

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

МАСТЕР АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ
ИСХРАНА И СУПЛЕМЕНТАЦИЈА

МАСТЕР РАД

УЛОГА ИНОЗИТОЛА У ЛЕЧЕЊУ СУБКЛИНИЧКОГ ХИПОТИРЕОИДИЗМА

Ментор:

Prof dr Душан Ђурић

Студент:

Mr Ph Милан Цекић

Крагујевац, 2025

САДРЖАЈ

1. УВОД	3
1.1. Преглед физиологије штитасте жлезде	4
1.2. Инозитол: биохемијска својства и механизми	5
1.3. Улога инозитола у физиологији штитне жлезде	8
1.4. Инозитол у лечењу субклиничког облика хипотиреозе	10
1.5. Потенцијалне предности и механизми инозитола у здрављу штитне жлезде	13
1.6. Ограничења тренутних истраживања и недостатака у знању	15
2. МЕТОДОЛОГИЈА, ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА, ИСТРАЖИВАЧКА ПИТАЊА ..	20
2.1. Методологија	16
2.2. Циљеви истраживања	18
2.3. Истраживачка питања	18
3. РЕЗУЛТАТИ	20
3.1. Улога инозитола у синтези и регулацији тироидних хормона	20
3.2. Утицај инозитола на нивое хормона који стимулише штитасту жлезду (TSH) код особа са субклиничким хипотироидизмом	21
3.3. Клиничке користи које се могу приметити суплементацијом инозитола код пацијената са субклиничким хипотироидизмом	25
3.4. Поређење суплементације инозитолом са конвенционалним третманима (нпр. левотироксин) у лечењу субклиничког хипотироидизма	27
3.5. Потенцијални нежељени ефекти и ризици повезани са суплементацијом инозитола код пацијената са поремећајима штитне жлезде	28
3.6. Оптимална доза и трајање суплементације инозитолом за лечење субклиничког хипотироидизма	30
3.7. Суплементација инозитола, подржати и здравље штитне жлезде код особа са стањима која утичу на функцију штитне жлезде, као што је синдром полицистичних јајника (PCOS)	32
4. ДИСКУСИЈА	33
5. ЗАКЉУЧАК	35
6. ЛИТЕРАТУРА	36

1. УВОД

Субклиничка хипотиреоза је ендокрини поремећај који се све чешће дијагностикује захваљујући широкој доступности лабораторијске дијагностике. Дефинише се као стање у којем је ниво тиреостимулишућег хормона (*TSH*) повишен, док су серумске концентрације слободних тиреоидних хормона (*fT3* и *fT4*) у границама референтних вредности. Иако често асимптоматска, субклиничка хипотиреоза може бити удружена са неспецифичним симптомима попут умора, депресије, дислипидемије и благо успореног метаболизма, а такође се повезује и са повећаним ризиком од кардиоваскуларних болести, неплодности и прогресије у клинички изражену хипотиреозу.^{2,3}

Најчешћи узрок субклиничке хипотиреозе јесте аутоимуни тироидитис (Хашимотов тироидитис), при којем долази до постепеног разарања тироидног ткива посредством аутоантитела, пре свега *anti-TPO* и *anti-Tg* антитела. Управо у овом контексту, последњих година све више пажње се посвећује улогама микронутријената и природних молекула у модификацији тока болести и очувању функције штитне жлезде.^{1,2,3}

Мио-инозитол, природни циклични алкохол из породице инозитола, учествује у бројним ћелијским функцијама, укључујући сигналне путеве, осморегулацију и регулацију хормонске осетљивости. Његова улога у ендокриним процесима постаје све значајнија, посебно у области репродуктивног здравља, инсулинске резистенције и тироидних обољења. У последњој деценији, мио-инозитол је предмет бројних истраживања као потенцијални додатак у терапији аутоимуних и субклиничких облика хипотиреозе. Истраживања су показала да суплементација мио-инозитолом, посебно у комбинацији са селеном, може довести до смањења *TSH* вредности, побољшања ултразвучне слике штитне жлезде и редукције нивоа аутоантитела, што указује на његову имуномодулаторну и тиреорегулаторну улогу.^{6,11}

Упркос обећавајућим резултатима, примена мио-инозитола у клиничкој пракси још увек није довољно стандардизована, а механизми његовог деловања у контексту субклиничке хипотиреозе нису у потпуности разјашњени. Такође, потребан је опрез у тумачењу резултата постојећих студија услед хетерогености испитаних популација и различитих протокола суплементације.^{1,11}

С обзиром на актуелност теме и све већи интерес за нефармаколошке приступе у регулацији функције штитне жлезде, циљ овог прегледног рада јесте да анализира постојеће научне доказе о ефикасности и потенцијалним механизмима деловања миоинозитола у терапији субклиничке хипотиреозе, са посебним освртом на његове ефекте код пацијената са аутоимуним тироидитисом. Рад такође има за циљ да идентификује празнине у знању и укаже на могуће правце будућих истраживања.

1.1. Преглед физиологије штитасте жлезде

Штитна жлезда је непарни ендокрини орган смештен у предњем делу врата, испред трахеје, састављен од два лобуса повезана истмусом. Њена главна функција је синтеза, складиштење и ослобађање тироидних хормона — тријодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), који имају кључну улогу у регулацији метаболизма, раста, терморегулације и функционисања готово свих ткива у организму.^{1,11}

Секреција тироидних хормона је регулисана хипоталамо-хипофизарно-тироидном осом. Хипоталамус лучи тиреотропин-ослобађајући хормон (TRH), који стимулише хипофизу да лучи тиреостимулишући хормон (TSH). TSH делује на фоликуларне ћелије штитне жлезде, стимулишући синтезу и ослобађање T_3 и T_4 . Ови хормони затим путем негативне повратне спреге инхибирају даљу секрецију TRH и TSH , чиме се одржава хормонска равнотежа (слика 1).^{1,2}

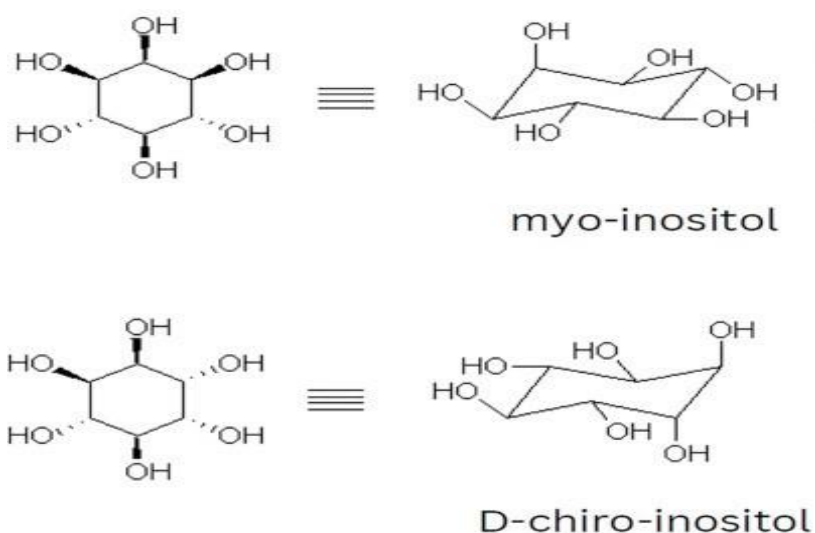
Синтеза тироидних хормона почиње активношћу натријум–јодид симпортера (NIS), који уноси јод из крвотока у фоликуларне ћелије. Јод се потом органификује и уграђује у тирозинске остатке тироглобулина, формирајући монојодтирозин (MIT) и дијодтирозин (DIT), од којих се кондензацијом стварају T_3 (од $MIT + DIT$) и T_4 (од два DIT). Ови хормони се затим чувају у фоликуларном колоиду и по потреби ослобађају у циркулацију.¹¹

У крвотоку, већина тироидних хормона је везана за транспортне протеине, пре свега тироксин-везујући глобулин (TBG), док је само мали проценат у слободној, биолошки активној форми. T_4 представља главни хормон који лучи штитна жлезда, али се периферно у ткивима конвертује у активнији T_3 , уз помоћ ензима дејодиназа.^{2,3}

Тироидни хормони утичу на велики број физиолошких процеса — убрзавају базални метаболизам, стимулишу синтезу протеина, повећавају потрошњу кисеоника, утичу на липидни и угљенохидратни метаболизам, као и на кардиоваскуларни и нервни систем. Њихова равнотежа је кључна за нормално функционисање организма, а дисфункција штитне жлезде може довести до низа патолошких стања, укључујући хипотиреозу, хипертиреозу и аутоимуне болести попут Хашимотовог тироидитиса.^{1,11}

