

Evaluación de estesiomeros de Mio-inositol sobre la resistencia a la insulina en diabetes mellitus gestacional

Evaluation of Mio-inositol esthesiomers on insulin resistance in gestational diabetes mellitus

Ana Yesenia Terrazas-Ortiz ^a, José A. Ariza-Ortega^b, Quinatzin Y. Zafra-Rojas ^c, Esther Ramirez-Romero^d

Abstract:

Inositol is a carbocyclic polyalcohol and through its epimerization of its hydroxyl groups nine possible stereoisomers are generated, two of them (Mio-inositol and D-chiro-inositol) with physiological and clinical relevance. It has been reported that inositol and the combination of Mio-inositol with D-chiro-inositol reduce the incidence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) in risk groups such as women with obesity. The objective of this systematic review was to evaluate Mio-inositol on insulin resistance in GDM. This work was a documentary research, based on the review of literature in digital databases. Five articles were selected, which indicated that the consumption of 4 g of mio-inositol in humans has beneficial effects on insulin resistance in obese women, since it exerts a homeostatic effect on glucose concentration by translocating GLUT4 to the plasma membrane, improving its uptake and inhibiting adenylate cyclase, which reduces the release of free fatty acids from adipose tissue. Therefore, inositol could have a therapeutic role in cases of insulin resistance and mild hyperglycemia.

Keywords:

D-chiro-inositol, gestational diabetes mellitus, inositol, insulin resistance, mio-inositol

Resumen:

El inositol es un polialcohol carbocíclico y mediante su epimerización de sus grupos hidroxilo se generan nueve posibles estereoisómeros, dos de ellos (Mio-inositol y D-quiroinositol) con una relevancia fisiológica y clínica y se ha informado que el inositol y la combinación de Mio-inositol con D-quiro-inositol reducen la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) en grupos de riesgo como mujeres con obesidad. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar el Mio-inositol sobre la resistencia a la insulina en DMG. Este trabajo fue una investigación documental, basada en la revisión de literatura en bases digitales. Se seleccionaron cinco artículos, donde se indicó que el consumo de 4 g de Mio-inositol en humanos tiene efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina en mujeres con obesidad ya que ejerce un efecto homeostático en la concentración de glucosa por una translocación de GLUT4 en la membrana plasmática mejorando su captación e inhibiendo la adenilato ciclase lo cual reduce la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. Por lo tanto, el inositol podría tener un papel terapéutico en casos de resistencia a la insulina e hiperglucemia leve.

Palabras Clave:

Diabetis mellitus gestacional, D-quiro-inositol, inositol, mio-inositol, resistencia a la insulina

^a Ana Yesenia Terrazas Ortiz, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0009-0003-3685-8789>, Email: tc382507@uaeh.edu.mx

^b José A. Ariza Ortega, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-2163-4593>, Email: jose_ariza@uaeh.edu.mx

^c Quinatzin Y. Zafra-Rojas Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <http://orcid.org/0000-0002-5295-9972>, Email: quinatzin_zafra@uaeh.edu.mx

^d Esther Ramirez-Romero Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo | Instituto de Ciencias de la Salud | San Agustín Tlaxiaca-Hidalgo | México, <https://orcid.org/0000-0002-9928-8600>, Email: esther_ramirez@uaeh.edu.mx

peso han convertido a la insulina en una opción problemática y controvertida (3).

Introducción

A nivel mundial, la incidencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) se ha convertido en un trastorno metabólico de alta incidencia significativo, la DMG se refiere a cualquier grado de tolerancia anormal a la glucosa detectado por primera vez durante el embarazo, esto representa el 90%–95% de todos los pacientes con hiperglucemia durante el embarazo, puede aumentar el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres con hipertensión durante el embarazo, preeclampsia, parto prematuro, macrosomía e hiperinsulinemia, condiciones como estas pueden traer graves consecuencias para la madre y el recién nacido, además, el 60% de los pacientes con DMG desarrollarán diabetes tipo 2 dentro de los 5 a 10 años posteriores al parto, y la probabilidad de que su descendencia desarrolle trastornos metabólicos como diabetes, obesidad e hipertensión puede ser de 2 a 8 veces mayor que la de la descendencia materna normal, por lo tanto, es fundamental mejorar las consecuencias negativas de la DMG para la salud a largo plazo de las madres y los bebés (1).

