прийом DXI в поєднанні з ФК може покращити метаболічний контроль у пацієнтів із надмірною масою тіла та ЦД-1 [13].

Участь MI в метаболізмі забезпечується ферментом міоінозитол-оксигеназою (MIOX). Надмірна активність цього ферменту за гіперглікемії спричиняє дефіцит MI та оксидативний стрес, що може зумовлювати прогресування діабетичної нефропатії [13]. Встановлено, що добавки MI послаблюють пошкодження, спричинені протипухлинним засобом цисплатином, у культивованих клітинах проксимальних каналців мишей лінії BUMPT (Boston University Mouse Proximal Tubular cells) та ниркових каналців *in vivo*. У клітинах проксимальних каналців, оброблених цисплатином, були порушені метаболічні параметри фероптозу – унікальної форми регульованої клітинної загибелі, що спостерігається за різних типів уражень нирок. Дослідники вважають, що MI позитивно впливає на цей процес, оскільки визначено, що лікування цисплатином призвело до підвищення регуляції ключового ферменту фероптозу NOX4, яка нормалізувалася під впливом MI [14]. Так, у дослідженні *in vitro* MI знижував запрограмовану загибель клітин, фероптоз та оксидативний стрес, що свідчить про нефропротекторну дію та потребує подальших досліджень з вивчення потенціалу MI в лікуванні хронічних ускладнень ЦД.

Отже, дослідження терапевтичного потенціалу інозитулу за ЦД та його ускладнень перебувають все ще на початковій стадії. На сьогодні є лише одне клінічне дослідження, що вивчало застосування MI/DXI у співвідношенні 40:1; подвійна терапія (DXI + ФК) показала потенціал для боротьби з IP та метаболічними порушеннями. Проте через брак великих РКД це питання потребує подальшого вивчення.

РОЛЬ ІНОЗИТОЛУ ЗА ІНШОЇ ПАТОЛОГІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки

В опублікованому у 2020 році систематичному огляді аналізувалися наявні доклінічні та клінічні дані щодо користі ізомерів інозитулу MI та DXI в лікуванні метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) (попередня назва – «неалкогольна жирова хвороба печінки») завдяки впливу на IP, оксидативний стрес та накопичення жиру в печінці. Доклінічні дані, отримані з тваринних моделей, доводять, що недостатність MI в раціоні тварин спричиняє накопичення тригліцеридів та холестерину в печінці [15]. Дефіцит фосфатидилінозитулу призводив до зниження стійкості ендоплазматичного ретикулуму та стеатозу печінки. Додавання інозитулу до раціону тварин значно знижувало накопичення ліпідів у печінці, нормалізувало антиоксидантну активність (глутатіонпероксидазу, каталазу тощо) та покращувало мікроструктуру тканини печінки. Наразі проведено лише одне РКД, у якому пацієнти з МАСХП отримували інозитол протягом 12 тижнів. У них спостерігалось зниження печінкового жиру (у групі з меншою дозою), зниження рівня аспартатамінотрансферази, маркерів оксидативного стресу та підвищення активності глутатіонпероксидази. Автори дійшли висновку, що інозитол має терапевтичний потенціал у пацієнтів із МАСХП завдяки здатності знижувати ліпогенез, покращувати чутливість до інсуліну та протидіяти оксидативному стресу [15]. Щоб підтвердити ефективність і безпеку, необхідні подальші масштабні клінічні дослідження.

У 2023 році опубліковано результати подвійно сліпого плацебо-контрольованого РКД, яке вивчало вплив добавок MI на кардіометаболічні фактори, антропометричні показники та функцію печінки в пацієнтів з ожирінням та МАСХП [16]. Дослідження охоплювало 48 пацієнтів з ожирінням та МАСХП, яких рандомізували на дві групи: групу лікування (MI 4 г/добу) та групу плацебо (мальтодекстрин 4 г/добу) разом із дієтичними рекомендаціями протягом 8 тижнів. До та після втручання визначали глікемічні індекси, ліпідний профіль, антропометричні показники печінкових ферментів та артеріальний тиск. Антропометричні показники значно зменшилися в обох групах, але зниження маси тіла ($p = 0,049$) та систолічного артеріального тиску ($p = 0,006$) у групі MI було суттєвішим, ніж у групі плацебо після коригування на вихідні значення та споживання енергії. Добавки MI значно знижували рівень інсуліну в сироватці крові натще ($p = 0,008$) та індексу НОМА ($p = 0,046$). Спостерігалися значущі покращення ліпідного профілю, печінкових ферментів, співвідношення аспартатамінотрансферази / аланінамінотрансферази та рівня феритину в сироватці крові в групі MI порівняно з групою плацебо. Завдяки прийому MI протягом 8 тижнів у одного з трьох пацієнтів тяжкість МАСХП зменшилася на один ступінь. Автори дійшли висновку, що добавки MI можуть значно зменшити IP, покращити ліпідний профіль та функцію печінки у хворих на МАСХП [16]. Наступного року та сама група дослідників опублікувала результати подвійного сліпого РКД за участю дорослих пацієнтів віком до 55 років з ожирінням та МАСХП із метою оцінки впливу MI в дозі 4 г/добу впродовж 8 тижнів на експресію

генів шляху SIRT-1-деацетилази, які регулюють ліпідний обмін, а також на атерогенні індекси, гематологічні параметри та запальні маркери. Вивчення генів шляху SIRT-1 показало значне зростання рівня експресії LDLR (рецептор ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)) лише в групі, що отримувала MI. Експресія гена eNOS (синтази оксиду азоту) зросла в обох групах, але помітніше – у групі, що отримувала MI. Спостерігалось значне зниження експресії гена LOX-1 (рецептор окислених ЛПНЩ) у групі MI, але збільшення його експресії в групі плацебо. У групі, яка отримувала MI, зафіксовано зниження атерогенних індексів, що вказує на покращення ліпідного профілю. Після втручання спостерігалось зниження кількості лейкоцитів та гемоглобіну, маркера системного запалення співвідношення моноцитів / ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Дослідники дійшли висновку, що застосування MI в дозі 4 г/добу протягом 8 тижнів слабко активує шлях SIRT-1, покращує експресію генів, що захищають судини (eNOS, LDLR), знижує атерогенні ризики та рівень запальних маркерів, а також позитивно впливає на гематологічний статус у пацієнтів із МАСХП (рис. 1) [17]. Проте ці ефекти є помірними, для підтвердження їхньої клінічної значущості потрібні масштабніші дослідження.

Перспективи використання інозиту за інших станів

У жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) порушений рівень гормонів (гонадотропних рилізінг-гормонів, інсуліну, співвідношення лютеїнізувального / фолікулостимулювального гормонів, андрогенів, естрогенів, гормонів росту, кортизолу, паратиреоїдного гормону, кальцитоніну), які прямо та опосередковано впливають на метаболізм кісток. Гормональний дисбаланс призводить до більшої

поширеності остеопорозу в жінок зі СПКЯ [18]. Ризик остеопорозу також підвищується з віком [19]. Обидва стереомери інозиту (MI та DXI) здатні посилювати остеогенез та процеси мінералізації кісток, одночасно пригнічуючи остеокластогенез [20].

Низка досліджень підтвердила роль інозиту в терапії психічних розладів, як-от біполярний розлад, депресія, паничні атаки, obsесивно-компульсивні розлади та порушення харчової поведінки [21–24].

Крім того, MI може діяти як важливий фактор росту для клітин людини. Завдяки антиоксидантним, протизапальним і протираковим властивостям обидва стереоізмери є потенційними терапевтичними варіантами для лікування таких метаболічних розладів, як-от ЦД, артеріальна гіпертензія, атеросклероз та онкологічні хвороби [25].

Неопластичні тканини експресують високі рівні ферменту ароматази порівняно зі здоровими тканинами. Повідомляється про значуще підвищення експресії ароматази в клітинах міоми матки порівняно із сусіднім нормальним міометрієм, що призводить до високого рівня естрогенів *in situ* й може сприяти розвитку міоми матки через інтракринний / аутокринний механізм [26]. Оскільки DXI впливає на експресію ароматази, він може бути потенційним клінічним варіантом для лікування міоми матки. Припускається потенційно висока ефективність застосування комбінації епігалокатехіну галат + вітамін D + DXI для зменшення об'єму міоми та менструальної кровотечі з метою уникнення операції. Дія DXI на модуляцію активності ароматази може допомогти пояснити важливе зменшення об'єму міоми матки, про яке повідомлялося в кількох дослідженнях [27, 28]. Можливо, що вітамін D та епігалокатехіну галат виявляють свої анти-