1.2. Инозитол: Биохемијска својства и механизми

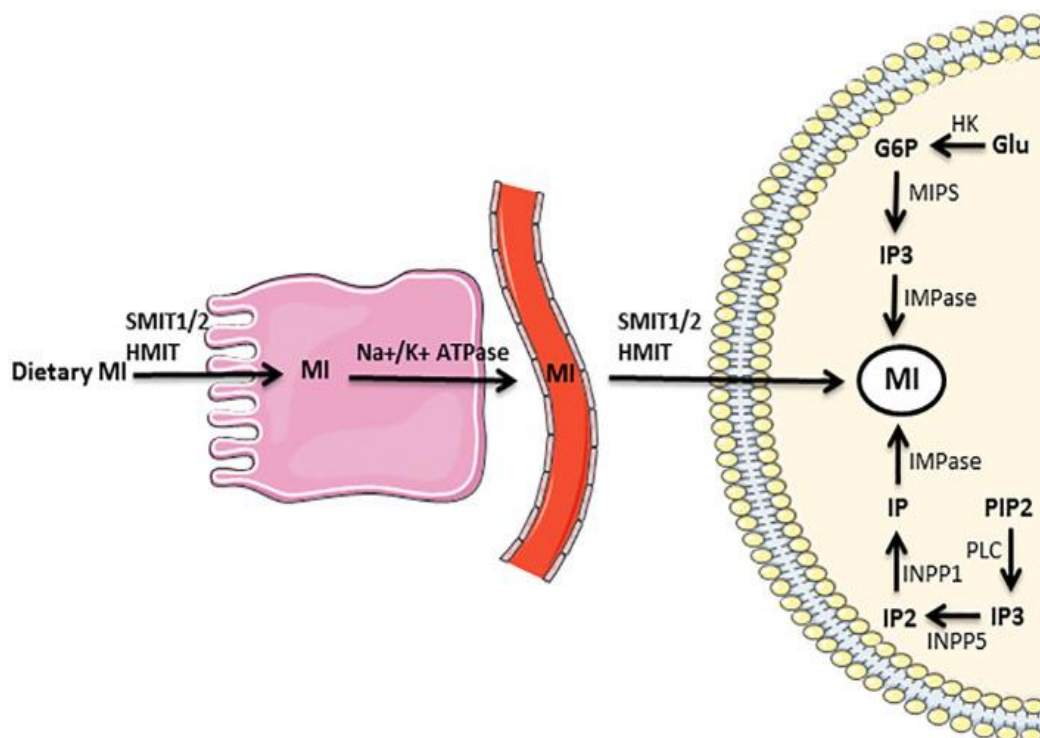
Инозитол је циклични хексахол (шећерни алкохол) са 6 хидроксилних група и постоји у 9 могућих изоформи (стереоизомери). Најпознатији изомери су *myo*-inositol и *D*-chiro-inositol (слика 1). Инозитол је кључна компонента есенцијалних фосфолипида мембране као што су фосфатидилинозитол (*PI*), фосфатидилинозитол-фосфат (*PIP*), фосфатидилинозитол-бифосфат (*PIP2*) и фосфатидилинозитол-трифосфат (*PIP3*) и игра кључну улогу у међућелијској сигнализацији. Хидролизом *PIP2* под утицајем ензима фосфолипаза Ц долази до стварања инозитол 3 фосфата (*IP3*) који стимулише ослобађање калцијума из ендоплазматичног ретикулума, чиме се покрећу бројни ћелијски процеси, укључујући регулацију синтезе хормона и ћелијску пролиферацију кроз различите сигналне путеве.⁶



Слика 1. изомери, *myo inositol*, *D chiro inositol*⁴

Мио инозитол (*MI*) је најзаступљенија и најзначајнија форма инозитола која се налази у људском телу. Мио инозитол се добија ендегеном биосинтезом и уносом путем хране, при чему се велике количине налазе у различитим врстама хране као што су пасуљ, цитруси (осим лимуна), орашати плодови и житарице. Гастроинтестинална апсорпција је омогућена путем активног транспортног механизма који укључује *Na⁺/K⁺/ATPazu*. Рецептори који уносе мио инозитол из екстрацелуларне течности у мембрану мукозних ћелија дуоденума и јејунума називају се натријум зависни мио инозитол транспортери 1 и 2 (*SMIT1/2*) и H⁺ мио инозитол транспортер (*HMIT*) (слика 2).¹

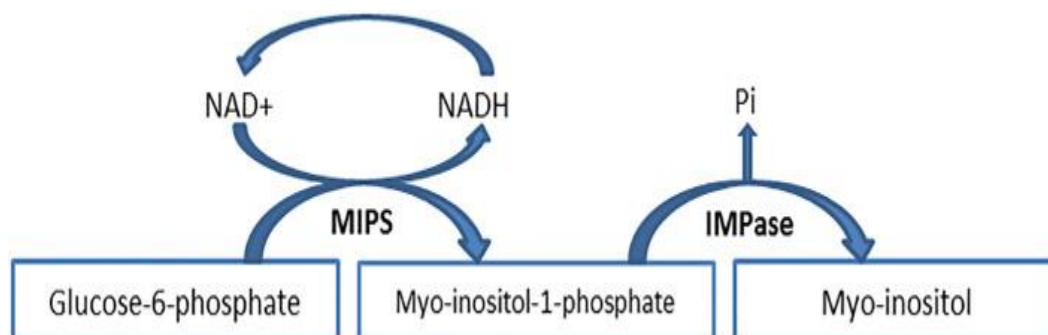
Ендегена синтеза мио инозитола обухвата још један значајан пут генерисања мио инозитола из инозитол фосфата. Наиме, инозитол фосфат настаје из инозитол 3 фосфата (*IP3*) деловањем два ензима, инозитол полифосфатаза (*INNP5*) где уклањањем једне фосфатне групе прво добијамо инозитол 2 фосфат (*IP2*) а затим деловањем инозитол монофосфатазе (*INNP1*) уклања се још једна фосфатна група и настаје инозитол монофосфат. На њега делује инозитол монофосфатаза (*IMPase*) и настаје инозитол, односно изомеризацијом мио инозитол (слика 2).⁴



Слика 2. Снабдевање мио-инозиталом које ћелија треба долази из три различита извора: биосинтеза мио-инозитола која укључује две различите биохемијске реакције, дефосфорилацију *IPs* и апсорпцију из гастроинтестиналног тракта. Потпун опис се налази у тексту. *G6P* је глукоза-6-фосфат, *Glu* је глукоза, *HK* је хексокинеза, *HMIT* је H⁺-мио-инозитал транспортер, *IMPase* је инозитол

монофосфатаза, *INPP1* је инозитол полифосфат-1-фосфатаза, *INPP5* је инозитол полифосфат-5-фосфатаза, *IP* је инозитол монофосфат, *IP2* је инозитол бисфосфат, *IP3* је инозитол трифосфат, *MI* је мио-инозитал, *MIPS* је мио-инозитал фосфат синтаза, *Na⁺/K⁺ ATPaza* је натријум–калијум аденозин трифосфатаза, *PIP2* је фосфатидилинозитал бисфосфат, *PLC* је фосфолипаза Ц, *SMIT1/2* су натријум зависни мио-инозитал транспортери 1 и 2.⁴

De novo синтезом мио-инозитола се ствара из глюкоза 6 фосфата при процесу коју захтева помоћ два ензима мио-инозитол-фосфат-синтетазе (*MIPS*) који конвертује глюкоза-6-фосфат у мио-инозитол-1-фосфат (*MIIP*) уз учествовање *NAD⁺* коензима, и ензим инозитол-монофосфатаза (*IMPase*) која дефосфорилује мио-инозитол-1-фосфат (*MIIP*) како би настао мио-инозитол (*MI*) (слика 3).⁴



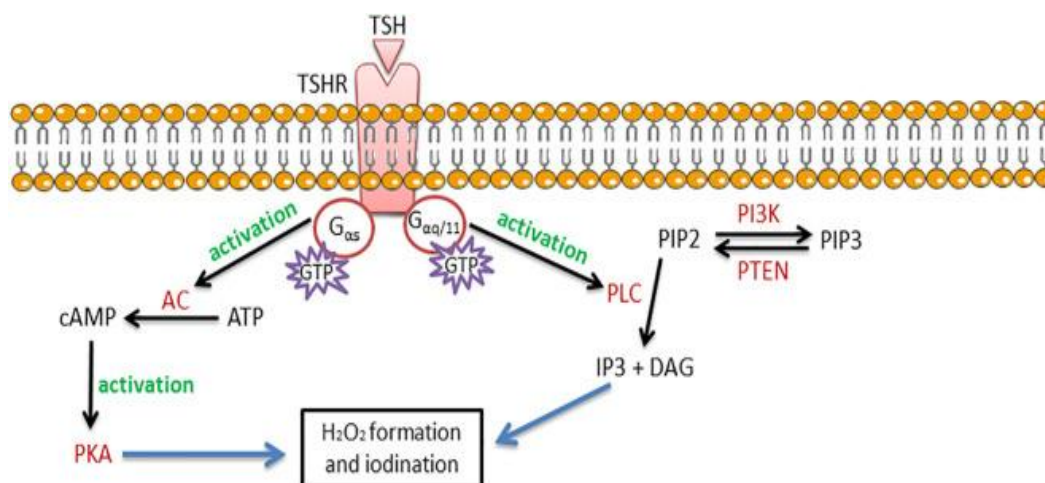
Слика 3. *De novo* биосинтеза мио-инозитола из глюкозе-6-фосфата. Процес конверзије глюкозе-6-фосфата у мио-инозитол-1-фосфат прати серију узастопних реакција које укључују редукцију *NAD⁺* у *NADH*. На крају, *NADH* се оксидује у *NAD⁺* када процес буде завршен. *IMPase* је инозитол монофосфатаза, *MIPS* је мио-инозитол фосфат синтаза, *NAD* је никотинамид аденин динуклеотид, *NADH* је никотинамид аденин динуклеотид-хидроген, *Pi* је неоргански фосфат.⁴