Las mujeres embarazadas desarrollan una menor sensibilidad a la insulina con el aumento de la edad gestacional, la sensibilidad a la insulina adaptada en la madre garantiza un aporte suficiente de nutrientes para el feto en crecimiento (2). En mujeres con diabetes mellitus gestacional, la sensibilidad a la insulina se reduce aún más, con episodios repetidos de hiperglucemia, el feto recibe demasiada glucosa y varios estudios en pacientes con diabetes gestacional han demostrado una correlación entre el aumento de los niveles de glucosa en sangre y complicaciones en el parto (2). Según estudios que incluyen mujeres embarazadas con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, las grandes variaciones en los niveles de glucosa en sangre causan más complicaciones que los niveles de glucosa en sangre constantemente elevados (2).

Existen estrategias para el manejo de la diabetes gestacional, incluyendo medidas farmacológicas y no farmacológicas, sin embargo, ninguna de ellas ha generado resultados prometedores a largo plazo hasta la fecha, actualmente, el primer paso recomendado para el manejo incluye modificaciones en el estilo de vida y la dieta y, si la intervención no farmacológica resulta insuficiente, la administración de antihiper glucémicos orales o insulina (3). Se sabe que la insulina, el tratamiento más conocido para la DMG, causa efectos secundarios, su método de administración engorroso y la alta probabilidad de efectos secundarios como hipoglucemia y aumento de

El inositol es un polialcohol carbocíclico. Mediante la epimerización de sus grupos hidroxilo, se pueden generar nueve posibles estereoisómeros, dos de ellos de gran relevancia fisiológica y clínica: el mio-inositol y el D-quiroinositol(4). Se ha informado que el inositol y la combinación de m-io-inositol con D-quiro-inositol reducen la incidencia de DMG en grupos de riesgo, como mujeres con obesidad y mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), sin embargo, hasta la fecha, ningún estudio ha investigado si el mio-inositol y el D -quiro-inositol en combinación disminuyen la incidencia de DMG en mujeres que están en riesgo debido a antecedentes familiares de diabetes (5).

En vista de los posibles beneficios del inositol, es fundamental realizar una evaluación exhaustiva y crítica de su eficacia en el tratamiento de diabetes gestacional. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar el mio-inositol sobre la resistencia a la insulina en la diabetes gestacional.

Inositol

El inositol, un ciclohexano-1,2,3,4,5,6-hexol, es un polialcohol de azúcar carbocíclico que se acumula en el riñón, el cerebro, el hígado y otros tejidos, mide la transducción de señales celulares en respuesta a diversos neurotransmisores, hormonas y factores de crecimiento(5). El inositol puede convertirse en nueve estereoisómeros diferentes mediante la epimerización de sus grupos hidroxilo: mio-inositol, mucosinositol, escilinositol, epiinositol, L-quiroinositol, D-quiroinositol, neoinositol, cis-inositol y aloinositol (5).

Se ha demostrado que dos de ellos median los efectos posreceptor de la insulina: el mio-inositol (MI-cis-1,2,3,5-trans-4,6-ciclohexanohehexol) y el D-quiroinositol (DCI-cis-1,2,4-trans-3,5,6-ciclohexanohehexol) (Figura 1) (6).

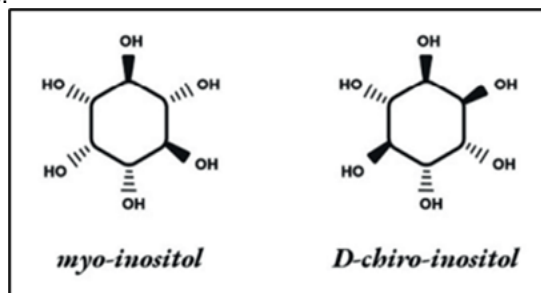


Figura 1. Estructura química del Mio-inositol y D-chiro-inositol (5).

El inositol también es un componente clave de los fosfolípidos de la membrana celular en forma de trifosfato de inositol (IP3) que desempeña un papel fundamental en las vías dependientes de la proteína G

(7). Las vías dependientes del inositol traducen la señal de algunas hormonas, entre ellas la vasopresina, la hormona liberadora de tirotrópica (TRH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH), la angiotensina II y la GnRH (7).