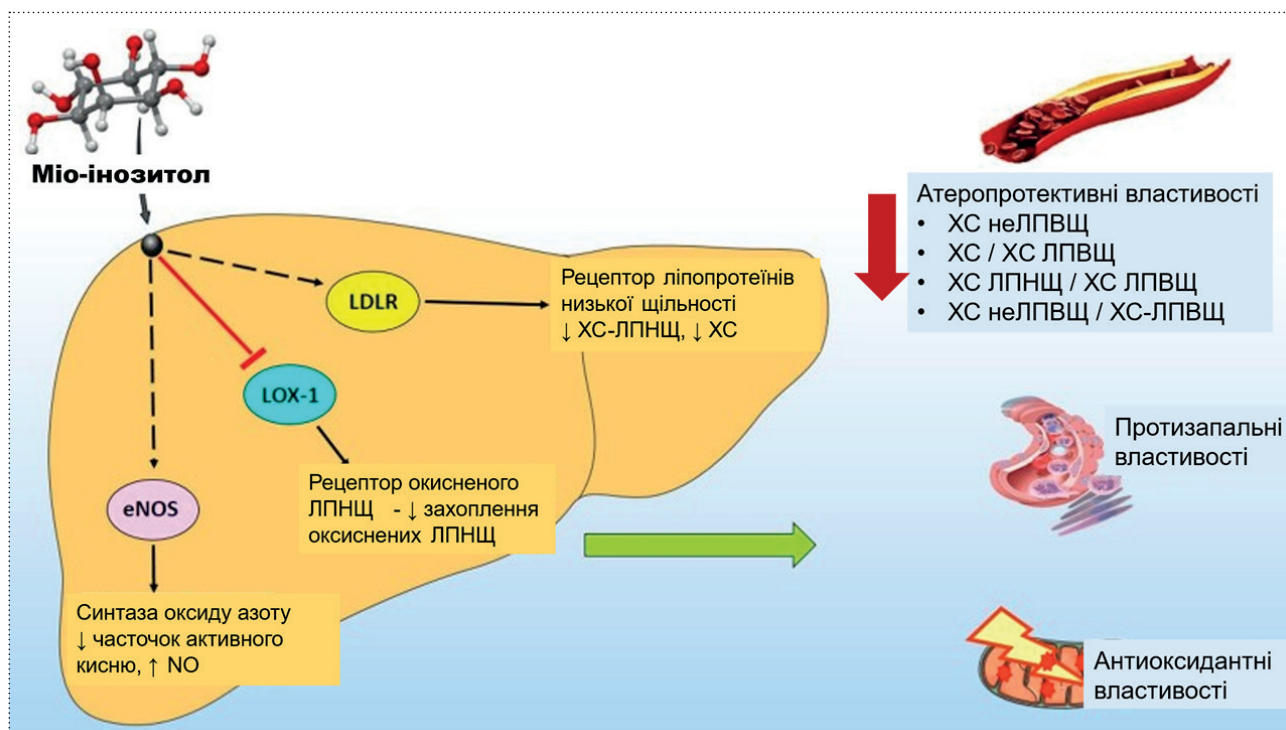


Рисунок 1. Можливі впливи MI на МАСХП [17]

ХС – холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, NO – оксид азоту.

проліферативні та проапоптотичні ефекти, які посилюються завдяки активності DXI [3]. Звичайно, ці результати потребують додаткового підтвердження на великих вибірках.

Також вважається, що значна частина переваг дієт із високим вмістом клітковини щодо зниження ризику раку та покращення метаболізму глюкози, яка виявилася ефективною в лікуванні СПКЯ, ССЗ, ожиріння та деяких пухлин у жінок, зумовлена вмістом інозиту [5, 29, 30].

ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ВНУТРІШНЬОУТРОБНИЙ РОЗВИТОК І ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ПЕРІОД

Інозитол у профілактиці гестаційного діабету та його ускладнень

Патогенетичним обґрунтуванням доцільності призначення інозиту за гестаційного діабету (ГД) є результати експериментального дослідження, проведеного на 24 плацентах жінок із метою оцінки впливу глюкози на експресію ферментів та транспортерів інозиту в плаценті [31]. У плацентах вагітних із ГД виявлено зниження концентрації інозиту приблизно на 17%, а також нижчі рівні білка ферменту синтезу МІ та його транспортерів; ці показники обернено корелювали з глікемією натще. Імовірно, відновлення зниженого ендogenous запасу інозиту за допомогою призначення добавок МІ та/або DXI може позитивно вплинути на вагітних із високим ризиком ГД.

Уперше здатність МІ запобігати ГД продемонстрована ретроспективно в дослідженні за участю 98 безплідних жінок зі СПКЯ, які отримували дві різні інсуліносенсibiliзуючі речовини (МІ або метформін) для нормалізації циклів та овуляції. Після позитивного тесту на вагітність прийом метформіну був припинений (група контролю, $n = 44$); натомість жінки, які приймали МІ ($n = 54$), продовжували лікування протягом усієї вагітності. На 24–28 тижнях гестації всім вагітним проведено пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ). Частота виявлення ГД становила 17,4% у групі МІ проти 54% у групі контролю. Так, уперше було продемон-

стровано, що прийом МІ з I триместру вагітності може знизити частоту виникнення ГД [32].

У 2-річному відкритому проспективному РКД за участю 220 вагітних жінок, у яких один із батьків хворів на ЦД-2, порівнювали ефекти застосування добавок МІ в дозі 2 г у поєднанні з ФК у дозі 200 мкг ($n = 110$) із прийомом ФК у дозі 200 мкг щодня ($n = 110$), які застосовували двічі на добу з кінця I триместру до кінця вагітності. Основним результатом була частота ГД; вторинні результати охоплювали частоту макросомії плода (маса > 4000 г), гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, кесаревого розтину, дисточії плеча, неонатальної гіпоглікемії та неонатального респіраторного дистрес-синдрому. Захворюваність на ГД була значно знижена в групі МІ порівняно з групою плацебо (6 проти 15,3% відповідно, $p = 0,04$). У групі МІ відзначено зниження ризику виникнення ГД (відношення шансів (ВШ) 0,35) та статистично значуще зниження макросомії плода за відсутності відмінностей між групами щодо інших вторинних результатів [33]. У наступних двох дослідженнях застосовувався аналогічний дизайн та режим дозування, але в інших групах ризику ГД (у жінок з ожирінням [34] та в осіб із надмірною масою тіла без ожиріння [35]) й отримано аналогічні результати. Вторинний аналіз об'єднаних даних цих досліджень підтвердив зниження частоти ГД на 66%. Цікаво, що аналіз показників підгрупи жінок, у яких виник ГД, незважаючи на прийом МІ, виявив у них значно вищі показники індексу НОМА в I триместрі вагітності та суттєво вищий приріст маси тіла до проведення ПГТТ порівняно з групою плацебо. Значить, відсутність профілактичного ефекту МІ у вагітних із високим ризиком може бути обумовлена значною ІР на початку вагітності. Крім того, регресійний аналіз виявив суттєве зниження ризику передчасних пологів (коефіцієнт ризику (КР) 0,44; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,20–0,93) та макросомії (КР 0,38; 95% ДІ 0,14–0,98) під впливом МІ. Отже, прийом добавок МІ вагітними з високим ризиком ГД знижує ризик виникнення ГД, передчасних пологів та макросомії плода (табл. 1).

Таблиця 1. Інтервенційні дослідження з використанням інозиту для профілактики ГД

Джерело	Тип дослідження	Кількість пацієнток	Тип і тривалість лікування	Основні висновки
D'Anna et al., 2012 [32]	Ретроспективне (жінки зі СПКЯ).	126 – група дослідження / 70 – контроль.	МІ протягом вагітності / метформін до позитивного тесту, потім припинення; від ранніх термінів до пологів.	Частота ГД: 17,4% у групі МІ; 54% у групі контролю.
D'Anna et al., 2013 [33]	РКД (жінки із сімейним анамнезом ЦД-2).	110 – група дослідження / 110 – контроль.	МІ 2 г + ФК 200 мкг двічі на добу / тільки ФК; від кінця I триместру до пологів.	Зниження частоти ГД у групі МІ (15,3% проти 6% у групі контролю).
D'Anna et al., 2015 [34]	РКД (ожиріння).	120 – група дослідження / 114 – контроль.	МІ 2 г + ФК 200 мкг двічі на добу / тільки ФК; від кінця I триместру до пологів.	Зниження частоти ГД у групі МІ (14% проти 33,6% у групі контролю).
Santamaria et al., 2016 [35]	РКД (надмірна маса тіла).	102 – група дослідження / 104 – контроль.	МІ 2 г + ФК 200 мкг двічі на добу / тільки ФК; від кінця I триместру до пологів.	Зниження частоти ГД у групі МІ (11,6% проти 27,4% у групі контролю). Зниження ризику ГД на 67%.
Santamaria et al., 2018 [36]	Вторинний аналіз із РКД.	332 – група дослідження / 328 – контроль.	МІ 2 г + ФК 200 мкг двічі на добу / тільки ФК; від кінця I триместру до пологів.	Зниження частоти ГД у групі МІ на 66%; зменшення макросомії та ризику передчасних пологів.

Метааналіз 5 досліджень (513 учасниць), у яких оцінювалися здатність добавок МІ в дозі 2 або 4 г/добу посилювати дію ендogenousного інсуліну та зменшувати ІР за ГД, показав значуще зниження захворюваності на ГД (КР 0,29; 95% ДІ 0,19–0,44), маси тіла під час народження (середня різниця (СР) -116,98; 95% ДІ від -208,87 до 25,09), глікемії натще під час ПТТГ (СР -0,36; 95% ДІ від -0,51 до -0,21), глікемії після навантаження глюкозою (СР для глікемії через 1 годину -0,63; 95% ДІ від -1,01 до -0,26; СР для глікемії через 2 години -0,45; 95% ДІ від -0,75 до -0,16), а також пов'язаних із ГД ускладнень (відношення шансів (ВШ) 0,28; 95% ДІ 0,14–0,58) [37].

Цікаво, що застосування МІ в поєднанні з DXI не продемонструвало ефекту зниження частоти ГД. Так, РКД за участю 240 жінок із сімейним анамнезом ЦД, рандомізованих на вживання добавок МІ в дозі 1100 мг, DXI в дозі 27,6 мг та ФК у дозі 400 мкг (група лікування, $n = 120$) або лише ФК у дозі 400 мкг (група контролю, $n = 120$) від раннього періоду вагітності до 24–28 тижнів не продемонструвало статистично значущого зниження частоти ГД – 23,3% ($n = 28$) у групі лікування та 18,3% ($n = 22$) у групі контролю ($p = 0,34$). Середній рівень глікемії натще за результатами ПТТГ становив 81 мг/дл в обох групах [38].

Метааналіз 5 РКД (загалом 965 жінок), у яких оцінювався вплив МІ та/або DXI на профілактику ГД, виявив, що застосування добавок інозиту асоціювалося з нижчою частотою ГД (ВШ 0,49, 95% ДІ 0,24–1,03, $p = 0,01$) та передчасних пологів (ВШ 0,35, 95% ДІ 0,17–0,74, $p = 0,006$) за відсутності побічних ефектів [39]. Що стосується типу втручання (МІ 2 г двічі на добу проти МІ 1100 мг + DXI в дозі 27,6 мг/добу), значущий ефект виявлено лише в пацієнток, які отримували МІ в дозі 2 г двічі на добу. Автори дійшли висновку, що прийом добавок інозиту під час вагітності є безпечним і може вважатися новою стратегією профілактики ГД. Застосування МІ в дозі 2 г/добу покращує глікемічний гомеостаз, знижує частоту ГД та передчасних пологів [39].