Катаболизам МИ има кључну улогу у одржавању хомеостазе инозитола. Овај процес се углавном одвија у бубрезима кроз ензимску активност мио-инозитол оксигеназе (*MIOX*), ензима који садржи нехем гвожђе, а који је одговоран за претварање мио инозитола у глукуронску киселину. Даље се Д-глукуронска киселина претвара у Д-ксилулозу-5-фосфат, која потом улази у пентозо-фосфатни пут. Настали крајњи производи користе се за производњу оксидативне енергије.¹¹

Механизми деловања инозитола огледају се у повећању инсулинске осетљивости и имонумодулаторном деловања кроз учествовање у међућелијској сигнализацији.^{1,2,3}

1.3. Улога инозитола у физиологији штитне жлезде

Мио-инозитол игра централну улогу у регулацији функције штитасте жлезде кроз учешће у *TSH*-зависној интрацелуларној сигнализацији. По везивању тиреостимулишућег хормона (*TSH*) за свој рецептор на мембрани тироцита, активирају се два одвојена, али допуњујућа сигнална пута: *cAMP*/протеин-киназа А (*PKA*) пут и фосфатидил-инозитол/калцијум/протеин-киназа Ц (*PKC*) пут. Мио-инозитол је кључан за овај други, мање заступљен али функционално веома значајан пут. Он служи као прекурсор за инозитол-трифосфата (*IP3*), који стимулише ослобађање калцијума из ендоплазматског ретикулума. Паралелно, диацилглицерол (*DAG*), други производ активације фосфолипазе Ц, активира протеин киназу Ц (*PKC*), што додатно утиче на ћелијску сигнализацију. Процес почиње када *TSH* (хормон који стимулише штитну жлезду) активира *TSH* рецептор (*TSHR*) на мембрани фоликуларних ћелија штитне жлезде. *TSH* се везује за свој рецептор, што активира *Gas* и *Gaq* подјединице хетеротримеричког G протеина. У овом процесу, *Gaq* подјединица активира фосфолипазу Ц (*PLC*). Фосфолипаза Ц катализује разлагање *PIP2* у диацилглицерол (*DAG*) и инозитол трифосфат (*IP3*). *DAG* остаје у мембрани и активира протеин киназу Ц (*PKC*), која има бројне циљне протеине унутар ћелије који регулишу разне процесе, укључујући производњу хормона. *IP3* путује у цитоплазму и активира калијумове канале на ендоплазматичком ретикулуму, што доводи до ослобађања калцијума у цитозолу. Повећани нивои калцијума у цитоплазми активирају бројне ензиме и протеине који даље утичу на процесе унутар ћелије, укључујући синтезу хормона штитне жлезде. Друга активирана *Gas* подјединица G протеина активира аденилат циклазу (*AC*). Активна аденилат циклаза претвара *ATP* у *cAMP*. *cAMP* је секундарни посредник који утиче на бројне процесе унутар ћелије. *cAMP* активира *PKA* (протеин киназу А). Активирани *PKA* фосфорилише бројне циљне протеине унутар ћелије, укључујући оне који су директно укључени у синтезу и лучење хормона штитне жлезде (слика 4).⁴



Слика 4. Регулација синтезе хормона штитне жлезде путем два различита пута: *PIP2* каскада и *cAMP* каскада. *AC* је аденилат циклаза, *ATP* је аденозин трифосфат, *cAMP* је циклусни аденозин монофосфат, *DAG* је диацилглицерол, *GTP* је гуанозин трифосфат, *Gaq/11* је алфа подјединица хетеротримеричког Г протеина, *Gas* је алфа подјединица хетеротримеричког Г протеина, *IP3* је инозитол трифосфат, *PI3K* је фосфоинозитид 3-киназа, *PIP2* је фосфатидилинозитол бисфосфат, *PIP3* је фосфатидилинозитол трисфосфат, *PKA* је протеин киназа А, *PLC* је фосфолипаза Ц, *PTEN* је фосфатаза и тенсин хомолог избрисан на хромозому 10, *TSH* је хормон који стимулише штитну жлезду, *TSHR* је рецептор за хормон који стимулише штитну жлезду. ⁴

Један од најважнијих физиолошких ефеката ове сигнализације односи се на регулацију продукције водоник-пероксида (H_2O_2), који је неопходан за функцију ензима тиреоидне пероксидазе (*TPO*). *TPO* омогућава оксидацију јода, јодирање тирозинских остатака у тироглобулин и кондензацију тих јодованих остатака у активне хормоне — T_3 и T_4 . Прецизно регулисана продукција H_2O_2 омогућава ефикасну, али и безбедну хормонску синтезу, јер његов вишак може довести до оксидативног оштећења ткива. *IP3*-зависно ослобађање калцијума управо је кључно за активацију ензима који стварају H_2O_2 у тироцитима. ^{1,2,3}

Поред регулације органификације јода, мио-инозитол посредно утиче и на активност натријум-јодидног котранспортера (*NIS*), чија је функција унос јода из крви у цитоплазму тироцита. Адекватна активност *NIS*-а је предуслов за хормонску синтезу, јер јод мора прво бити унет у ћелију да би се касније оксидовао и укључио у тироглобулин. Иако је експресија *NIS*-а примарно регулисана преко *cAMP* пута, фосфатидил-инозитол сигнализација доприноси посттранслационој модификацији и

локализацији *NIS*-а ка апикалној мембрани, чиме мио-инозитол додатно обезбеђује функционалну доступност јода унутар ћелије.^{2,3,4}

Осим тога, мио-инозитол учествује у одржавању ћелијске мембранске стабилности, хомеостазе калцијума, као и у заштити од оксидативног стреса, чиме има ширу улогу у очувању структуре и физиолошке функције штитасте жлезде. Због тога се сматра да мио-инозитол представља једну од централних регулаторних молекула у физиологији тироидног система.^{2,3,4}

Истраживања сугеришу да инозитол утиче на синтезу и конверзију тироидних хормона, првенствено индиректним побољшањем инсулинске осетљивости и редукцијом упалних процеса у организму. Посебно, инозитол доприноси побољшању баланса међу тироидним хормонима тако што повећава ефикасност конверзије t_4 у активнији t_3 , што је од суштинског значаја за оптималну метаболичку активност. Његов утицај на међућелијску сигнализацију омогућава да штитна жлезда реагује адекватно на стимулусе хипофизе, што доводи до ефикасније синтезе хормона и стабилног хормонског профила.³

1.4. Инозитол у лечењу субклиничког облика хипотиреозе

Субклиничка хипотиреоза дефинише се као стање у којем је ниво тиреостимулирајућег хормона (*TSH*) благо увећан, док су концентрације тироидних хормона (T_3 и T_4) у нормалном опсегу. Приступ лечењу подразумева пажљиво праћење, са терапијском интервенцијом у облицима где *TSH* премашује 10 mIU/L или када се јаве значајни клинички симптоми. Међутим бројни пацијенти са благим поремећајима траже додатне или природне методе које би могле да одложе или смање потребу за конвенционалном хормонском терапијом.¹

Мио-инозитол делује на више нивоа у регулацији функције штитне жлезде код субклиничке хипотиреозе:

- **Побољшање интрацелуларне *TSH* сигнализације:**

Мио-инозитол побољшава интрацелуларну *TSH* сигнализацију преко

фосфатидил-инозитол трифосфатне (*IP3*) каскаде. Овај процес доприноси правилној синтези и секрецији хормона Т3 и Т4 у штитној жлезди. Побољшање сигнализације помаже у одржавању нормалних нивоа хормона штитне жлезде и подржава њихову адекватну продукцију, што је од кључне важности у лечењу субклиничке хипотиреозе.^{2,12}

•Побољшање инсулинске осетљивости и метаболизма глукозе:

Мио-инозитол побољшава инсулинску сигнализацију и смањује инсулинску резистенцију, што може допринети бољој регулацији метаболизма код пацијената са субклиничком хипотиреозом. Ово побољшање инсулинске осетљивости може имати индиректан утицај на функцију штитне жлезде, с обзиром на међусобну повезаност између инсулина и *TSH* (тироидстимулирајућег хормона), као и улогу инсулина у метаболизму хормона штитне жлезде.^{2,3}

•Побољшање оксидативног стреса и смањење инфламације:

Користење мио-иноозитола може смањити оксидативни стрес и инфламацију, што је кључно за заштиту тироцита (ћелија штитне жлезде) од оштећења. Такође, смањење упалних маркера као што су *TNF-α* и *IL-6* може имати заштитни ефекат на штитну жлезду, успоравајући прогресију аутоимунских процеса, укључујући Хашимотов тиреоидитис, који је чест узрок субклиничке хипотиреозе.^{1,2}

•Интеракција са селеном:

Комбинација мио-иноозитола и селена може имати синергијски ефекат у заштити тироцита, смањујући оксидативна оштећења и побољшавајући функцију штитне жлезде. Селен је познат по свом антиоксидативном дејству, а када се користи у комбинацији са мио-иноозитолом, може допринети смањењу оштећења изазваних слободним радикалима, што може бити корисно у лечењу пацијената са субклиничком хипотиреозом.³

•Имуномодулација и регулација аутоимунских процеса:

Мио-инозитол може деловати имуномодулаторно, смањујући ниво проинфламаторних цитокина, попут *CXCL10*, који су повезани са развојем аутоимунских болести штитне жлезде. Смањење инфламације може помоћи у успоравању прогресије аутоимунских процеса, као што је Хашимотов тиреоидитис, који може довести до субклиничке хипотиреозе.^{1,12}

• Подршка у очувању функције штитне жлезде:

Користење мио-инозитола може допринети очувању функције штитне жлезде кроз његов утицај на интрацелуларну сигнализацију и смањење стреса изазваног упалом и оксидацијом. Ово може бити корисно код пацијената са субклиничком хипотиреозом, где је циљ да се одржи стабилна функција штитне жлезде и спречи развој потпуног хипотиреоидног стања.²

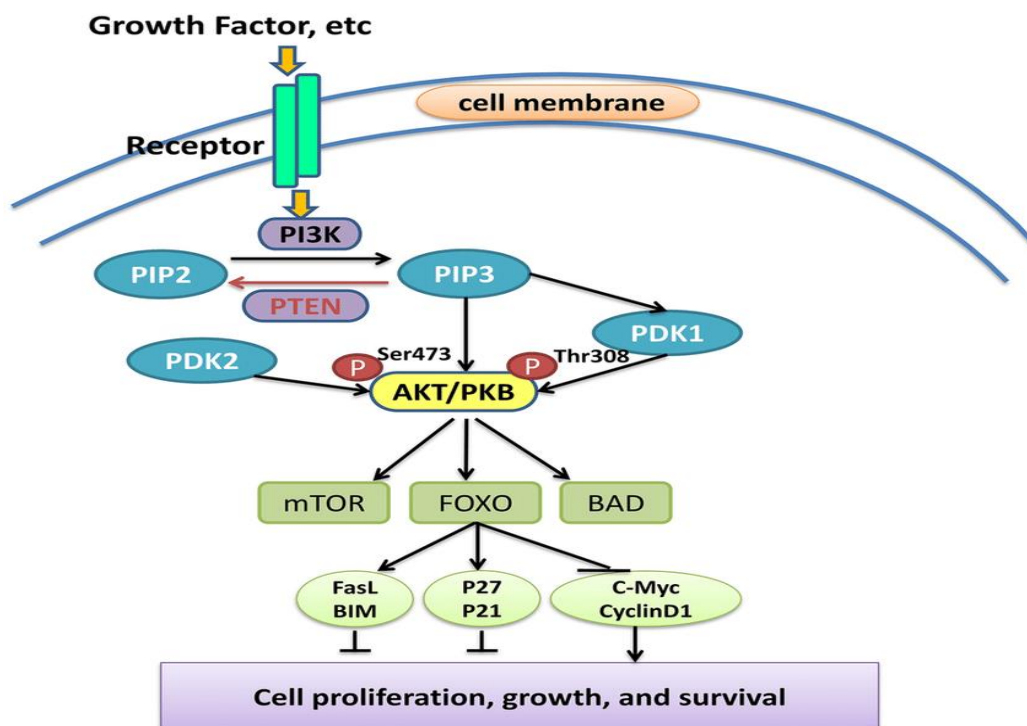
Важно је напоменути да је већина доступних студија ограничена малим узорцима и краћим периодима праћења (обично 8 недеља до 6 месеци). Ова ограничења захтевају да буду спроведе додатне дугорочне, рандомизоване контролисане студије како би се потврдила дугорочна ефикасност и безбедност примене инозитола, као и да се прецизирају оптимални протоколи дозирања. Сходно томе иако инозитол не представља потпуну алтернативу левотироксину, може се сматрати корисним додатком код пацијента са *TSH* у опсегу од 5 до 10 mIU/L, где би његова суплементација могла утицати на побољшање хормоналног профила и одлагање потребе за конвенционалном терапијом. Иако не постоји сагласност да инозитол може у потпуности да замени класичну хормонску терапију, он се све више препоручује као додатна мера. Поред своје улоге у модулацији аутоимуног одговора и регулацији *TSH* сигнализације, мио-инозитол може имати индиректан позитиван ефекат на конверзију тироксина (Т4) у тријодтиронин (Т3). Иако тренутно не постоје докази да мио-инозитол директно утиче на активност дејодиназа (*D1* и *D2*) – ензима одговорних за периферну конверзију Т4 у Т3 – његово деловање на смањење инфламације и оптимизацију *TSH* сигналног пута може створити повољније услове за ефикаснију конверзију. Овај ефекат нарочито долази до изражаја када се мио-инозитол комбинује са селеном, који директно учествује у функцији дејодиназа. Клиничке студије показују да оваква комбинација доводи до смањења *TSH* вредности, снижавања аутоантитела (*anti-TPO* и *anti-Tg*) и повремених пораста слободног тријодтиронина (*fT3*), што указује на потенцијал мио-инозитола да подржи оптималну конверзију хормона штитне жлезде кроз системски приступ.^{1,2}

Редовна суплементација може довести до побољшања не само хормонских показатеља, већ и клиничких симптома као што су умор и проблеми са телесном тежином.⁴

1.5. Потенцијалне предности и механизми инозитола у здрављу штитне жлезде

Инозитол, нарочито у облику мио-инозитола показује неколико механизма који могу позитивно утицати на функцију штитасте жлезде.

Мио инозитол је кључни регулатор у процесу инсулинске осетљивости кроз неколико механизма, пре свега побољшањем инсулинске сигнализације. На ћелијском нивоу мио инозитол помаже у активацији сигналних путева који су повезани са инсулинском осетљивошћу, као што су фосфатидил инозитол-3-киназа/Акт протеин киназа путеви **PI3K/Akt**, чија побољшана функција значи да инсулин постаје ефикаснији у свом деловању што као резултат има повећану осетљивост ткива на инсулин. Мио инозитол је прекурсор за синтезу фосфатидил инозитола (*PtdIns*), који су кључни за правилну функцију инсулинских рецептора на ћелијској мембрани. Након везивања инсулина или неког фактора раста на ћелијској мембрани долази до активације ензима фосфатидил инозитол-3-киназе (*PI3K*) која доводи до фосфорилације фосфатидил-инозитол- бифосфата (*PIP2*) у фосфатидил инозитол-3-фосфат (*PIP3*). *PIP3* се повезује са одређеним протеинима, укључујући *Akt* (протеин киназа Б). Повезивање *PIP3* са *Akt* омогућава његову фосфорилацију и активацију.^{3,6,12} Активирани *Akt* има широк спектар ефеката на различите метаболичке процесе укључујући повећан унос глукозе путем *Glut4* транспортера (*Akt* фосфорилише и активира *Glut4* транспортер), повећану синтезу гликогена (*Akt* фосфорилише и активира гликоген синтетазу), и инхибицију глуконеогенезе у јетри. Поред утицаја на хомеостазу глукозе **PI3K/Akt** утиче и на метаболизам липида и протеина, где доводи до смањења нивоа слободних масних киселина што као резултат има смањење оксидативног стреса.^{2,3,5} Такође овај активирани сигнални пут игра кључну улогу у преживљавању ћелија и инхибицији апоптозе. То се постиже фосфорилацијом и инактивацијом различитих супресора апоптозе као што су **BAD** (*Bcl-2-associated death promoter*) и **FOXO** (*Forkhead box O*) транскрипциони фактори. Још један битан утицај овог пута је на стимулацију раста и пролиферације ћелија, фосфорилацијом и активацијом **mTOR** (*mechanistic Target of Rapamycin*) кључног регулатора раста и пролиферације ћелија^{3,6,12}(слика 5).



Слика 5. *PI3K/AKT/FOXO* сигнални пут. *PI3K/AKT* пут је канонски пут који регулише транскрипцијску активност *FOXO* протеина. Активацијом *GFR* (рецептора са тирозин киназама), *PI3K* постаје активан и генерише *PIP3* на плазма мембрани. *PIP3* олакшава фосфорилацију *AKT* протеина од стране *PDK1*. Затим, *AKT* фосфорилише нуклеарне *FOXO* протеине, чиме се олакшава њихова нуклеарна експортија и истовремено се блокира њихов повратак у нуклеус. Када се акумулирају у нуклеусу, *FOXO* протеини могу да се вежу за различите транскрипцијске ко-факторе и регулишу транскрипцију гена који су укључени у пролиферацију ћелија, раст, преживљавање, ћелијски циклус, апоптозу и метаболизам итд. Активност овог пута негативно регулише *PTEN* повратна петља. Извор слике (Zhang M, Zhang X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis. Archives of Dermatological Research. 2019 Mar;311(3):173-182. doi: 10.1007/s00403-019-01944-2.)