Además, el inositol actuó como un osmolito en algunos tejidos, como la médula renal y el cerebro, donde la osmolaridad tiene un significado biológico fundamental, se ha informado que el inositol (ya sea en la isoforma Mio-inositol o D-chiro-inositol) media la captación de glucosa al mejorar la sensibilidad a la insulina. Los efectos miméticos de la insulina de Mioinositol o sus isómeros parecen derivar del fosfoglicano de inositol (IPG) que contiene Mio-inositol y D-chiro-inositol. El IPG actúa como un segundo mensajero en las vías de señalización de la insulina y desempeña un papel vital en la activación de las enzimas implicadas en la captación y utilización de la glucosa(7).

Desafortunadamente, no se ha determinado ningún requerimiento de inositol dietético en humanos a pesar de la demostración de signos de deficiencia de inositol en varias especies animales, es importante destacar que la ingesta de cafeína en la dieta (en particular, el café) aumenta la necesidad de mioinositol (8). El aumento de la edad, el uso de antibióticos, la ingesta de azúcar y carbohidratos refinados, la deficiencia de sodio, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 1 y tipo 2 aumentan la necesidad de mio-inositol, los tejidos con mayor contenido de inositol, como los riñones, el cerebro y las células sanguíneas, generalmente ya no son consumidos por los humanos, además, otros alimentos con alto contenido de sustancias formadoras de inositol, como el hígado, los granos, las semillas y los frijoles, no se consumen fácilmente (8).

Mio-inositol

El mio-inositol y sus derivados desempeñan numerosas funciones en diferentes grupos taxonómicos, incluyendo la regulación de la permeabilidad de los canales iónicos, el flujo metabólico, los niveles de fosfato, la señalización de la insulina, la transcripción y exportación del ARNm, la traducción, la respuesta al estrés y el desarrollo embrionario (4).

En los seres humanos, una gran cantidad de mio-Inositol (aproximadamente 1 g/día) se aporta mediante la ingesta alimentaria, siendo los cereales, las legumbres, las semillas oleaginosas y los frutos secos las principales fuentes, pero una proporción significativa de los requerimientos diarios todavía se sintetiza de forma endógena (aproximadamente 4 g/día), siendo los riñones los principales contribuyentes (9).

El mio-inositol participa en la modulación de una amplia gama de vías de señalización a través de sus derivados, incluyendo fosfatos de inositol, pirofosfatos,

fosfolípidos y proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol, sin embargo, uno de sus isómeros más relevantes, es decir, el D-quirositol (D-quiros-Ins), no entra en esta intrincada red (10). Más bien, probablemente actúa como tal o a través de sus derivados de fosfoglicano (IPG), bajo estimulación de insulina, las enzimas epimerasas específicas de tejido convierten el mio-Inositol en su estereoisómero Dchiro-Inositol, esta reacción irreversible sufre un ajuste fino que conduce a concentraciones muy diferentes de los dos isómeros en diferentes tejidos (10). Además, ambos inositoles participan en la constitución de los anclajes de proteínas ancladas a glicosilfosfatidilinositol (GPI) en los que representan el núcleo fosfolipídico, los fosfoglicanos que incorporan mio-Ins (IPG-A) o D-chiro-Ins (IPG-P) se liberan tras la estimulación de la insulina mediante la hidrólisis de los lípidos GPI ubicados en la lámina externa de la membrana celular, los IPG influyen en los procesos metabólicos intracelulares, especialmente modulando varias etapas del metabolismo oxidativo y no oxidativo de la glucosa, así como ejerciendo diversas acciones similares a la insulina (10). Cabe mencionar que el mio-inositol también promueve la translocación a la membrana plasmática del transportador de glucosa GLUT4, lo que mejora la captación de glucosa, a la vez que reduce la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo (10).

El D-chiro-Ins aumenta la actividad de la glucógeno sintasa, y su disponibilidad aumenta notablemente en tejidos con grandes depósitos de glucógeno, como el hígado o el músculo esquelético, además, mientras que el IPG-P promueve la activación de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y las fosfatasa PDH (PDHP), el IPG-A inhibe tanto la proteína quinasa A como la adenilil ciclasa (AC)(10). Además, los IPG aumentan la expresión de ARNm y proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS1), PI3K y AKT, regulando positivamente el nivel de la proteína p-AKT y regulando negativamente la proteína GSK3 β , en general, estos efectos pueden considerarse actividades "miméticas de la insulina"(10).