Інший систематичний огляд та метааналіз 4 досліджень показали значно нижчу частоту ГД у групі МІ (ВШ 0,32, 95% ДІ 0,21–0,48; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$; помірна вірогідність доказів); рівні глікемії під час ПТТГ: натще (СР -2,64 мг/дл, 95% ДІ від -4,12 до -1,17; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$; помірна вірогідність доказів), через 1 та 2 години після навантаження (відповідно СР -7,47 мг/дл, 95% ДІ від -12,24 до -2,31; $p = 0,005$; $I^2 = 27\%$; низька вірогідність доказів; СР -10,51 мг/дл, 95% ДІ від -16,88 до -4,14; $p = 0,001$; $I^2 = 59\%$; низька вірогідність доказів) у групі МІ були значно нижчими, ніж у групі контролю [40]. Щодо результатів вагітності частота гестаційної гіпертензії та передчасних пологів була значно нижчою в групі МІ за відсутності значущих відмінностей стосовно інших результатів. МІ виявився новою безпечною профілактичною стратегією зниження захворюваності на ГД, регуляції рівнів глюкози та зниження частоти таких ускладнень ГД, як передчасні пологи та гестаційна гіпертензія у вагітних із надмірною масою тіла та ожирінням [40].

Метааналіз 7 РКД ($n = 1321$) виявив, що прийом МІ в дозі 4 г/добу значно знизив частоту виникнення ГД порівняно з контролем (ВР = 0,30, 95% ДІ 0,18–0,49, $p < 0,00001$) [41]. Спостерігалось значне зниження рівня глікемії під час ПТТГ,

зокрема глікемії натще (відповідно СР -4,20; 95% ДІ від -5,87 до -2,54, $p < 0,00001$) та через 1 та 2 години після навантаження (СР -8,75, 95% ДІ від -12,42 до -5,08; СР = -8,59, 95% ДІ від -11,81 до -5,83, обидва $p < 0,00001$). Це також зменшило потребу в лікуванні інсуліном, частоту передчасних пологів та неонатальної гіпоглікемії. Різниця між МІ в дозі 1,1 г/добу + DXI в дозі 27,6 мг/добу та групою контролю щодо всіх оцінених результатів не спостерігалось. Отже, харчові добавки МІ в дозі 4 г/добу на ранніх термінах вагітності можуть знизити захворюваність на ГД та його тяжкість, а значить, стати практичним та безпечним підходом до профілактики ГД [41].

Нещодавно було опубліковано Кокранівський огляд ефективності та безпеки використання дієтичних добавок МІ для запобігання ГД та його ускладнень [42]. До огляду включено 7 РКД (1319 жінок, переважно з Італії), що вивчали вплив антенатальної дієтичної добавки МІ (2–4 г/добу) на профілактику ГД. Автори дійшли висновку, що МІ знижує ризики виникнення ГД на 47% (ВР 0,53; 95% ДІ 0,31–0,90), гіпертензивних ускладнень вагітності на 66% (ВР 0,34; 95% ДІ 0,19–0,61), передчасних пологів на 65% (ВР 0,35; 95% ДІ 0,17–0,70). Вплив на масу тіла новонароджених та ризик розвитку в них макросомії і гіпоглікемії, а також на частоту кесаревого розтину в породіль не визначений через низьку якість доказів. Довгострокові ефекти в дитини чи матері, побічні наслідки та економічна ефективність не досліджувалися. Загалом якість доказів низька або дуже низька через невеликі вибірки, варіативність доз / схем і географічну обмеженість досліджень. Автори не рекомендують рутинне використання МІ, але закликають до нових якісних РКД із залученням різних груп та з довгостроковим спостереженням [42].

Лікувальні ефекти інозиту за ГД

Наявні дані про ефективність інозиту здебільшого базуються на дослідженнях, присвячених профілактиці ГД. У доступній літературі знайдено лише два дослідження, які розглядали МІ як потенційний засіб для лікування вже діагностованого ГД.

Зокрема, у пілотному дослідженні 32 жінки з ГД, у яких дієта не забезпечила належного контролю глікемії, отримували МІ в добовій дозі 1200 мг разом із ФК 400 мкг упродовж 1 року; до контрольної групи увійшли 28 жінок, які протягом попереднього року перебували на інсулінотерапії [43]. Групи суттєво не відрізнялися за початковими параметрами й умовами догляду. Призначення інсуліну потребувало 8 (25%) жінок із групи МІ та 24 (85,7%) пацієнтки з контрольної групи; ці жінки були старшими (середній вік 37 ± 5 проти 32 ± 5 років; $p = 0,018$) та мали вищі показники глюкози за самоконтролем за тиждень до початку терапії МІ ($45 \pm 8\%$ проти $32 \pm 14\%$; $p < 0,0001$). Незважаючи на різні підходи до лікування, результати вагітності були подібними в обох групах, хоча потреба в стимуляції пологів була значно нижчою в жінок, які приймали МІ (ВШ 0,22; 95% ДІ 0,07–0,65) [43]. Отже, МІ може бути безпечним варіантом терапії першої лінії у випадках ГД, що не контролюється дієтою.

У нерандомізованому дослідженні за участю 330 жінок оцінювали вплив високих добових доз МІ (4 г) на контроль глікемії, потребу в додатковому медикаментозному втру-

чанні, а також на перебіг вагітності та стан новонароджених. 150 жінок, які становили групу втручання, отримували МІ, 180 жінок, які не отримували МІ, увійшли до контрольної групи [44]. Хоча частка пацієнток, які потребували інсуліно-терапії, у вказаних групах суттєво не відрізнялася (34,6% та 31,6% відповідно; $p = 0,723$), у групі втручання спостерігалися значно нижчі рівні глюкози в крові натще ($p = 0,032$) та після їди ($p = 0,014$) у III триместрі вагітності, а також менша потреба в інсуліні у II та III триместрах (рис. 2) [44].

Дослідження також передбачало оцінку ускладнень у матері (артеріальна гіпертензія, преєклампсія, кетонурія, глюкозурія, викидень, кесарів розтин, передчасні пологи) та в новонароджених (маса тіла, зріст, відповідність гестаційному віку, гіпоглікемія, гіпокальціємія, гіпербілірубінемія, респіраторний дистрес-синдром, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії). Що стосується впливу на ускладнення, то в групі МІ спостерігалися менша маса тіла під час народження (3241 ± 443 г проти 3361 ± 406 у групі контролю; $p = 0,043$) та нижча частота гіпоглікемічних подій у немовлят (11 (7,3%) проти 36 (20%) у групі контролю, $p = 0,001$). Автори дійшли висновку, що призначення МІ жінкам із ГД покращує глікемічний контроль та зменшує потребу в інсуліні, особливо в III триместрі, а також зменшує ризик макросомії плода та гіпоглікемії новонароджених [44].

Ще одне РКД було виконане за участю 99 жінок із ГД, рандомізованих у співвідношенні 1:1 на групу, яка отримувала терапію МІ в дозі 1000 мг двічі на добу, і на групу контролю, яка не отримувала МІ [45]. Групи були зіставними за початковими характеристиками. Глікемічний контроль був досягнутий в 44 із 49 (89,8%) жінок у групі МІ та в 34 із 50 (68%)

осіб у групі контролю (ВР 0,31, 95% ДІ 0,13–0,80; $p = 0,008$). Середня тривалість лікування МІ становила 17,6 тижня (стандартне відхилення 5,3). Жінкам, які не досягли глікемічного контролю, призначали додаткове лікування інсуліном та/або метформіном. Середня доза інсуліну становила 25,3 ОД у групі МІ та 14,27 ОД у групі контролю ($p = 0,058$). Вторинні результати суттєво не відрізнялися, за винятком маси новонароджених – нижчі показники виявлені в групі контролю ($p = 0,018$). На думку авторів, пероральний прийом МІ в дозі 1 г двічі на добу, розпочатий невдовзі після встановлення діагнозу ГД, є ефективним для досягнення глікемічного контролю та зменшення потреби в додатковій фармакологічній терапії [45].

РКД за участю 69 жінок із ГД, які приймали добавки МІ в дозі 4 г/доба з ФК у дозі 400 мкг щодня ($n = 24$) порівняно з прийомом лише ФК у дозі 400 мкг щодня (група контролю, $n = 45$), продемонструвало значуще зниження індексу НОМА в групі МІ (50 проти 29% у групі контролю, $p = 0,0001$). Крім того, у групі МІ спостерігалось підвищення рівня адипонектину, а в групі контролю – зниження ($p = 0,009$) [46]. Автори дійшли висновку, що МІ зменшує ІР у пацієнток із ГД.