Ови сигнални путеви омогућавају ефикасан одговор ћелија на инсулин што је од есенцијалне важности за одржавање хомеостазе глукозе.

Мио инозитол показује имуно модулаторни ефекат који је битан за здравље штитне жлезде и то кроз више механизма као што регулација проинфламаторних цитокина и хемокина као и смањење оксидативног стреса. Мио инозитол утиче на смањење активности Т ћелија и макрофага које су кључне у имунолошком одговору. Т ћелије производе проинфламаторне цитокине као што су *TNF-α* и *IFN-γ* док макрофаги стварују *IL-6* и *TNF-α* који су одговорни за изазивање упалних процеса у организму. Мио инозитол може смањити синтезу ових цитокина блокирањем сигналних путева који воде до њихове синтезе, пре свега фосфатидил инозитол 3 киназа/Акт протеин киназа (**PI3K/Akt**) путева. Овај пут генерише транскрипционе факторе као је што је

NF-κB који активира гене за синтезу проинфламаторних цитокина као што су **TNF-α**, **IFN-γ**, **IL-6** **IL-1**, и хемокина као што је **CXCL10**.^{1,2,3}

Антиоксидативни ефекат мио инозитола заснива се на више механизма као што је повећању активности антиоксидативних ензима у ћелијама супероксид дисмутазе, глутатион пероксидазе и каталазе који ефикасно неутрализују слободне радикале. смањење реактивних кисеоничних радикала и то смањењем активности ензима **NADPH** оксидазе (катализује стварање супероксида у ћелијама) и побољшањем функције митохондрија повећањем концентрације ендогених антиоксиданаса као што је глутатион.⁶

1.6. Ограничења тренутних истраживања и недостатака у знању

Иако постоји значајан напредак у разумевању улоге мио-инозитола у лечењу штитастих поремећаја, укључујући субклинички хипотиреозу, постоје бројна ограничења и недостаци у тренутним истраживањима који ограничавају могућност његове широке примене у клиничкој пракси. Прво, величина узорак у већини студија је и даље ограничена, што значајно утиче на валидност резултата и њихову примену на шире популације. На пример, у студијама као што је она коју су спровели *Fallahi et al.* (2018), узорак пацијената био је релативно мали, што може смањити генерализацију добијених података на пацијенте са различитим подтипovima хипотиреозе или аутоимуним болестима. Поред тога, различите студије користе различите дозе мио-инозитола и трајање терапије, што отежава упоређивање ефеката и доводи до неодређених закључака. На пример, истраживања из *Paparo et al.* (2022) и *Pace et al.* (2020) не пружају јасне смернице у погледу оптималне дозе и трајања терапије, што је неопходно за клиничку примену.

Други велики изазов представља недовољно разумевање молекуларних механизма преко којих мио-инозитол утиче на функцију штитасте жлезде. Упркос доказима да мио-инозитол игра важну улогу у сигнализацији путем инозитол-фосфата и активацији протеин-киназе Ц (**PKC**), механизми који стоје иза ове сигнализације нису потпуно разјашњени. Потребна су даља истраживања како би се разјаснило како мио-инозитол прецизно модификује експресију тиреоидних рецептора и како овај процес утиче на функционалност штитасте жлезде. Осим тога, потребна су додатна

истраживања која ће проучавати узајамне интеракције мио-инозитола са другим молекулима и сигналним путевима који регулишу синтезу тиреоидних хормона.^{1,2}

Дугорочни ефекти мио-инозитола такође остају неиспитани, с обзиром на то да већина истраживања обухвата краткорочне студије које се углавном фокусирају на његов непосредни утицај на ниво *TSH* и хормона штитасте жлезде. Дугорочни ефекти терапије мио-инозитолом, посебно у контексту хроничних болести као што су аутоимуни тироидитис, нису довољно истражени. Ова ограничења подразумевају потребу за студијама које ће проценити безбедност и ефикасност дуготрајне примене мио-инозитола.^{1,2,3}

Постоји и потреба за већим бројем клиничких студија које ће обухватити различите субпопулације пацијената, као што су они са различитим степенима хипотиреозе или аутоимуним болестима. Истраживање утицаја мио-инозитола на људе са различитим генетским предиспозицијама и еколошким факторима може значајно допринети развоју персонализованог приступа у лечењу. На пример, студије из *Race et al. (2020)* наглашавају важност разматрања различитих група пацијената у будућим истраживањима, како би се утврдила ефикасност терапије мио-инозитолом у различитим популацијама.

Такође, важно је напоменути да тренутна истраживања не узимају увек у обзир интеракције мио-инозитола са другим лековима, посебно са тироксином и другим лековима који се користе за лечење хипотиреозе. Истраживања као она која су спровели *Guarneri et al. (2022)* су показала да би мио-инозитол могао побољшати одговор на терапију тироксином, али ова подручја захтевају додатна клиничка испитивања да би се разумели потенцијални ризици и користи од комбиноване терапије.

2. МЕТОДОЛОГИЈА, ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА, ИСТРАЖИВАЧКА ПИТАЊА

2.1. Методологија

Овај мастер рад заснован је на систематичном прегледу научне литературе. Примењена је претрага у базама података (PubMed, Scopus, Web of Science) користећи кључне речи попут: "*myo-inositol*", "*subclinical hypothyroidism*", "*TSH*", "*thyroid function*". Критеријуми укључивања подразумевали су студије на људима, објављене на енглеском или српском језику, у периоду 2010–2024. године, које се фокусирају на

утицај инозитола на функцију штитасте жлезде.

Критеријуми искључивања: студије на животињама, извештаји случаја (*case reports*), као и радови који не дају конкретне резултате о *TSH*, *T3*, *T4* или симптомима субклиничког хипотиреоидизма.

Истраживање у овом раду темељи се на анализи улоге инозитола, посебно мио-инозитола у физиологији штитне жлезде и његовој примени у управљању субклиничком хипотиреозом.. Методологија обухвата неколико кључних корака, укључујући претрагу релевантне литературе, анализу постојећих истраживања, као и идентификацију потенцијала мио-инозитола у терапији болести штитне жлезде.

Претрага литературе научних радова и систематских прегледа у бази података као што су *PubMed*, *Scopus* и *Google Scholar*. Сви релевантни чланци, попут оних које су навели *Paparo et al. (2022)*, *Fallahi et al. (2018)*, *Pace et al. (2020)*, и други радови везани за мио-инозитол, аутоимуне болести штитне жлезде и субклиничку хипотиреозу, биће укључени у анализу.

Сви идентификовани радови биће анализирани у контексту њихових налаза у вези са ефектностима мио-инозитола на физиолошке процесе у штитној жлезди, са посебним фокусом на његову примену у аутоимуним болестима и хипотиреозама. Употребиће се методологија систематског прегледа како би се сагледале различите терапијске стратегије засноване на мио-инозитолу и њихов утицај на субклиничку хипотиреозу и здравље штитне жлезде уопште.

У анализи ће се користити стандардизовани клинички параметри као што су нивои хормона *TSH*, *fT3*, *fT4*, *T3*, *T4* и антитела на тиреоглобулин (*anti TG at*) и тиреоиднупероксидазу (*anti TPO at*) као индикатори аутоимуних болести штитне жлезде. Ефикасност мио-инозитола биће евалуирана на основу примене ових параметара пре и после терапије, према подацима из претходних клиничких испитивања.

Подаци из клиничких студија о утицају мио-инозитола на субклиничку хипотиреозу биће анализирани помоћу дескриптивних статистика (просечне вредности, стандардне девијације), и уколико је могуће, статистичких тестова (нпр. Тест за поређење пре и после третмана).

2.2. Циљеви истраживања

- Испитивање улоге мио-инозитола у физиологији штитне жлезде:

Анализирати како мио-инозитол утиче на функцију штитне жлезде, посебно у контексту аутоимуних болести и хипотиреозе. Проценити ефекте на симптоме (умор, телесна тежина, расположење).

- Евалуација ефекта мио-инозитола на субклиничку хипотиреозу:

Размотрити како суплементација мио-инозитола утиче на нивое хормона штитне жлезде (*TSH*, *FT3*, *FT4*, *T3*, *T4*) и антитела (*anti TG at* и *anti TPO at*) код пацијената са субклиничком хипотиреозом. Разјаснити механизме деловања, укључујући имуномодулацију и регулацију инсулинске резистенције.

- Упоредити инозитол са конвенционалним третманима, нарочито левотироксином.

- Истражити безбедност и потенцијалне нежељене ефекте редовне суплементације.

2.3. Истраживачка питања

- Која је улога инозитола у синтези и регулацији тироидних хормона?
- Како инозитол утиче на синтезу, лучење и регулацију тироидних хормона (*T3*, *T4*) у штитној жлезди?
- Који су основни молекуларни механизми преко којих инозитол утиче на функцију штитне жлезде?
- Да ли суплементација инозитола утиче на нивое хормона који стимулише штитасту жлезду (*TSH*) код особа са субклиничким хипотироидизмом?
- Може ли суплементација инозитола помоћи у смањењу повишених нивоа *TSH* код пацијената са субклиничким хипотироидизмом?
- Да ли суплементација инозитола нормализује ниво *TSH* и побољшава равнотежу тироидних хормона у субклиничком хипотироидизму?
- Које клиничке користи се могу приметити суплементацијом инозитола код пацијената са субклиничким хипотироидизмом?
- Да ли суплементација инозитола доводи до побољшања симптома који су обично повезани са субклиничким хипотироидизмом (нпр. умор, повећање телесне тежине, поремећаји расположења)?