Además, el D-chiro-Ins aumenta la actividad de la PDH y, por lo tanto, mejora la transformación oxidativa de la glucosa a lo largo del ciclo de Krebs, esto resulta en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), cabe destacar que la escasez de ATP y la sobreestimulación de la insulina conducen a la sobreactivación de IP6K1, que a su vez promueve la síntesis de 5-difosfoinositol pentakisfosfato (5-IP7), este pirofosfato reduce la sensibilidad a la insulina al impedir la interacción entre Akt y PI3K y perjudicar la GSK3 β (10).

D-Chiro-Inositol y Mio-Inositol en la resistencia a la insulina

De manera endógena, el mio-Inositol se sintetiza a partir de glucosa-6-fosfato (G6P), que se isomeriza a inositol-3-fosfato (InsP3) por la enzima D-3-mio-inositol-fosfato sintasa (inositol sintasa, Ino1 o MIPS1). Luego,

a través del inositol monofosfatasa-1 (IMPA-1 o IMPasa), InsP3 se desfosforila en mio-inositol libre. El mio-Inositol libre también podría obtenerse a través de la desfosforilación de inositol-1,4,5-trisfosfato (InsP3) e inositol-1,4-bisfosfato (InsP2)(9).

Cuando la producción endógena de mio-inositol es insuficiente para satisfacer las necesidades biológicas humanas, se hace necesaria una ingesta adecuada de inositol ya sea a través de alimentos específicos y/o suplementos. (Figura 2)(9).

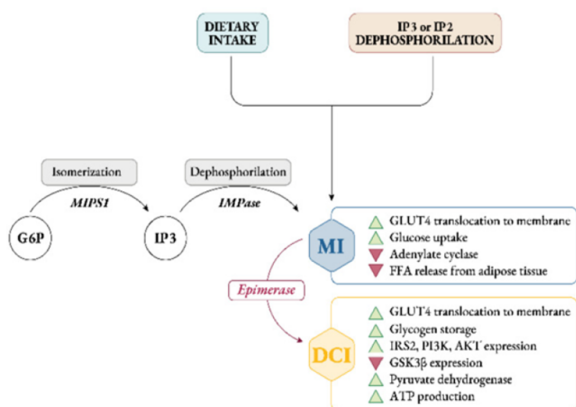


Figura 2. Síntesis, fuentes y función del mioinositol y el D-chiroinositol en la vía de señalización de la insulina (9).

Intracelularmente, mio-inositol promueve la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática para mejorar la captación de glucosa, inhibe la adenilato ciclasa y reduce la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, esto podría explicar por qué los tejidos con alta utilización de glucosa, como el cerebro, el corazón y el ovario, contienen una gran cantidad de mio-inositol en comparación con otros tejidos(9).

Bajo estimulación con insulina, las enzimas epimerasas específicas de cada tejido convierten el mio-inositol en su estereoisómero D-chiro-inositol (D-chiro-Ins), esta es una reacción unidireccional que permite que cada órgano y tejido se beneficie de un equilibrio específico y adecuado entre el contenido de mio-Ins y D-chiro-Ins, asegurando las funciones metabólicas correctas y el consiguiente estado fisiológico (9).

D-chiro-Ins estimula la glucógeno sintasa, y sus niveles aumentan relativamente en aquellos tejidos involucrados en el almacenamiento de glucógeno, como el hígado o el músculo esquelético, además, D-chiro-Ins aumenta la expresión de ARNm y proteínas de IRS2, PI3K y AKT, regulando positivamente el nivel de la proteína P-AKT y negativamente el nivel de la proteína GSK3β (Figura 2); todos ellos son actores clave en la transducción de señales de insulina y otras hormonas(9).

Mediante estas actividades, D-chiro-Ins reduce la cantidad de glucosa citosólica, creando un gradiente

de glucosa que facilita la captación adicional de glucosa a través de la movilización de transportadores GLUT4, que se expresan en vesículas intracelulares que posteriormente se translocan a la membrana celular, además, D-chiro-Ins está involucrado en la estimulación de la piruvato deshidrogenasa, que induce la glucólisis y el ciclo de Krebs, lo que resulta en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (9).

A través de todos estos mecanismos, los mio-inositol y los D-chiro-Ins pueden ejercer su efecto sensibilizador de la insulina, disminuyendo así los requerimientos de insulina, que en consecuencia se reflejan en concentraciones circulantes más bajas de insulina (9).