Сьогодні відомо декілька публікацій, у яких порівнювалися вплив інозитулу з іншими методами лікування, окрім ФК. У РКД за участю 110 жінок віком 25–40 років зі спонтанною вагітністю, надмірною масою тіла в I триместрі (ІМТ 25–30 $\text{кг}/\text{м}^2$) та ГД учасниць рандомізували на три групи на 24–28 тижнях гестації: група I ($n = 35$) приймала ресвератрол 80 мг + МІ 200 мг / DXI 500 мг; група II ($n = 35$) приймала МІ 138 мг / DXI 550 мг; група плацебо ($n = 35$) [47]. Основними результатами було дослідження ліпідного профілю (холестерин,

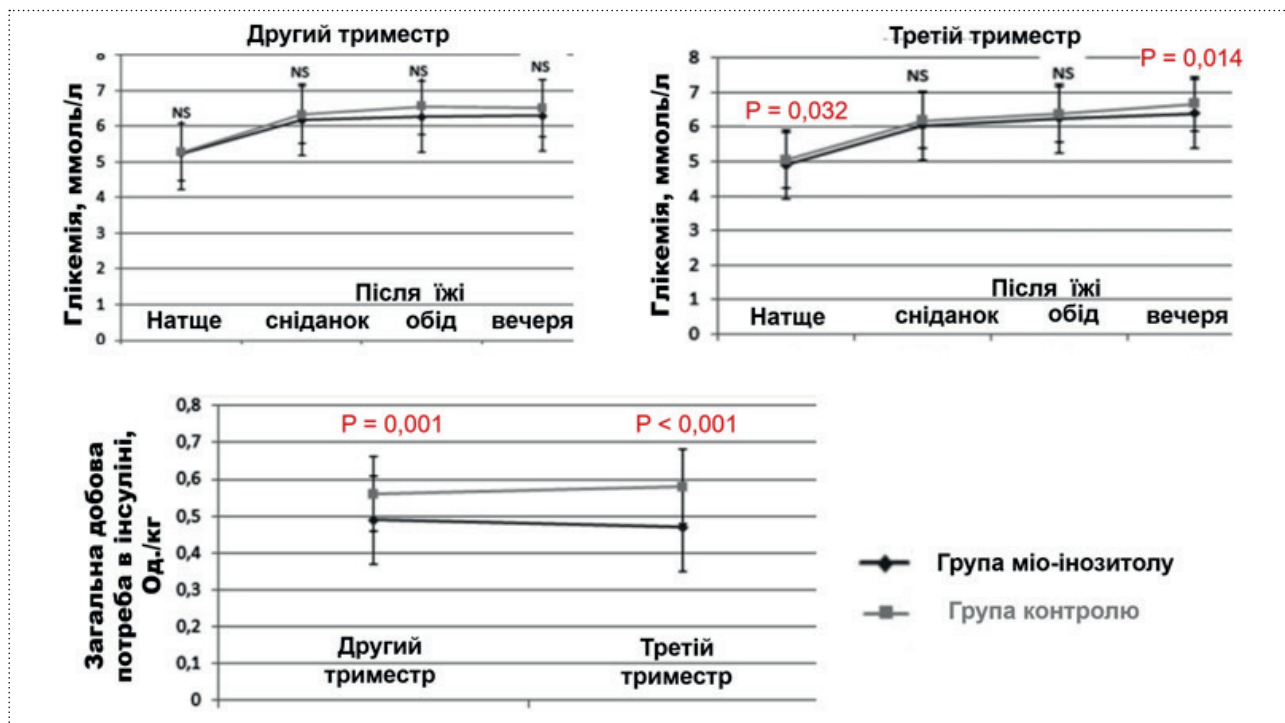


Рисунок 2. Результати впливу МІ на показники глікемії та загальну добову потребу в інсуліні в жінок із ГД [44]

Дані на верхніх графіках відображають середні показники ($M \pm SD$) глюкози в плазмі крові натще та після їди в II (ліворуч) та III (праворуч) триместрах вагітності. Нижній графік демонструє середні показники ($M \pm SD$) загальної добової потреби в інсуліні в II та III триместрах вагітності. Для оцінки різниці між групами використовували тест Стюдента. NS – різниця незначуща ($p > 0,05$).

ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди) та глікемії після 30 та 60 днів терапії [47]. Усі параметри біохімічного аналізу крові покращилися порівняно з плацебо вже через 30 днів, але значуще – до 60 днів. Стосовно терапевтичної дії група I продемонструвала значно кращі параметри ліпідів та глюкози на 30-й та 60-й дні лікування порівняно з групою II [47].

Інше РКД оцінювало можливість зниження ІР та надмірного росту плода в жінок із ГД під впливом комбінації МІ в дозі 2 г, α -лактальбуміну в дозі 50 мг та ФК у дозі 200 мкг двічі на добу порівняно з контролем (ФК 200 мкг двічі на добу) [48]. Дослідження охоплювало 120 жінок, яких рандомізували до вказаних груп у співвідношенні 1:1. Первинним результатом була зміна індексу НОМА впродовж дослідження. До вторинних результатів належала оцінка росту плода за допомогою ультразвукових вимірювань центилів окружності живота та розрахунку товщини жирової тканини. Через 2 місяці спостерігалось значне зниження ІР (індекс НОМА $3,1 \pm 1,4$ проти $6,1 \pm 3,4$ у групі контролю, $p = 0,0002$) та росту плода (центилі окружності живота $54,9 \pm 23,5$ проти $67,5 \pm 22,6$ у групі контролю, $p = 0,006$). Серед клінічних результатів спостерігалось значуще зниження частки жінок, які потребували інсуліну (6,7% проти 20,3%, $p = 0,03$), та частоти передчасних пологів (0 проти 15,2%, $p = 0,007$). Відтак поєднання МІ та α -лактальбуміну може зменшити ІР, надмірний ріст плода та ризик передчасних пологів [48].

Крім того, проводилося порівняння чотирьох різних схем лікування жінок із ГД: перша – 400 мкг ФК; друга – 4000 мг МІ в поєднанні із 400 мкг ФК; третя – 500 мг DXI в поєднанні із 400 мкг ФК; четверта – 1100/27,6 мг МІ/DXI плюс 400 мкг ФК [49]. Загалом дослідження охоплювало 80 жінок, яких було рандомізовано в одну із чотирьох груп лікування ($n = 20$ у кожній групі). У жінок, які отримували МІ без інсулінотерапії, спостерігалось вірогідне зниження індексу НОМА порівняно з групою контролю ($p < 0,001$). У групі МІ виявлено меншу варіацію середнього збільшення маси тіла (під час пологів порівняно з періодом до вагітності та в період ПГТТ) порівняно з групою контролю ($p = 0,001$ та $p = 0,019$ відповідно). Жінки, які приймали ІМ та ІМ+ DXI мали значно меншу потребу в посиленні інсулінотерапії. У жінок групи контролю новонароджені мали більшу вагу, ніж у породіль, які отримували інозитолі ($p = 0,032$) [49].

Вплив інозитолу на плід

Сьогодні є докази, що інозитол має ключове значення для формування нервової системи плода, особливо на стадії закриття нервової трубки. Тваринні моделі в гризунів продемонстрували, що дефіцит інозитолу в культурі ембріона призводив до краніальних дефектів нервової трубки (ДНТ). У людей низький рівень МІ в сироватці матері асоціювався з появою в дитини *spina bifida*. Гіпотетично генетичні дефекти міо-інозитол-синтази ISYNA1, яка експресується в плаценті та жовтковому мішку, можуть призвести до низького внутрішньоклітинного рівня МІ в матері та/або ембріона, що спричиняє ДНТ. Докази потенційного захисного ефекту інозитолу щодо спінальних ДНТ були отримані в дослідженнях на моделі мишей із кучерявим хвостом (*curly tail*), які генетично не реагують на профілактичне застосування ФК для

запобігання ДНТ. Додатки інозитолу (МІ та DXI) знижували частоту виникнення *spina bifida* [3].

Механізм позитивного впливу інозитолу може бути пов'язаний із залученням специфічних ізоформ протейнінази С. Високий вміст МІ в центральній нервовій системі, скелетних м'язах і серці підкреслює високу потребу ембріона в МІ, що діє як попередник утворення фосфоінозитів, які опосередковують внутрішньоклітинне передавання сигналів. Імовірно, неоптимальний рівень інозитолу в організмі відіграє роль у відомій асоціації ЦД й ожиріння матері та ДНТ. Точні механізми цього зв'язку не з'ясовані. Як можливий механізм розглядається гіперінсулінемія. ДНТ суттєво корелює зі збільшенням споживання цукру матір'ю, навіть за відсутності явного ЦД, а також з особливостями метаболічного синдрому в матері. Діабетичні тканини схильні до дефіциту інозитолу й містять високі концентрації глюкози. Виснаження пулу інозитолу, а також ДНТ виявлялися в ембріонах гризунів з індукованою гіперглікемією або діабетом; додатки МІ відновлювали його вміст у тканинах та знижували частоту ДНТ, що вказує на роль низького рівня МІ в патогенезі діабетичної ембріопатії. Загалом, на схильність до розвитку ДНТ впливає взаємодія між генетичними та зовнішніми чинниками ризику, зокрема харчуванням матері. Існують переконливі докази, що недостатні концентрації ФК у крові матері сприяють розвитку ДНТ, а прекоцепційний прийом матір'ю ФК у формі добавок або збагачення їжі ФК значно знижує цей ризик. Проте розвиток ДНТ можливий у разі резистентності до ФК [3].

Як відомо, ІР та підвищений рівень глюкози в крові негативно впливають на розвиток плода. Це зумовлює зростання ризику передчасних пологів, вроджених вад, макросомії, надмірної маси тіла новонародженого відносно гестаційного віку, неонатальної гіпоглікемії, респіраторного дистрес-синдрому, жовтяниці та необхідності інтенсивного неонатального догляду [9, 50]. Діти, народжені від матерів із ГД, мають вищу ймовірність розвитку метаболічних порушень у майбутньому, що сприяє збільшенню поширеності ожиріння та діабету на популяційному рівні [51–53]. Значущий вплив МІ на розвиток плода, зокрема здатність запобігати ДНТ, попередження ГД та гестаційної гіпертензії, зниження ризику передчасних пологів і надмірної маси тіла новонародженого, свідчить про його потенційну користь для плода [3, 32–42]. Визначено також позитивні впливи МІ на показники ІР, глікемічного контролю та ліпідного профілю під час вагітності, а також зменшення потреби в інсулінотерапії в жінок із ГД [43–49].