- Како тестови функције штитне жлезде (*TSH*, *T3*, *T4*) реагују на суплементацију инозитола код особа са субклиничким хипотироидизмом?
- Како се инозитол може поредити са конвенционалним третманима (нпр. левотироксин) у лечењу субклиничког хипотироидизма?
- Да ли је инозитол ефикасан као или ефикаснији од конвенционалне терапије замене тироидних хормона (нпр. левотироксина) у управљању нивоима *TSH* и побољшању исхода пријављених пацијената код субклиничког хипотироидизма?
- Може ли се инозитол сматрати додатном терапијом или алтернативом традиционалним третманима хормона штитне жлезде?
- Који су потенцијални нежељени ефекти и ризици повезани са суплементацијом инозитола код пацијената са поремећајима штитне жлезде?
- Да ли постоје нежељени ефекти или контраиндикације суплементације инозитола код особа са болестима штитне жлезде, посебно код оних са субклиничким хипотироидизмом?
- Колико је безбедна дуготрајна суплементација инозитола за особе са дисфункцијом штитне жлезде?
- Која је оптимална доза и трајање суплементације инозитолом за лечење субклиничког хипотироидизма?
- Које су најефикасније дозе инозитола за утицај на функцију штитне жлезде и побољшање симптома код пацијената са субклиничким хипотироидизмом?
- Које је препоручено трајање лечења да би се постигле мерљиве користи од додавања инозитола?
- Може ли суплементација инозитола подржати здравље штитне жлезде код особа са стањима која утичу на функцију штитне жлезде, као што је синдром полицистичних јајника (*PCOS*)?
- Да ли инозитол помаже у управљању функцијом штитне жлезде код пацијената са стањима као што је *PCOS*, где су дисфункција штитне жлезде и субклинички хипотиреоза чести?

3. РЕЗУЛТАТИ

3.1. Улога инозитола у синтези и регулацији тироидних хормона

Мио-инозитол је кључан за синтезу и регулацију тироидних хормона путем својих улога у фосфатидил-инозитолу и сигнализацији унутар ћелије. Као прекурсор инозитол фосфолипида, мио-инозитол утиче на активацију ензима који су одговорни за синтезу тријодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), као и на модификацију TSH сигнализације. Овај механизам укључује повећање јодизације и претварање Т4 у Т3, што је кључно за правилно функционисање штитне жлезде. Због своје способности да побољша одговор на TSH, мио-инозитол се показао корисним у регулацији хормона штитне жлезде, посебно у стањима са повишеним TSH и нормалним нивоима Т3 и Т4, као што је случај са субклиничком хипотиреозом.^{1,2,3,11}

Клиничке студије су документовале значајну корекцију нивоа хормона код пацијената који су користили мио-инозитол. У студији *Paparo et al. (2022)*, пацијенти који су примали 600 мг мио-инозитола дневно, у комбинацији са селеном, показали су смањење TSH нивоа за 30-40% у периоду од 3-6 месеци, уз стабилизацију нивоа Т3 и Т4. Такође, ниво аутоимуних маркера, као што су *anti-TPO* и *anti-Tg* антитела, био је значајно смањен, што указује на смањење имунолошке активности која може довести до оштећења тироцита. У студији *Fallahi et al. (2018)*, пацијенти са субклиничком хипотиреозом и повишеним TSH су након шест месеци суплементације мио-инозитолом и селеном показали нормализацију TSH и значајно побољшање симптома, укључујући повећање нивоа енергије и смањење умора. У студији *Pace et al. (2020)*, пацијенти са субклиничком хипотиреозом и Хашимото тироидитисом су били подељени у три групе, где су најбоље резултате имали пацијенти који су били на суплементацији селен-метионином и мио-инозитолом, код којих је дошло до значајног смањења вредности TSH, инфламаторних маркера и побољшања функције штитне жлезде уопште. У студији *Dinicola et al. (2021)* постоје клиничке евиденције где су пацијенти који су примали 600mg мио-инозитола и 83µg селена током 3 до 6 месеци показали смањење аутоимуних маркера, као и побољшање синтезе хормона и смањење вредности TSH.

Ови резултати указују на терапеутски потенцијал мио-инозитора у нормализацији функције штитне жлезде, као и на његову улогу у смањењу упалних и

аутоимунних процеса који могу ометати синтезу хормона. Користење мио-инозитола се стога препоручује као нефармаколошки приступ за пацијенте са субклиничком хипотиреозом, нарочито код оних који не желе одмах да започну терапију левотироксином, или који желе да побољшају функцију штитне жлезде уз минималне нуспојаве.^{1,2,3,11}

Ови налази додатно потврђују да мио-инозитол игра кључну улогу у регулацији хормона штитне жлезде и његовом терапеутском потенцијалу у лечењу субклиничке хипотиреозе и превенцији прогресије болести.

Истраживање	Третман	Резултати	Трајање
Paparo et al., 2022	Mio-inozitol (600 mg) + Selen (83 µg)	Смањење <i>TSH</i> за 30–40%, стабилизација <i>T3</i> и <i>T4</i> , смањење <i>anti-TPO</i> и <i>anti-TG</i>	3 месеца
Fallahi et al., 2018	Mio-inozitol (600 mg) + Selen (83 µg)	Нормализација <i>TSH</i> , побољшање симптома (умор, енергија), смањење <i>anti-TPO</i>	6 месеци
Pace et al., 2020	Mio-inozitol (600 mg) + Selen-methionin (83 µg)	Стабилизација <i>TSH</i> , смањење инфламаторних маркера, побољшање функције штитне жлезде	6-12 месеци
Dinicola et al., 2021	Mio-inozitol (600 mg) + Selen (83 µg)	Смањење аутоимунних маркера, побољшање синтезе хормона (<i>T3</i> , <i>T4</i>), смањење <i>TSH</i>	3-6 месеци

Табела 1. Приказ терапијског потенцијала мио инозитола и селена у различитим истраживањима са временом трајања и третманом као и добијеним позитивним ефектима на штитну жлезду

3.2. Утицај инозитола на нивое хормона који стимулише штитасту жлезду (*TSH*) код особа са субклиничким хипотироидизмом

У бројним клиничким испитивањима потврђено је да мио-инозитол, нарочито када се користи у комбинацији са селеном, значајно утиче на смањење повишених вредности тиреостимулишућег хормона (*TSH*) код пацијената са субклиничком хипотиреозом. Ово стање се карактерише *TSH* вредностима које су благо повишене (најчешће између 4,5 и 10 mIU/L), док су нивои периферних хормона *T3* и *T4* у границама референтних вредности. У студији *Paparo et al.* (2022), постоје резултати процене примене мио инозитола код жена са субклиничком хипотиреозом и аутоимуним обољењем, униформно су рандомизовали 48 жена са *TSH* вредностима у

интервалу од 4.01-9.99 mIU/L и позитивним антителима на тиреоглобулин (*anti-Tg*) и антителима на тироиднупероксидазу (*anti-TPO*) у две групе: у једној групи, 600 mg мио-инозитола плус 83 µg селена (*Myo+Se*) примењивано је током 6 месеци, док је у другој групи примењивано само 83 µg селена (*Se*) током истог периода. На крају студије, група *Myo+Se* је показала пад *TSH* за 31% и смањење *anti-TPO* и *anti-Tg* антитела за 44% и 48%, док је *Se* група показала само ниже вредности антитела без значајне промене у нивоу *TSH*.

Касније је 86 пацијената (мушкараца и жена) са субклиничком хипотиреозом и Хашимото тироидитисом третирано са *Myo+Se*, показујући значајно смањење *TSH* вредности након 6 месеци терапије и јасно побољшање квалитета живота, након што су процењени субјективним испитивањем. Године 2017, друга студија је проценила 168 пацијената са Хашимото тироидитисом и *TSH* вредностима у опсегу од 3 до 6 mIU/mL, поделивши их у две групе у којима су *Myo+Se* или само *Se* (83 µg) били прописани. Након 6 месеци, истраживачи су приметили значајно побољшање у тестовима функције штитасте жлезде са *Myo+Se* терапијом (44). Накнадни подаци су потврдили ова саазнања, чак и у различитим клиничким условима. У ствари, 2018. године, ефикасност и сигурност суплементације *Myo+Se* истраживана је код трудница са *TSH* нивоима између 1.6-2.5 µIU/ml (600 mg *Myo* плус 83µg *Se*, дневно током трудноће), посматрајући више пацијената са нормалним тироидним хормонима у групи третираној леком него у контролној групи (94.1% према 68.7%).