Metodología

La presente búsqueda sistemática se realizó en artículos recuperados de la plataforma, springerlink PubMed, ScienceDirect, y la biblioteca digital de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH), para identificar estudios publicados entre 2015 y 2025 con base en palabras clave como " inositol, " resistencia a la insulina y " diabetes gestacional". Posteriormente, se examinó estos artículos en función de su alcance, la exhaustividad de la información y la calidad de la investigación y artículos publicados en inglés y/o español. Una de las limitaciones que se tuvieron fue que aún no hay suficientes estudios para determinar la dosis de inositol.

Resultados

Se encontraron 5 artículos, los cuales arrojaron resultados en sujetos de diferentes edades con diabetes gestacional (Tabla 1).

Todos los estudios presentes en esta revisión evaluaron el efecto de la suplementación con inositol o en su isoforma mio-inositol.

Discusión

La conversión de mio-inositol a Dchiro-inositol (DCI), origina resistencia a la insulina debido a que el mio-inositol inhibe la absorción duodenal de glucosa y reduce los aumentos de glucosa en sangre a través de una afinidad competitiva por el mismo sistema transportador. Irónicamente, sin embargo, el mio-inositol mejora la captación muscular de glucosa. La glucosa también altera la captación celular de mio-inositol. Los inhibidores del transporte de sodio-glucosa previenen la captación de glucosa e inositol. El inositol es transportado a la célula por transportadores acoplados a iones de sodio, y la glucosa puede inhibir competitivamente la captación de inositol a través de esta vía, originando un desequilibrio en los tejidos sensibles a la hormona (músculo, grasa e hígado) y los niveles bajos de DCI son cuantificados en orina y en tejido muscular de pacientes con diabetes tipo 2 y estos valores se relacionan con la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes sanos, por lo

que la falta de mio-inositol reduce los niveles de DCI y agrava la resistencia a la insulina(8). En un estudio sobre el consumo de mio-inositol más α -lactoalbúmina se observó una disminución de la resistencia a la insulina (valores HOMA: $3,1 \pm 1,4$ frente a $6,1 \pm 3,4$; $p = 0,0002$) y el crecimiento fetal (percentiles de circunferencia abdominal: $54,9 \pm 23,5$ frente a $67,5 \pm 22,6$;

$p = 0,006$) en mujeres con diabetes mellitus gestacional (11), estos efectos se atribuyen a que el Mio-inositol (MI) y el Dchiro-inositol (DCI) están mediados por algunos inositolfosfoglicanos (IPG), conocidos como segundos mensajeros.

Tabla 1 Mio-inositol en pacientes con diabetes gestacional con resistencia a la insulina

Grupo de intervención	Tiempo de intervención	Dosis utilizada	Resultados	Referencias
120 pacientes de entre 18 y 44 años con diagnóstico de diabetes gestacional.	12 meses, de octubre de 2018 a octubre de 2019	Grupo de intervención: 2 g de mio-inositol más 50 mg de α -lactoalbúmina más 200 mcg de ácido fólico dos veces al día. En el grupo control 200 mcg de ácido fólico dos veces al día durante 2 meses.	Se observó una disminución significativa de la tasa de mujeres que necesitaron insulina (6,7 % frente a 20,3 %, $p = 0,03$) y de partos prematuros (0 frente a 15,2 %, $p = 0,007$).	(D'Anna, R., et al., 2021).
93 mujeres embarazadas que acudieron al Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular	2 años, 3 meses desde enero de 2014 a abril de 2016	40 mujeres recibieron tratamiento con 250 mg/día de D- quiroinositol , 1,75 g/día de D- mioinositol , 12,5 mg/día de zinc, 10 mg/día de metilsulfonilmetano y 400 mg/día de ácido 5-metiltetrahidrofólico. Las otras 43 mujeres (grupo control) recibieron únicamente 400 mg/día de ácido fólico.	Después de la semana 24 de embarazo, se registró la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional materna en 18 mujeres del grupo control y en 5 mujeres del grupo tratado (RR=3,35; IC del 95%=1,37–8,17; $P=0,0028$)	(Dell'Edera, D., et al., 2017)
220 pacientes embarazadas que acudían a las Unidades de Ginecología y Obstetricia	El reclutamiento comenzó a principios de 2012 y duró 36 meses	El grupo tratado recibió 2 g de mio-inositol dos veces al día más 200 mg de ácido fólico, mientras que el grupo placebo solo recibió 200 mg de ácido fólico dos veces al día.	La incidencia de diabetes gestacional fue significativamente menor en el grupo de mio-inositol que en el grupo placebo (11,6 % frente a 27,4 %, respectivamente; $p = 0,004$).	(Santamaria, A., et al., 2016).
200 mujeres embarazadas de 11 a 13 +6 semanas de gestación.	3 años desde diciembre de 2019 y diciembre de 2022.	Se dividió aleatoriamente en dos grupos: El grupo MI recibió Mio-inositol y ácido fólico (4000 mg Mio- inositol y 400 mcg de ácido fólico al día), mientras que el grupo control recibió solo ácido fólico (400 mcg de ácido fólico al día).	La resistencia a la insulina, evaluada mediante HOMA-IR, fue significativamente menor en el grupo MI que en el grupo control ($P = 0,045$).	(Asimakopou los, G., et al., 2024).
180 Mujeres embarazadas con diabetes gestacional.	1 de enero de 2012 y requirió cuatro años	El grupo control recibieron 400 mg de ácido fólico al día. El grupo MI recibió 4000 mg de mio-inositol más 400 mg de ácido fólico al día durante todo el embarazo. El grupo DCI recibió 500 mg de D- quiroinositol más 400 mg de ácido fólico al día. El grupo MI/DCI recibió 27,6 mg de D- quiroinositol y 1100 mg de mio-inositol al día.	Los controles glucémicos basales, a la hora y a las 2 horas fueron significativamente menores en los grupos expuestos ($p < 0,001$, $0,011$ y $0,037$, respectivamente). La reducción del riesgo relativo relacionada con el resultado primario fue de 0,083, 0,559 y 0,621 para los grupos MI, DCI y MI/DCI.	(Celentano, C., et al., 2020).