Метформін дедалі частіше застосовують у жінок із високим ризиком ГД до вагітності, а також під час вагітності в поєднанні з інсуліном або як монотерапію ГД [1, 32, 54–56]. Метформін здатний проникати через плаценту, і, хоча загалом вважається безпечним під час вагітності, довгострокових даних щодо його безпеки для потомства недостатньо [1, 3, 9]. В огляді, проведеному Р. Ромео та колегами (2024), було проаналізовано докази щодо використання МІ та метформіну для профілактики ГД у пацієнток із високим ризиком [1]. Порівняння цих молекул підсумовано в таблиці 2.

Отже, МІ демонструє користь для профілактики ГД, особливо в жінок із надмірною масою тіла, ожирінням або СПКЯ. Метформін також ефективний, але має більше побічних ефектів та менш однозначні результати у вагітних. Деякі дослідження, що вивчали комбіноване застосування обох засобів, не показали значущої переваги комбінації над монотерапією МІ [1].

ПОТЕНЦІЙНІ ЕФЕКТИ ІНОЗИТОЛУ В ПАЦІЄНТІВ ПОХИЛОГО ВІКУ

У наукових джерелах дедалі частіше описується широкий спектр супутніх патологій, пов'язаних з ІР, що можуть уражати практично всі системи організму (рис. 3) [57–61]. Серед безпосередніх метаболічних наслідків ІР – ожиріння, хронічне запалення, порушення функції ендотелію, артеріаль-

на гіпертензія, гіперглікемія, ЦД-2, метаболічний синдром, ССЗ, цереброваскулярні розлади, МАСХП, хронічна хвороба нирок, а також підвищений ризик деяких онкологічних патологій [59]. Поширеність цих станів суттєво вища в осіб похилого віку.

Особливості метаболізму інозитулу за гіперглікемії та ІР

У пацієнтів із ЦД часто виявляють порушення екскреції ізомерів інозитулу із сечею: виведення DXI зменшується, а МІ, навпаки, посилюється [62]. В експерименті встановлено, що за умов гіперглікемії поглинання МІ пригнічується внаслідок конкуренції з глюкозою за спільні транспортні механізми, які мають схожу структуру [63]. Зниження внутрішньоклітинного рівня МІ та обмежене його перетворення на DXI призводять до дефіциту обох форм інозитулу. Це вод-

Таблиця 2. Порівняння МІ та метформіну для профілактики ГД у жінок групи ризику

Параметр	МІ	Метформін
Механізм дії	Покращує чутливість до інсуліну через інозитол-фосфогліканові сигнальні шляхи; сприяє транспорту глюкози.	Знижує продукцію глюкози в печінці, покращує периферичну чутливість до інсуліну.
Дозування	2 г двічі на добу + ФК 200 мкг.	Зазвичай 500–2000 мг/добу, залежно від переносимості.
Період застосування	3 кінця І триместру до пологів.	Часто починається до вагітності або в І триместрі; може припинятися після позитивного тесту.
Ефективність у профілактиці ГД	Зниження частоти ГД на 66% у метааналізі трьох РКД.	Дані суперечливі; ефективність залежить від початкового рівня ІР та супутніх факторів.
Побічні ефекти	Добре переноситься; зрідка легкі шлунково-кишкові симптоми.	Часто нудота, діарея, металевий присмак; ризик лактоацидозу за порушення функції нирок.
Додаткові переваги	Зменшення макросомії, передчасних пологів, гіпоглікемії в новонароджених.	Може знижувати ризик прееклампсії, макросомії, але дані неоднозначні.
Застосування за СПКЯ	Часто використовується; покращує овуляцію та метаболізм.	Стандартна терапія; ефективна, але має більше побічних ефектів.

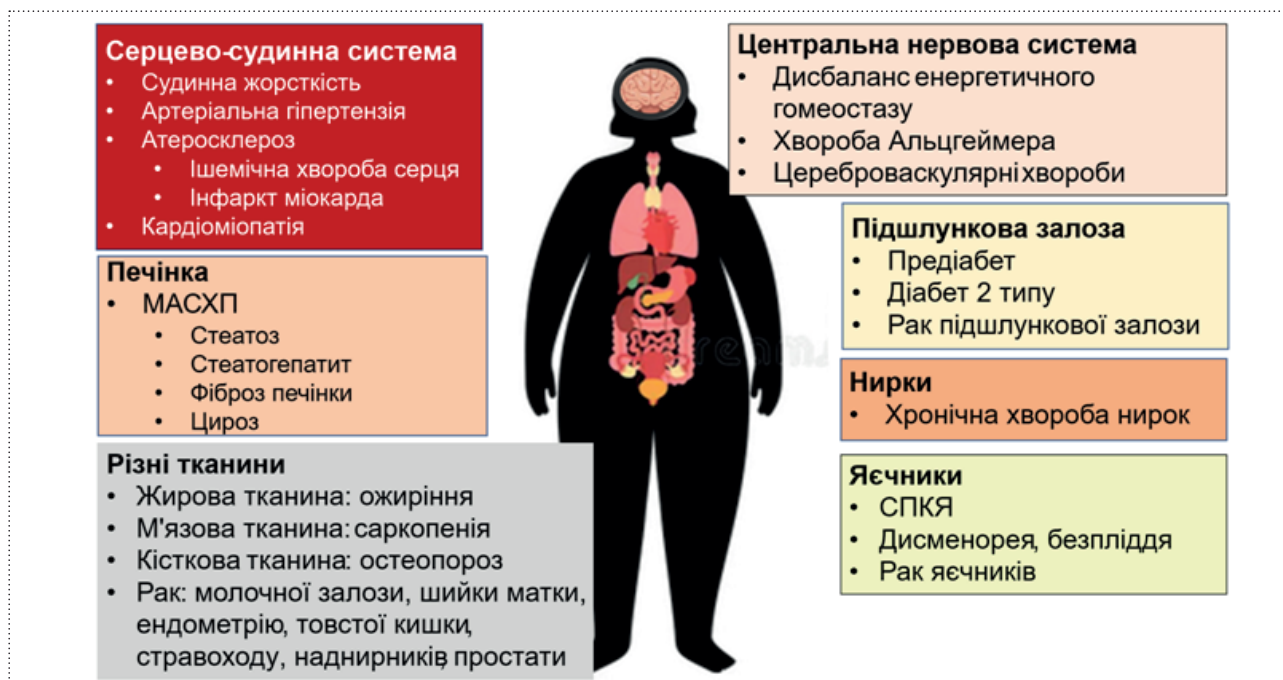


Рисунок 3. Коморбідні стани, що асоціюються з ІР [58–61]

ночас зменшує їхню доступність для синтезу інозитол-фосфогліканів — важливих медіаторів інсулінового сигналіngu всередині клітини [62].

Вплив МІ на постпрандіальну глікемію обумовлений пригніченням всмоктування глюкози в тонкій кишці внаслідок конкуренції за спільні транспортні системи. Водночас МІ сприяє поглинанию глюкози скелетними м'язами, тоді як сама глюкоза, навпаки, пригнічує надходження МІ в клітини. Транспорт інозиту до клітини здійснюється за участі натрій-залежних переносників, які можуть бути блоковані глюкозою через механізм конкурентного інгібування. Така взаємодія пояснює дефіцит інозиту в нервовій тканині за діабетичної нейропатії. Додатково глюкоза може знижувати рівень МІ через активацію глюкозо-сорбітолового шляху, де фермент альдозоредуктаза перетворює глюкозу на сорбітол, а далі — на фруктозу. За наявності гіперглікемії концентрація фруктози зростає, а надлишок сорбітолу підвищує внутрішньоклітинну осмолярність, що знижує транспорт МІ через зменшення експресії відповідних переносників. Інгібування альдозоредуктази дає змогу нормалізувати рівень МІ, знижуючи накопичення сорбітолу. Отже, гіперглікемія значно підвищує потребу організму в МІ [5].

Крім того, ІР та гіперглікемія погіршують здатність тканин засвоювати інозитол, а також порушують конверсію МІ до DXI у певних тканинах (табл. 3). Це пов'язано з тим, що активність епімерази, відповідальних за це перетворення, залежить від наявності інсуліну [5].

Підвищена концентрація глюкози в крові негативно впливає на метаболізм МІ, зменшуючи його абсорбцію та синтез, а також прискорюючи розпад і виведення з організму. У пацієнтів із ЦД типів 1 та 2 спостерігається посилене виведення МІ із сечею, що пов'язано з глюкозо-індукованим пригніченням його реабсорбції в ниркових канальцях. Дефіцит МІ додатково ускладнює дефіцит DXI. Обидві форми інозиту є складовими інозитол-фосфогліканів — ключових вторинних месенджерів інсулінового сигналіngu в клітинах. Їх недостатність не лише сприяє прогресуванню гіперглікемії, а й

ослаблює антиоксидантний захист, посилює оксидативний та глікуючий стрес. Це особливо важливо, оскільки DXI бере участь у регуляції секреції інсуліну, функціонуванні мітохондріального дихального ланцюга та процесах накопичення глікогену [5].

Аномальне співвідношення МІ та DXI у плазмі крові та сечі може слугувати раннім біомаркером ІР та ЦД-2 [64]. З огляду на це, клінічно важливим є фізіологічне дозування МІ та DXI у співвідношенні 40:1, що забезпечує найкращі метаболічні ефекти за комбінованого застосування обох стереоізомерів інозиту [65–69]. Проблеми, пов'язані з адекватним дозуванням DXI, добре ілюструють результати нещодавнього дослідження, яке оцінювало метаболічні та гормональні зміни в жінок з ІР та надмірною масою тіла / ожирінням, які дотримувалися гіпокалорійної середземноморської дієти з додаванням високих доз DXI (2400 мг/добу) [70]. Дослідження охоплювало 48 жінок (середній вік 25–40 років, ІМТ 26–32 кг/м²), яких розділили на дві групи: група контролю (n = 24) дотримувалася дієти; група лікування (n = 24), окрім дієти, приймала DXI. Дослідження тривало 4 місяці. В усіх учасниць визначали рівні глюкози та інсуліну в плазмі крові, індекс НОМА, ліпідний та гормональний профіль. Обидві групи продемонстрували покращення чутливості до інсуліну, зниження рівня глюкози, інсуліну, маси тіла та ІМТ (табл. 4). Проте дослідники виявили несподівані ефекти в групі DXI: підвищення рівнів загального тестостерону, андростендіону, гормону, що зв'язує статеві стероїди, та лютеїнізуючого гормону й зниження рівня естрадіолу (рис. 4), збільшення тривалості менструального циклу, ознаки гіперандрогенізму та менструальних порушень (табл. 4) [70].