Постоје даљи резултати који подржавају благотворан утицај мио-инозитола код пацијената са Хашимото тироидитисом и субклиничком хипотиреозом, на временски завистан начин, са падом *TSH* током периода лечења од три месеца за 21%, а још уочљивији пад када се примена продужи на 1 годину.¹

Слични резултати потврђени су и у истраживању *Fallahi et al.* (2018), где је шестомесечна примена исте комбинације довела до нормализације *TSH* код већине испитаника, уз одржавање стабилних вредности *fT3* и *fT4*. Двадесет шест пацијената са недавно дијагностикованом субклиничком хипотиреозом и хроничним аутоимунским тироидитисом (АТ) лечени су комбинацијом мио-инозитола и селена. Блага субклиничка хипотиреоза је дијагностикована када су вредности *TCX* биле између 3,5 и

6,5 mIU/L, док су нивои слободног тироксина (*fT4*) и слободног тријодтирониона (*fT3*) били нормални. Сви пацијенти су лечени са 600 mg мио-инозитола у комбинацији са таблетама селена 83 µg, два пута дневно, током шест месеци. Петнаест пацијената са недавно дијагностикованом субклиничком хипотиреозом и хроничним аутоимунским тиреоидитисом нису били лечени. Блага субклиничка хипотиреоза је дијагностикована када су вредности *TSH* биле између 3,5 и 6,5 mIU/L, а нивои *fT4* и *fT3* били нормални. Пацијенти и контролне групе нису се значајно разликовали по старости, полу, *TSH* вредностима, ултразвуку штитасте жлезде или аутоантителима против штитасте жлезде. Средњи ниво *CXCL10* био је значајно повишен у обе групе у односу на референтни опсег нормалне популације. У пацијената лечених са *Myo-Ins+Se*, након лечења, нивои *TSH* су значајно опали у односу на почетне вредности (5.12 ± 0.87 mIU/L, наспрот 3.93 ± 1.19 mIU/L, *TSH* је пао испод 3.5 mIU/L у 12/26 пацијената (46%). Није било значајних промена у вредностима *fT4* и *fT3* пре и после лечења. У контролној групи која је третирана само селеном *TSH* се није значајно променио (4.86 ± 0.92 mIU/L, наспрот 5.31 ± 0.89 mIU/L). Ови резултати указују на значајно смањење нивоа *TSH* код пацијената који су примали комбиновану терапију мио-инозитолом и селеном, у поређењу са контролном групом која је примала само селен. Дошло је и до смањења нивоа анти tiroидних аутоантитела и проинфламаторног хемокина *CXCL10*, што указује на имуномодулаторни ефекат мио-инозитола. Такође, смањење *TSH* је било праћено и субјективним побољшањем симптома карактеристичних за благе облике хипотиреозе (нпр. умор, слабост, осећај хладноће). Механизам деловања мио-инозитола у овом контексту објашњава се његовим ефектом на појачање интрацелуларне сигнализације *TSH* путем фосфоинозитолне (IP3) каскаде, чиме се постиже ефикаснија стимулација тироцита без потребе за већим количинама *TSH*.

У студији Расе et al. упоређују се ефекти два третмана, селен-метионина (*Se-met*) и селен-метионина у комбинацији са мио-инозитолом (*Se-met + Myo-I*), на пацијентима са субклиничким хипотиреоидизмом. Пацијенти су подељени у три групе: нелечени (контрола), само селен-метионин (*Se-met*) и селен-метионин + мио-инозитол (*Se-met + Myo-I*), са различитим старосним групама и расподелом по половима. Главни налази могу се сумирати на следећи начин: У првој групи 29 пацијената (24 жене и 5 мушкараца, просечна старост $50,3 \pm 12,8$ година), у другој 29 пацијената који су примали само селен-метионин (26 жена и 3 мушкарца; просечна старост $47,3 \pm 13,5$ година) и у трећој 43 пацијента који су примали комбиновану оралну терапију са селен-

метионин + мио-инозитол (36 жена и 7 мушкараца; просечна старост $40,8 \pm 14,3$ година). Пацијенти у групи која је примала *Se-met* + *Myo-I* били су млађи од пацијената у контролној групи, док није било значајне разлике у старости између групе која је примала само *Se-met* и контролне групе. Однос мушкараца и жена није био статистички значајно различит између три групе. Од укупно 101 изабраног пацијента, 60 (59,4%) имало је субклиничку хипотиреозу: 10/29 (34,5%) у контролној групи, 15/29 (51,7%) у групи са *Se-met* и 35/43 (81,4%) у групи са *Se-met* + *Myo-I*. На почетку истраживања, ниво *TSH* био је $3,7 \pm 0,9$ mIU/L у контролној групи, што је значајно ниже него у групама са *Se-met* ($4,5 \pm 1,6$ mIU/L, $p = 0,03$) и *Se-met* + *Myo-I* ($4,7 \pm 1,2$ mIU/L, $p < 0,001$). Почетни нивои *fT3* и *fT4* нису се значајно разликовали између три групе. Након 6 месеци суплементације, ниво *TSH* се није значајно променио ни у контролној групи ни у групи која је примала само *Se-met* ($p = 0,50$ и $p = 0,45$ у односу на почетне вредности, редом), док је у групи која је примала *Se-met* + *Myo-I* дошло до статистички значајног смањења *TSH* ($p = 0,007$ у односу на почетне вредности). У поређењу са почетним вредностима, након 12 месеци посматрања *TSH* се значајно повећао код нелечених пацијената (просечан *TSH* = $5,0 \pm 2,6$ mIU/L, $p = 0,02$). Насупрот томе, у обе третиране групе забележено је значајно смањење *TSH* (Табела 2, Слика 1). Осим тога, смањење *TSH* било је нешто израженије у групи која је примала *Se-met* + *Myo-I* у поређењу са групом која је примала само *Se-met* (38% према 31%). Није било значајних промена у вредностима *fT3* и *fT4* међу трима групама.

Група	<i>TSH</i>		
	Почетни	6 месеци	12 месеци
Контролна	$3,7 \pm 0,9$ mIU/L	$3,1 \pm 1,3$ mIU/L	$5,0 \pm 2,6$ mIU/L
<i>Se-met</i>	$4,5 \pm 1,6$ mIU/L	$4,9 \pm 2,0$ mIU/L	$3,1 \pm 1,0$ mIU/L
<i>Se-met</i> + <i>Myo-I</i>	$4,7 \pm 1,2$ mIU/L	$3,5 \pm 1,3$ mIU/L	$2,9 \pm 1,2$ mIU/L

Табела 2. Поређење тестова функције штитасте жлезде код пацијената који нису третирани и код оних третираних са *Se-met* или *Se-met* + *Myo-инозитол*, на почетку, након 6 и 12 месеци.³

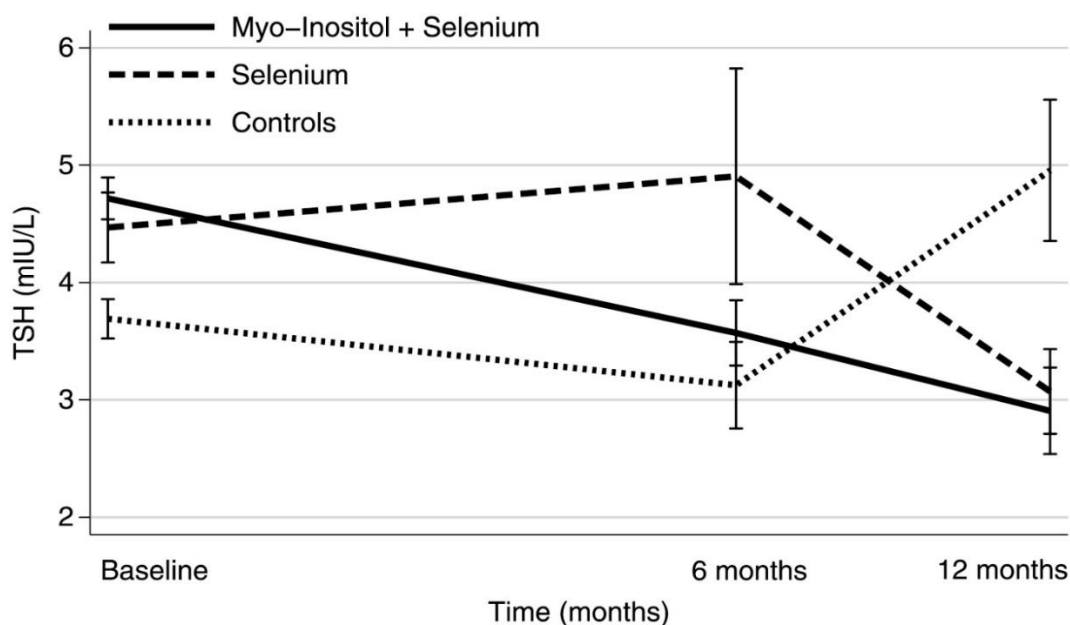


График 1. Графички приказ промене вредности *TSH* током времена између две третиране групе, селен-метионин и селен-метионин у комбинацији са мио-инозитолом у поређењу са контролном групом.³

На основу доступних резултата, мио-инозитол се може посматрати као потенцијална адјувантна терапија у раној фази дисфункције штитне жлезде, посебно код пацијената код којих се жели одложити примена левотироксина. Његова способност да природно смањује *TSH* и побољшава осетљивост тироцита на стимулацију чини га атрактивним за примену у клиничкој пракси.^{1,2,3}