Estos mediadores son entonces internalizados y modifican la actividad enzimática y el metabolismo intracelular, imitando la acción de la insulina, cuando la insulina se une a su receptor, estos IPG son generados por hidrólisis de lípidos de glicosilfosfatidilinositol (GPI) y/o proteínas específicas localizadas en la parte externa de la membrana celular. Se forman dos IPG: IPG-DCI (o IPG-P) e IPG-MI (o IPG-A). IPG-P activará directamente el glucógeno sintasa, pero también la activará indirectamente a través de la activación de la fosfoproteína fosfatasa 1 (PP1). IPG-A causa la captación directa de glucosa e inhibe la proteína quinasa A del AMPc y la adenilato ciclasa, activando así la PP1. Estos efectos permiten una disminución en los niveles de glucosa en sangre (efecto similar a la insulina), independientemente de la señal que pasa a través del receptor de insulina(6).

En otro estudio relacionado se comparó la relación entre la diabetes gestacional y el inositol y se reportó que la síntesis, el metabolismo y/o la excreción renal de MI y DCI se alteran al inicio del embarazo en mujeres embarazadas con diabetes gestacional (16). Esto se debe a que los estados de resistencia a la insulina provocan un aumento de las pérdidas urinarias de mio-inositol, principalmente debido a la inhibición de la reabsorción renal de mio-inositol mediada por la glucosa. Una reducción del mio-inositol disminuye la DCI, en la que una deficiencia de ambos contribuye a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético, el hígado y las células grasas (8).

Por otro lado, Asimakopoulos, G. et al.(2024), realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto, donde participaron 200 mujeres embarazadas de 11 a 13 semanas de gestación, donde se dividieron aleatoriamente en dos grupos: grupo MI y grupo control, la incidencia de DMG, se encontró significativamente menor en el grupo MI ($n = 14$, 14.9%) en comparación con el grupo control ($n = 28$, 28.5%) ($P = 0.024$), además los valores de glucosa en la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de las mujeres tratadas con MI también fueron significativamente menores en comparación con los sujetos control ($P < 0.001$), la resistencia a la insulina se encontró menor para las mujeres del grupo MI en comparación con el grupo control. En particular, el HOMA-IR (Evaluación del Modelo de Homeostasis - Resistencia a la Insulina) fue significativamente menor en el grupo de intervención que en el grupo control ($p = 0,045$). Estos resultados se relacionan con el hexakisfosfato de inositol (IP6) el cual algunos estudios nos dicen reduce la glucosa en sangre y retrasa la digestión y absorción de carbohidratos. El IP6 desempeña un papel en la modulación de la sensibilidad a la insulina en los adipocitos y tiene propiedades antidiabéticas que pueden mediar directamente a través de los adipocitos. IP6 también puede imitar los efectos de la insulina para disminuir la expresión del ARNm y la tasa de transcripción del gen del fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), que produce una enzima esencial en la gluconeogénesis, después de la activación de 8-bromo-cAMP en hepatocitos (17).