На думку дослідників, такі результати пояснюються ендокринною роллю DXI у стероїдогенезі, що призводить до зниження перетворення андрогенів на естрогени через фермент ароматазу. Дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що DXI пригнічує експресію генів ароматази, сприяючи накопиченню андрогенів за рахунок естрогенів [71, 72]. Автори дійшли висновку, що серед-

Таблиця 3. Співвідношення МІ та DXI в різних тканинах у фізіологічних умовах та в умовах ІР [3]

Тканини, органи	Фізіологічний стан		Інсулінорезистентні стани	
	МІ, %	DXI, %	МІ, %	DXI, %
Жирова тканина	65	35	98	2
Печінка	70	30	99,3	0,7
М'язи	74	26	98,1	1,9
Кров	97	3	99,6	0,4
Нирки	98	2	98,2	1,8
Кишківник	98	2	98,2	1,8
Селезінка	98,8	1,2	99	1
Серце	99,5	0,5	99,3	0,7
Мозок	99,5	0,5	99,2	0,8
Фолікулярна рідина	99,1	0,9	15	85
Яєчники (тека)	95,2	4,8	16,7	83,3

Таблиця 4. Порівняльний аналіз ефектів DXI в жінок з IP та ожирінням [70]

Показник	Група контролю	Група лікування	Коментар
Індекс НОМА*, ЛПВЩ	Покращення.	Покращення.	Схожий ефект в обох групах.
Глюкоза, інсулін, ІМТ, холестерин, ЛПНЩ, тригліцериди	Зниження.	Зниження.	
Гормональний профіль	Нормальний або з покращенням.	Підвищення рівнів тестостерону, андростендіону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, лютеїнізуючого гормону.	Несподіваний ефект.
Менструальний цикл	34 (28–35,8) дні → 28,5 (28–32,8) днів.	28 (28–29,8) днів → 32 (30–34) днів.	Ознаки гіперандрогенізму.
Побічні явища	Відсутні.	Гормональні порушення.	Потребує обережності.

* індекс НОМА – оцінка гомеостатичної моделі IP (HOmeostatic Model Assessment).

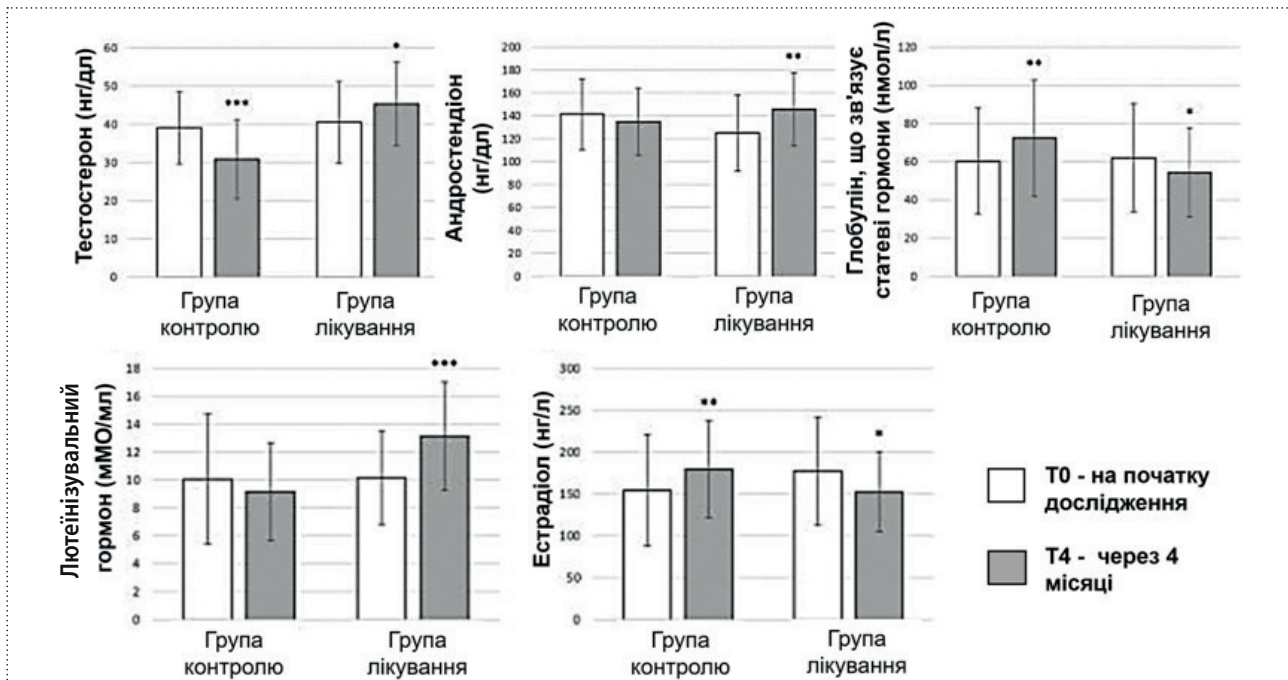


Рисунок 4. Гормональний профіль у жінок з IP та ожирінням на початку та через 4 місяці терапії DXI [70]

Значення виражені як медіана (25-й перцентиль – 75-й перцентиль). * $p < 0,05$ порівняно з Т0; ** $p < 0,01$ порівняно з Т0; *** $p < 0,001$ порівняно з Т0.

ньо- та довготривале застосування високих доз DXI покращує метаболізм, але спричиняє гіперандрогенні ефекти та порушення менструального циклу в жінок з IP та надмірною масою тіла. Щоб уникнути відкриття «скриньки Пандори», автори радять з обережністю призначати DXI в цій когорті та наголошують на важливості подальших досліджень, які б розкрили складну взаємодію між DXI, чутливістю до інсуліну та гормональною регуляцією [70].

Такий парадокс описано в пацієнток зі СПКЯ: яєчники не стають інсулінорезистентними, навіть якщо в жінок є IP та проблеми з овуляцією. Фактично в яєчниках відбувається більше перетворення MI в DXI, яке призводить до низького рівня MI та високого DXI, що водночас спричиняє біологічні дисфункції [3]. Поєднання MI (для фіксації низького рівня MI в яєчнику) та DXI (для фіксації низького рівня DXI в печінці, скелетних м'язах та жировій тканині) має синергетичну користь [5].

ВИСНОВКИ

1. Огляд літератури дав змогу систематизувати сучасні знання про біологічні властивості інозитолів MI та DXI як перспективних метаболічних регуляторів із вираженим мульти-системним ефектом. Інозитолі є ключовими вторинними месенджерами інсуліну, модулюючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи – транслокацію транспортерів глюкози (GLUT4), синтез глікогену, активність фосфатидилінозитол-3-кінази та протеїнкінази B. DXI демонструє додаткові ефекти стимуляції піруватдегідрогенази та енергетичного метаболізму в мітохондріях. Тканинна специфічність співвідношення MI:DXI регулює фізіологічну відповідь тканин-мішеней на інсулін; порушення цього балансу асоціюється з гіперглікемією, компенсаторною гіперінсулінемією та розвитком IP.

2. У групах високого ризику ГД (жінки з ожирінням, сімейним анамнезом ЦД-2) прийом MI в дозі 4 г/добу статистично вірогідно знижував ризик ГД (на 47–66%), передчасних пологів та макросомії. Дані метааналізів підтверджують

ефективність та безпечність використання MI для профілактики ГД. MI також проявляє захисну дію щодо внутрішньоробного розвитку, зокрема в профілактиці ДНТ в умовах дефіциту ФК та гіперглікемії. Натомість DXI як монотерапія не продемонстрував значущого клінічного ефекту; гіперандрогенія, спричинена великими дозами DXI, небажана під час вагітності та вимагає обережності під час застосування в інших груп пацієнтів.

3. У старших вікових групах зростає потреба в інозитолі з огляду на підвищену захворюваність на IP, ЦД-2, МАСХП, остеопороз та ССЗ. Доклінічні та клінічні дані свідчать про позитивний вплив MI на глікемію, індекс НОМА, атерогенні індекси, функцію печінки, регуляцію SIRT1-залежних генів, антиоксидантний статус та гематологічні показники. Виявлені остеогенні та протиостеокластогенні властивості інозитолів відкривають перспективи їх застосування за остеопорозу.

4. Оцінка профілю безпеки засвідчила добру переносність MI навіть у високих дозах (> 12 г/добу); побічні ефекти –

рідкісні, легкі, переважно шлунково-кишкові. DXI у високих дозах (> 1200 мг) вимагає обережного застосування через ризик гормонального дисбалансу. Для оптимізації біодоступності рекомендовані використання поза прийомом їжі та уникнення сорбіту / мальтодекстрину в складі добавок. Застосування желатинових капсул або додавання α -лактальбуміну покращує біодоступність.

5. Незважаючи на позитивні результати, низка клінічних досліджень має обмеження – варіативність доз, невеликі вибірки, короткий термін спостереження, географічну обмеженість. Подальші дослідження мають бути спрямовані на стандартизацію дозування, визначення маркерів відповіді, довготривалі ефекти терапії, а також розробку алгоритмів застосування інозитолів у різних клінічних нозологіях, зокрема в дітей та геріатричних пацієнтів.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Чи має значення форма випуску інозитолу?

Інофолік у формі м'яких желатинових капсул і їхнє унікальне дозування

М'які желатинові капсули інозитолу – це інноваційна форма міо-інозитолу. Міо-інозитол у формі порошку має нижчу біодоступність [1].

Це означає, що для досягнення бажаних результатів потрібна більша кількість порошку, що може спричинити значну кількість побічних ефектів і ускладнити регулярний прийом. М'які желатинові капсули забезпечують рівномірне, більш швидке та краще засвоєння порівняно з іншими пероральними формами [1].

Додатково вчені розробили нову форму м'яких желатинових капсул міо-інозитолу в поєднанні з фолієвою кислотою під назвою Інофолік (Inofolic®).

М'які желатинові капсули – це не просто форма. Кожна м'яка желатинова капсула Inofolic містить 600 мг міо-інозитолу та 200 мкг фолієвої кислоти у формі густої рідини, вкритої герметичною оболонкою. М'яку желатинову капсулу із 600 мг міо-інозитолу було протестовано й порівняно з 2000 мг порошку міо-інозитолу для вивчення біодоступності [2].

Міо-інозитол у м'якій желатиновій капсулі показав краще засвоєння порівняно з порошком. Дві м'які желатинові капсули із 600 мг міо-інозитолу (загалом 1200 мг) мали таку саму біодоступність, як і 4000 мг порошку міо-інозитолу. Також відомо, що вживання кави негативно впливає на біодоступність порошку міо-інозитолу, що пояснює додатковий дефіцит інозитолу за споживання цього напою. Навпаки, супутнє вживання порції кави не вплинуло на всмоктування міо-інозитолу після прийому м'яких желатинових капсул [3].

1. Damian F, Harati M, Schwartzenhauer J, Van Cauwenberghe O, Wettig SD. Challenges of Dissolution Methods Development for Soft Gelatin Capsules. *Pharmaceutics* 2021; 13, 214. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020214.

2. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Mar;9(3):267–71. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953.

3. De Grazia S, Carlomagno G, Unfer V, Cavalli P. Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Sep;9(9):1033–9. DOI: 10.1517/17425247.2012.701616.

Переваги форми софгтель

1. **Комфорт споживачів:** лікарська форма м'яких желатинових капсул була розроблена для маскування неприємного смаку та запаху ліків. Порівняно з таблетками, капсули софгтель зручніше ковтати, коли їх використовують із водою, оскільки м'які желатинові капсули самозмащуються. Вони виглядають привабливіше та приємніше для споживачів.

2. **Технічні переваги:** м'які желатинові капсули мають високу точність та однорідність дозування, а також виготовлені з урахуванням вищих вимог до виробництва та стабільності продукту. Препарати в такій формі зазвичай мають вищу стабільність, оскільки весь процес інкапсуляції може здійснюватися в інертних умовах для захисту ліків проти окислення та деградації.

3. **Аспекти безпеки:** герметичне ущільнення желатинової оболонки захищає наповнювач від забруднення внаслідок контакту з повітрям та навколишнім середовищем. Оболонка може бути розроблена для блокування ультрафіолетового випромінювання.

4. **Переваги біодоступності:** капсули софгтель можуть підвищити біодоступність малорозчинних ліків, покращуючи розчинність та посилюючи абсорбцію в шлунково-кишковому тракті. Водонерозчинні препарати виготовляються у формі софгтелю з використанням ліпофільних носіїв як частини наповнювача, що значно покращує поглинання таких ліків у шлунково-кишковому тракті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Romeo P, D'Anna R, Corrado F. Myoinositol and Metformin in the Prevention of Gestational Diabetes in High-Risk Patients: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2024 Sep 12;13(18):5387. DOI: 10.3390/jcm13185387.
2. Dinicola S, Minini M, Unfer V, et al. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10):2187. DOI: 10.3390/ijms18102187.
3. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.
4. Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K, et al. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules*. 2020 Nov 1;25(21):5079. DOI: 10.3390/molecules25215079.
5. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022 Mar;9(1):e001989. DOI: 10.1136/openhrt-2022-001989.
6. Wojciechowska A, Osowski A, Jóźwik M, et al. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 18;20(22):5787. DOI: 10.3390/ijms20225787.
7. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 ed. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1999. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/who-definition-diagnosis-and-classification-diabetes-mellitus-and-its-complications-1999>
8. IDF Global Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes 2025. *Diabetes Res Clin Pract*. 2025 Jun;224:112238. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112238.
9. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus – A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother*. 2021 Nov;143:112183. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112183
10. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:9132052. DOI: 10.1155/2016/9132052.
11. Sanchis P, Calvo P, Pujol A, et al. Daily phytate intake increases adiponectin levels among patients with diabetes type 2: a randomized crossover trial. *Nutr Diabetes*. 2023 Feb 28;13(1):2. DOI: 10.1038/s41387-023-00231-9.
12. Laganà AS, Myers SH, Forte G, et al. Inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: now and the future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024 Jan-Feb;20(1-2):61–72. DOI: 10.1080/17425255.2024.2306851.
13. Sharma I, Deng F, Liao Y, Kanwar YS. Myo-inositol Oxygenase (MIOX) Overexpression Drives the Progression of Renal Tubulointerstitial Injury in Diabetes. *Diabetes*. 2020 Jun;69(6):1248–63. DOI: 10.2337/db19-0935.
14. Qi H, Deng F, Wang Y, et al. Myo-Inositol Supplementation Alleviates Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury via Inhibition of Ferroptosis. *Cells*. 2022 Dec 21;12(1):16. DOI: 10.3390/cells12010016.
15. Pani A, Giossi R, Menichelli D, et al. Inositol and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review on Deficiencies and Supplementation. *Nutrients*. 2020 Nov 3;12(11):3379. DOI: 10.3390/nu12113379.
16. Arefhosseini S, Roshanravan N, Tutunchi H, et al. Myo-inositol supplementation improves cardiometabolic factors, anthropometric measures, and liver function in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Nutr*. 2023 Feb 7;10:1092544. DOI: 10.3389/fnut.2023.1092544.
17. Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M, Asghari S, et al. Myo-inositol supplementation in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Assessment of sirtuin-1 pathway, atherogenic and hematological parameters. *J Funct Foods*. 2024;116:106197. DOI: 10.1016/j.jff.2024.106197.
18. Krishnan A, Muthusami S. Hormonal alterations in PCOS and its influence on bone metabolism. *J Endocrinol*. 2017 Feb;232(2):R99–R113. DOI: 10.1530/JOE-16-0405.
19. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Nov 6;14:2029–49. DOI: 10.2147/TCRM.S138000.
20. Dai Z, Chung SK, Miao D, et al. Sodium/myo-inositol cotransporter 1 and myo-inositol are essential for osteogenesis and bone formation. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):582–90. DOI: 10.1002/jbmr.240.
21. Zulfarina MS, Syarifah-Noratiqah SB, Nazrun SA, et al. Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 May 31;17(2):145–54. DOI: 10.9758/cpn.2019.17.2.145.
22. Kim H, McGrath BM, Silverstone PH. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders—focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies. *Hum Psychopharmacol*. 2005 Jul;20(5):309–26. DOI: 10.1002/hup.693.
23. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Oct;12(10):1181–96. DOI: 10.1080/17425255.2016.1206887.
24. Owczarczyk-Saczonek A, Lahuta LB, Ligor M, et al. The Healing-Promoting Properties of Selected Cyclitols-A Review. *Nutrients*. 2018 Dec 3;10(12):1891. DOI: 10.3390/nu10121891
25. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1752–6. DOI: 10.1210/jc.2008-2327.
26. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, et al. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int J Womens Health*. 2013 Aug 7;5:477–86. DOI: 10.2147/IJWH.S41021.
27. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(52):e5698. DOI: 10.1097/MD.00000000000005698.
28. Miriello D, Galanti F, Cignini P, et al. Uterine fibroids treatment: do we have new valid alternative? Experiencing the combination of vitamin D plus epigallocatechin gallate in childbearing age affected women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Apr;25(7):2843–51. DOI: 10.26355/eurrev_202104_25537.
29. Graf E, Eaton JW. Dietary suppression of colonic cancer. Fiber or phytate? *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):717–8. DOI: 10.1002/1097-0142(19850815)56:4<717::aid-cnrcr2820560402>3.0.co;2-4.
30. Afrin S, AlAshqar A, El Sabeh M, et al. Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies. *Nutrients*. 2021 May 21;13(6):1747. DOI: 10.3390/nu13061747
31. Pillai RA, Islam MQ, Selvam P, et al. Placental Inositol Reduced in Gestational Diabetes as Glucose Alters Inositol Transporters and IMPA1 Enzyme Expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 23;106(2):e875–e890. DOI: 10.1210/clinem/dgaa814.
32. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Jun; 28(6):440–2. DOI: 10.3109/09513590.2011.633665.
33. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):854–7. DOI: 10.2337/dc12-1371.
34. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):310–5. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000958.
35. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Oct;29(19):3234–7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478.
36. Santamaria A, Alibrandi A, Di Benedetto A, et al. Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):300.e1–300.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.018.
37. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, et al. Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(42):e1604. DOI: 10.1097/MD.0000000000001604.
38. Farren M, Daly N, McKeating A, et al. The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus With Antenatal Oral Inositol Supplementation: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):759–63. DOI: 10.2337/dc16-2449.
39. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jan;299(1):55–68. DOI: 10.1007/s00404-018-5005-0.
40. Mashayekh-Amiri S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Abdolalipour S, Mirghafourvand M. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2022 Jul 6;14(1):93. DOI: 10.1186/s13098-022-00862-5.
41. Wei J, Yan J, Yang H. Inositol Nutritional Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Jul 9;14(14):2831. DOI: 10.3390/nu14142831
42. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweller J, et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 15;2(2):CD011507. DOI: 10.1002/14651858.CD011507.pub3.
43. Lubin V, Shojai R, Darmon P, Cosson E. A pilot study of gestational diabetes mellitus not controlled by diet alone: First-line medical treatment with myoinositol may limit the need for insulin. *Diabetes Metab*. 2016 Jun;42(3):192–5. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.01.005.
44. Guarnotta V, Cuva G, Imbergamo MP, Giordano C. Myoinositol supplementation in the treatment of gestational diabetes mellitus: effects on glycaemic control and maternal-fetal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jun 26;22(1):516. DOI: 10.1186/s12884-022-04852-3
45. Kulshrestha V, Balani S, Kachhawa G, et al. Efficacy of myoinositol in treatment of gestational diabetes mellitus in Asian Indian women: A pilot randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 May;260:42–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.017.
46. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011 Aug;28(8):972–5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x.
47. Malvasi A, Kosmas I, Mynbaev OA, et al. Can trans resveratrol plus d-chiro-inositol and myo-inositol improve maternal metabolic profile in overweight pregnant patients? *Clin Ter*. 2017 Jul-Aug;168(4):e240–e247. DOI: 10.7417/T.2017.2013.
48. D'Anna R, Corrado F, Loddio S, et al. Myoinositol plus α-lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep*. 2021 Apr 23;11(1):8866. DOI: 10.1038/s41598-021-88329-x.