Por último, Celentano, C., et al., (2020) analizaron los efectos de diferentes estereoisómeros de inositol en la dieta sobre la resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG), el estudio se realizó a 180 Mujeres embarazadas con diabetes gestacional, las cuales se dividieron en cuatro grupos: el primer grupo con

mio-inositol (MI), el segundo con D-quiroinositol (DCI), el tercer grupo mio-inositol y D-quiroinositol combinados (MI/DCI) y el cuarto grupo fue placebo. Los controles glucémicos basales, a la hora y a las 2 horas fueron significativamente menores en los grupos expuestos ($p < 0,001$, 0,011 y 0,037, respectivamente). La reducción del riesgo relativo relacionada con el resultado primario fue de 0,083, 0,559 y 0,621 para los grupos de MI, DCI y MI/DCI. Obteniendo este resultado debido a que tanto el Mio-inositol(MI) como el Dchiroinositol (DCI) funcionan como segundos mensajeros de la insulina, aunque median diferentes acciones de la insulina en humanos. Existe una interacción entre la captación de MI y la captación de glucosa celular, y el contenido de MI se eleva en tejidos como el cerebro, el corazón y el ovario que tienen una alta utilización y consumo de glucosa. El MI también inhibe la adenilato ciclasa, lo que reduce la liberación de ácidos grasos libres de los tejidos adiposos. Por el contrario, los niveles de DCI se elevan en los tejidos especializados en el almacenamiento de glucógeno, incluidos el hígado, el músculo y la grasa, mientras que el DCI tiene baja abundancia en los tejidos con una alta utilización de glucosa (18).

El mio-inositol debe considerarse en pacientes con resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, SOP y en aquellas con o en riesgo de diabetes gestacional, los niveles elevados de glucosa reducen los niveles de mio-inositol en los tejidos y aumentan su degradación y eliminación renal. El mio-inositol se ha utilizado de forma segura durante décadas en numerosos estudios en personas con resistencia a la insulina y SOP. (8). Dado que el D-chiro-inositol se obtiene del mio-inositol, debe considerarse que la depleción de este último inducida por fármacos, también influye en los niveles de D-chiro-inositol, por lo tanto, administrar la combinación de mio-inositol y D-chiro-inositol parece ser terapéuticamente más eficaz que suplementar solo con mio-inositol, de hecho, incluso si el mio-inositol se convierte de forma natural en D-chiro-Ins, la suplementación combinada de estos dos isómeros permitirá reequilibrar la depleción de inositol y sus consecuencias de forma más eficiente y en menos tiempo(9).

Tanto los profesionales sanitarios como las pacientes deben considerar la incertidumbre de la evidencia, así como sus valores y preferencias individuales, al tomar decisiones conjuntas sobre el uso de inositol para el SOP. Dado el interés de las pacientes en el uso de inositol, se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para establecer una base de evidencia más sólida y comprender mejor el posible papel del inositol en el manejo del SOP (19).

Conclusión

La administración de inositol en su estereoisómero más importante, el mio-inositol contribuye a reducir los niveles de glucosa en sangre al mejorar la sensibilidad a la insulina. Dado su efecto favorable sobre el equilibrio de la glucosa, el inositol podría tener un papel terapéutico en casos de resistencia a la insulina e hiperglucemia leve. No obstante, antes de considerar el inositol como una opción terapéutica para el control de la hiperglucemia, es

imprescindible abordar un aspecto clave en realizar una revisión detallada de los posibles efectos adversos asociados al uso de dosis elevadas de inositol.