49. Fraticelli F, Celentano C, Zecca IA, et al. Effect of inositol stereoisomers at different dosages in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetol*. 2018 Aug;55(8):805–12. DOI: 10.1007/s00592-018-1157-4.

50. Goedegebuure EAR, Koning SH, Hoogenberg K, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus diagnosed according to the WHO–2013 and WHO–1999 diagnostic criteria: a multicentre retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 May 10;18(1):152. DOI: 10.1186/s12884-018-1810-5.

51. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019 Jun;62(6):905–14. DOI: 10.1007/s00125-019-4840-2.

52. Chen A, Tan B, Du R, et al. Gestational diabetes mellitus and development of intergenerational overall and subtypes of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Aug 28;23(1):320. DOI: 10.1186/s12933-024-02416-7.

53. Nakshine VS, Jogdand SD. A Comprehensive Review of Gestational Diabetes Mellitus: Impacts on Maternal Health, Fetal Development, Childhood Outcomes, and Long-Term Treatment Strategies. *Cureus*. 2023 Oct 23;15(10):e47500. DOI: 10.7759/cureus.47500.

54. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Apr;26(4):275–80. DOI: 10.3109/09513590903366996.

55. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jun;35(6):511–4. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.

56. Rajasekaran K, Malhotra N, Mahey R, et al. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist

cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Feb;38(2):140–7. DOI: 10.1080/09513590.2021.1981282.

57. Esser N, Utschneider KM, Kahn SE. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes: Reply to Johnson JD [letter]. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2345–7. DOI: 10.1007/s00125-021-05511-6.

58. Zhao X, An X, Yang C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 28;14:1149239. DOI: 10.3389/fendo.2023.1149239.

59. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6;7(1):216. DOI: 10.1038/s41392-022-01073-0.

60. Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, et al. The Impact of Dysmetabolic Sarcopenia Among Insulin Sensitive Tissues: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 10;12:716533. DOI: 10.3389/fendo.2021.716533.

61. Martiniakova M, Biro R, Penzes N, et al. Links among Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Osteoporosis: Bone as a Target. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 28;25(9):4827. DOI: 10.3390/ijms25094827.

62. Kennington AS, Hill CR, Craig J, et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990 Aug 9;323(6):373–8. DOI: 10.1056/NEJM199008093230603.

63. Haneda M, Kikkawa R, Arimura T, et al. Glucose inhibits myo-inositol uptake and reduces myo-inositol content in cultured rat glomerular mesangial cells. *Metabolism*. 1990 Jan;39(1):40–5. DOI: 10.1016/0026-0495(90)90145-3.

64. Asplin I, Galasko G, Lamer J. Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of

control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jul 1;90(13):5924–8. DOI: 10.1073/pnas.90.13.5924.

65. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 May;16(5):575–81.

66. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Apr;27(4):256–62. DOI: 10.3109/09513590.2010.538099.

67. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17(4):537–40.

68. Roseff S, Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol*. 2020 Mar 27;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.

69. Elnashar AM. Update on obesity and assisted reproductive technology. *Middle East Fertil Soc J*. 2023; 28 (1). DOI: 10.1186/s43043-022-00126-2.

70. Basciani S, Nordio M, Spizzichini ML, Gnassi L. Unexpected effects of treating insulin-resistant obese women with high-dose D-chiro-inositol: opening Pandora's box. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Apr 1;16:1399308. DOI: 10.3389/fendo.2025.1399308.

71. Sacchi S, Marinaro F, Tondelli D, et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Aug 31;14(1):52. DOI: 10.1186/s12958-016-0189-2.

72. Bevilacqua A, Dragotto J, Lucarelli M, et al. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5691. DOI: 10.3390/ijms22115691

ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРОФІЛЬ У ЖІНОК ІЗ ДІАБЕТОМ ТА ІНШИМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНИМИ СТАНАМИ

Огляд літератури

Л.К. Соколова, д. мед. н., лікарка-ендокринолог, старша наукова співробітниця, завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Ю.Б. Бельчіна, к. мед. н., лікарка-ендокринолог ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

В огляді літератури були узагальнені наявні дані про біологічні властивості інозитолів — природної групи поліолів (цукрів), класифікованих як циклогексаноли. Ці сполуки широко представлені в харчових продуктах (зернових, бобових, горіхах, насінні, баштанних культурах, овочах і фруктах). В організмі людини інозитол є невіддільним компонентом фосфоліпідів клітинних мембран, фосфатів ядра та ліпопротеїнів плазми крові. Завдяки цьому він бере участь у численних клітинних функціях: осморегуляції, регуляції іонних каналів та передачі сигналів таких гормонів, як інсулін, фолікулоstimулювальний гормон та інші. Інозитол є метаболічним регулятором із вираженням мультисистемним впливом. Ізомери міо-інозитол (MI) та D-хіро-інозитол (DXI) посилюють чутливість до інсуліну, знижуючи потребу в ньому та, як наслідок, зменшуючи гіперінсулінемію. Із цієї причини інозитолі визнані вторинними медіаторами інсуліну. Вони модулюють внутрішньоклітинні сигнальні шляхи: транслокацію транспортерів глюкози, синтез глікогену, активність фосфатидилінозитол-3-кінази та протейнінази B. DXI також стимулює піруватдегідрогеназу та енергетичний метаболізм у мітохондріях. Тканинно-специфічне співвідношення MI:DXI регулює фізіологічну реакцію тканин-мішеней на інсулін. Порушення цього балансу корелює з розвитком інсулінорезистентності, гіперглікемії та компенсаторної гіперінсулінемії. Дані метааналізи свідчать про ефективність MI для профілактики гестаційного діабету та внутрішньоутробного розвитку плода. Зокрема, у жінок із високим ризиком гестаційного діабету прийом MI в дозі 4 г/добу значно знижує ризик його розвитку на 47–66%, а також ризик передчасних пологів та макросомії. Також MI допомагає запобігти дефектам нервової трубки в умовах дефіциту фолієвої кислоти чи гіперглікемії. Доклінічні та клінічні дані вказують на користь ізомерів MI та DXI в лікуванні метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Крім того, MI позитивно впливає на глікемію та індекс HOMA, атерогенні індекси, регуляцію SIRT1-залежних генів, антиоксидантний статус та гематологічні показники. Остеогенні та протистеокластогенні властивості інозитолів відкривають нові перспективи їх застосування в терапії остеопорозу.

Ключові слова: інозитол, міо-інозитол, D-хіро-інозитол, цукровий діабет, гестаційний діабет, інсулінорезистентність, розвиток плода.

INFLUENCE OF INOSITOL ON THE METABOLIC PROFILE IN WOMEN WITH DIABETES AND OTHER INSULIN-RESISTANT CONDITIONS

Literature review

L.K. Sokolova, MD, endocrinologist, senior researcher, head of the Department of Diabetology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Y.B. Belchina, PhD, endocrinologist, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

The literature review summarizes the current data on the biological properties of inositols – a natural group of polyols (sugars) classified as cyclohexanols. These compounds are widely represented in food products (cereals, legumes, nuts, seeds, melons, vegetables and fruits).

In the human body, inositol is an integral component of phospholipids of cell membranes, nuclear phosphates and blood plasma lipoproteins. As a result, inositol participates in numerous cellular functions: osmoregulation, regulation of ion channels and signaling of hormones such as insulin, follicle-stimulating hormone and others. Inositol is a metabolic regulator with a pronounced multisystem effect.

Isomers myo-inositol (MI) and D-chiro-inositol (DCI) increase insulin sensitivity, reducing the need for it and, as a result, reducing hyperinsulinemia. For this reason, inositols are recognized as secondary insulin mediators. They modulate intracellular signaling pathways: translocation of glucose transporters, glycogen synthesis, activity of phosphatidylinositol-3-kinase and protein kinase B. DCI also stimulates pyruvate dehydrogenase and energy metabolism in mitochondria. The tissue-specific ratio of MI:DCI regulates the physiological response of target tissues to insulin. Disruption of this balance correlates with the development of insulin resistance, hyperglycemia, and compensatory hyperinsulinemia.

Meta-analyses have demonstrated the efficacy and safety of MI for the prevention of gestational diabetes and intrauterine fetal development. In particular, in women at high risk of gestational diabetes, MI at a dose of 4 g/day significantly reduces its risk by 47–66%, as well as the risk of preterm birth and macrosomia. MI may also help prevent neural tube defects in conditions of folic acid deficiency or hyperglycemia.

Preclinical and clinical data indicate the benefits of MI and DXI isomers in the treatment of metabolic-associated steatosis of the liver. In addition, MI has a positive effect on glycemia and the HOMA index, atherogenic indices, regulation of SIRT1 genes, antioxidant status and hematological parameters. Osteogenic and anti-osteoclastogenic properties of inositols open new prospects for their use in the therapy of osteoporosis.

Keywords: inositol, myo-inositol, D-chiro-inositol, diabetes mellitus, gestational diabetes, insulin resistance, fetal development. □