Referencias

- [1] Huifen, Z., Yaping, X., Meijing, Z., Huibin, H., Chunhong, L., Fengfeng, H., & Yaping, Z. (2022). Effects of moderate-intensity resistance exercise on blood glucose and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Journal of diabetes and its complications*, 36(5), 108186. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108186>
- [2] Rasmussen, L., Christensen, M. L., Poulsen, C. W., Rud, C., Christensen, A. S., Andersen, J. R., Kampmann, U., & Ovesen, P. G. (2020). Effect of High Versus Low Carbohydrate Intake in the Morning on Glycemic Variability and Glycemic Control Measured by Continuous Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus-A Randomized Crossover Study. *Nutrients*, 12(2), 475. <https://doi.org/10.3390/nu12020475>
- [3] Tahir, F., & Majid, Z. (2019). Inositol Supplementation in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*, 11(9), e5671. <https://doi.org/10.7759/cureus.5671>
- [4] Kiani, A. K., Paolacci, S., Calogero, A. E., Cannarella, R., Di Renzo, G. C., Gerli, S., Della Morte, C., Busetto, G. M., De Berardinis, E., Del Giudice, F., Stuppia, L., Facchinetti, F., Dinicola, S., & Bertelli, M. (2021). From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(5), 2390–2402.
- [5] Maria Farren, Niamh Daly, Aoife McKeating, Brendan Kinsley, Michael J. Turner, Sean Daly; The Prevention of Gestational Diabetes Mellitus With Antenatal Oral Inositol Supplementation: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 1 June 2017; 40 (6): 759–763. <https://doi.org/10.2337/dcl16-2449>
- [6] Philippe Merviel, P. J. (19 de JANUARY de 2021). Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive Health*, 18(13), 2. doi: 10.1186/s12978-021-01073-3.
- [7] Zarezaheh M , Dehghani A , Faghfour AH , et al. Suplementación con inositol e índice de masa corporal : una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados . *Obes Sci Pract* . 2022 ; 8 (3) : 387-397 . <https://doi.org/10.1002/osp4.569>
- [8] DiNicolantonio, J. J., & H O'Keefe, J. (2022). Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open heart*, 9(1), e001989. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989>
- [9] Dinicola, S., Unfer, V., Facchinetti, F., Soulage, C. O., Greene, N. D., Bizzarri, M., Laganà, A. S., Chan, S. Y., Bevilacqua, A., Pkhaladze, L., Benvenga, S., Stringaro, A., Barbaro, D., Appetecchia, M., Aragona, C., Bezerra Espinola, M. S., Cantelmi, T., Cavalli, P., Chiu, T. T., Copp, A. J., ... Wdowiak, A. (2021). Inositols: From Established Knowledge to New Approaches. *International journal of molecular sciences*, 22(19), 10575. <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>
- [10] Bizzarri, M.; Monti, N.; Piombaro, A.; Angeloni, A.; Verna, R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients* (2023), 15, 1875. <https://doi.org/10.3390/nu15081875>
- [11] D'Anna, R., Corrado, F., Loddio, S., Gullo, G., Giunta, L., & Di Benedetto, A. (2021). Myo-inositol plus α -lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Scientific reports*, 11(1), 8866. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88329-x>
- [12] Dell'Edera, D., Sarlo, F., Allegritti, A., Simone, F., Lupo, M. G., & Epifania, A. A. (2017). The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomedical reports*, 7(2), 169–172. <https://doi.org/10.3892/br.2017.939>
- [13] Santamaria, A., Di Benedetto, A., Petrella, E., Pintaudi, B., Corrado, F., D'Anna, R., ... Facchinetti, F. (2015). Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(19), 3234–3237. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478>
- [14] Asimakopoulos, G., Pergialiotis, V., Antsaklis, P. et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: an open-label, randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 310, 1895–1903 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07618-8>
- [15] Celentano, C., Matarrelli, B., Pavone, G., Vitacolonna, E., Mattei, P. A., Berghella, V., & Liberati, M. (2020). The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(5), 743–751. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.15000545>
- [16] Murphy, A., Shamshirsaz, A., Markovic, D. et al. La excreción urinaria de mioinositol y D- quiroinositol al inicio del embarazo aumenta en embarazadas con diabetes mellitus gestacional. *Reprod. Sci.* 23 , 365–371 (2016). <https://doi.org/10.1177/1933719115602767>
- [17] Chatree, S., Thongmaen, N., Tantivejkul, K., Sitticharoon, C. y Vucenik, I. (2020). Función de los inositoles y fosfatos de inositol en el metabolismo energético. *Molecules* , 25 (21), 5079. <https://doi.org/10.3390/molecules25215079>
- [18] Facchinetti, F., Cavalli, P., Copp, A. J., D'Anna, R., Kandarakis, E., Greene, N. D. E., Unfer, V., & Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research (2020). An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 16(12), 1187–1198. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1828344>
- [19] Fitz, V., Graca, S., Mahalingaiah, S., Liu, J., Lai, L., Butt, A., Armour, M., Rao, V., Naidoo, D., Maunder, A., Yang, G., Vaddiparthi, V., Witchel, S. F., Pena, A., Spritzer, P. M., Li, R., Tay, C., Mousa, A., Teede, H., & Ee, C. (2024). Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(6), 1630–1655. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad762>