3.3. Клиничке користи које се могу приметити суплементацијом инозитола код пацијената са субклиничким хипотироидизмом

Клиничка испитивања показала су да суплементација мио-инозитолом, нарочито у комбинацији са селеном, доноси вишеструке користи пацијентима који пате од субклиничке хипотиреозе. Иако се ово стање често дефинише искључиво лабораторијским налазом повишеног *TSH* уз нормалне вредности *T3* и *T4*, многи пацијенти већ у овој фази развијају низ несакривених, али упорно присутних симптома, као што су хронични умор, успорен метаболизам, потешкоће са

концентрацијом, појачано опадање косе, осећај хладноће, депресивно расположење и блаже когнитивне тешкоће.¹

Суплементација са 600 mg мио-инозитола и 83 µg селена дневно, у трајању од три до шест месеци, показала је статистички значајно смањење *TSH* вредности, у просеку од 30–50%. Међутим, оно што је од посебног клиничког значаја јесте паралелно побољшање субјективног осећаја пацијената, које се огледало у већој менталној бистрости, смањењу осећаја исцрпљености, бољој терморегулацији и стабилизацији расположења. Ови ефекти су потврђени упитницима који мере квалитет живота код пацијената са дисфункцијом штитне жлезде. Механизам деловања мио-инозитола у овом контексту објашњава се његовим ефектом на појачање интрацелуларне сигнализације *TSH* путем фосфоинозитолне (*IP3*) каскаде, чиме се постиже ефикаснија стимулација тироцита без потребе за већим количинама *TSH*.²

Још један важан аспект клиничке користи огледа се у имуномодулаторном ефекту мио-инозитола. Студије су забележиле смањење нивоа антитела *anti-TPO* и *anti-Tg*, који представљају кључне маркере аутоимуне запаљења штитне жлезде. Смањење ових антитела може успорити или чак спречити прогресију субклиничке хипотиреозе у манифестну форму, чиме се уједно и смањује вероватноћа да пацијент у будућности буде упућен на дугорочну хормонску терапију левотироксином.¹

Клиничка примена мио-инозитола се такође показала као добро подношљива, без озбиљних нежељених ефеката, што је посебно важно код пацијената код којих се још не планира увођење класичне хормонске терапије. Узимајући у обзир све бенефите — од регулације *TSH* и смањења аутоимуних маркера, преко побољшања симптома и квалитета живота, па све до превентивне улоге у прогресији болести — мио-инозитол се све више препознаје као корисна и безбедна нефармаколошка опција у савременом приступу раној дисфункцији штитне жлезде.³

3.4. Поређење суплементације инозитолом са конвенционалним третманима (нпр. левотироксин) у лечењу субклиничког хипотироидизма

Лечење субклиничког хипотироидизма изазива контроверзе, нарочито када се ради о пацијентима са благо повишеним *TSH* вредностима (4,5–10 mIU/L) и без јасних симптома. Конвенционални приступ подразумева увођење левотирокина (LT4), нарочито код пацијената са израженим симптомима, позитивним anti-TPO антителима или код трудница. Међутим, све више података указује да код великог броја пацијената терапија LT4 не доводи до значајног клиничког побољшања, иако смањује *TSH*, а да уједно може довести до прекомерне супресије тироидне функције, посебно у старијој популацији.²

С друге стране, мио-инозитол у комбинацији са селеном све чешће се проучава као алтернативна или допунска терапија у раном стадијуму хипотироидизма. За разлику од левотирокина, који једноставно надомешћује хормон, мио-инозитол делује на ћелијском нивоу тако што побољшава осетљивост ћелија штитне жлезде на *TSH*, путем фосфоинозитолне сигналне каскаде (IP3/DAG), чиме се подржава природна синтеза хормона. Клиничка испитивања показују да суплементација мио-инозитолом (600 мг дневно) уз селен доводи до значајног смањења *TSH* (просечно 30–50%), уз очување стабилних нивоа T3 и T4, и смањење anti-TPO и anti-Tg антитела. Ово је важно јер левотироксин не утиче на аутоимуни процес, док мио-инозитол истовремено делује као имуномодулатор.¹

Клиничка корист се не огледа само у лабораторијским параметрима. Пацијенти који су узимали мио-инозитол извештавали су о побољшању симптома као што су хронични умор, смањена концентрација, осећај хладноће, анксиозност и когнитивна успореност, што често остаје присутно чак и код пацијената који су на LT4 терапији. Поред тога, суплементација мио-инозитолом није повезана са ризиком од јатрогеног хипертиреоидизма, који може настати као последица предозирања левотироксином.³

У пракси, левотироксин остаје златни стандард код израженијих облика хипотиреозе, нарочито када *TSH* прелази 10 mIU/L, али код граничних случајева, мио-инозитол се показује као безбедна, природна и ефикасна алтернатива. Посебно се препоручује код млађих жена, у репродуктивном периоду, као и код пацијената који

имају повећану осетљивост на хормонску терапију, или који показују неадекватан одговор на левотироксин у погледу субјективног осећаја и квалитета живота.²

Закључно, иако механизми деловања ова два приступа нису исти, доступни клинички докази указују да мио-инозитер има потенцијал да буде равноправан или чак супериоран у специфичним клиничким сценаријима, нарочито због своје двосмерне користи – хормонске и имунолошке, чиме нуди свеобухватнији приступ раној интервенцији код субклиничке дисфункције штитне жлезде.¹

3.5. Потенцијални нежељени ефекти и ризици повезани са суплементацијом инозитола код пацијената са поремећајима штитне жлезде

Мио-инозитер, као природни изомер инозитола, све се више користи као допунска терапија за пацијенте са субклиничким хипотиреоозама, аутоимунним тиреоидитисом, као и за регулацију метаболичких поремећаја повезаних са поремећајем функције штитне жлезде. Његов ефекат на повећање осетљивости на *TSH* и нормализацију нивоа хормона штитне жлезде даје обећавајуће резултате, међутим, као и сваки суплемент, мио-инозитер носи са собом потенцијалне ризике и нежељене ефекте који морају бити пажљиво праћени, нарочито код пацијената са постојећим поремећајем функције штитне жлезде.^{2,3,12}

- **Гастроинтестиналне сметње**

Један од најчешћих нежељених ефеката суплементације мио-инозитером су гастроинтестиналне сметње. Ове сметње обухватају надутост, гасове, дијареју, болове у стомаку и повремено мучнину. Већина пацијената пријављује да су ове сметње пролазне и нестају након неколико дана или недеља коришћења. Међутим, код пацијената са иритацијом дебелог црева (IBS), синдромом ниског FODMAP-а или глутен-интолеранцијом, ови симптоми могу бити израженији. Пацијентима са овим стањима саветује се да почну са нижим дозама мио-инозитола како би се смањио ризик од гастроинтестиналних тегоба.^{1,2,3}

- **Промене у метаболизму глукозе**

Мио-инозитер је познат по свом позитивном утицају на инсулинску осетљивост, што може бити корисно код пацијената са инсулинском резистенцијом или

дијабетесом типа 2. Ипак, код неких пацијената, посебно оних са већ поремећеним нивоима глукозе, суплементација мио-инозитола може довести до ненамереног смањења нивоа глукозе у крви, што може изазвати хипогликемију. Ово је нарочито релевантно код пацијената који већ користе лекове за регулацију глукозе, као што су метформин или инсулин, јер може доћи до интеракције између терапија. Стога је важно да пацијенти са дијабетесом или поремећеним метаболизмом глукозе буду под строгим медицинским надзором док користе мио-инозитол.^{2,3,4,9}

- **Могући утицај на функцију штитне жлезде и аутоимуност**

У неким аутоимунским болестима штитне жлезде, попут Хашимотовог тиреоидитиса или Грејвсове болести, мио-инозитол може довести до побољшања функције штитне жлезде. Иако ово представља терапеутски бенефит, у неким случајевима може изазвати брз раст хормона из штитне жлезде, што може узроковати привремено погоршање симптома. То укључује симптоме сличне онима код хипертиреозидизма, као што су палпитације, нервоза, несаница, убрзан рад срца, и у ретким случајевима, може изазвати и повећање телесне температуре и појачано знојење.

Такође, код пацијената са аутоимунским тиреоидитисом који већ користе терапију левотироксином, мио-инозитол може побољшати рад штитне жлезде, што може изазвати недовољну супресију TSH. Ово може довести до недољног смањења TSH у раним фазама лечења, што може отежати постизање оптималне равнотеже хормона. У неким случајевима, ово може значити да ће пацијент можда морати прилагодити дозе левотироксина или користити друге методе за праћење хормона штитне жлезде.^{2,3,4}

- **Ризик код трудница и дојиља**

Мио-инозитол се широко користи код трудница, посебно у контексту синдрома полицистичних јајника (PCOS) и инсулинске резистенције, иако специфичне студије о његовом утицају на трудноћу и функцију штитне жлезде нису довољно обимне. Неке истраживаче препоручују опрез у примени мио-инозитола код трудница са поремећеним функцијама штитне жлезде због могућих нежељених ефеката на ендокрини систем који могу утицати на нивое хормона. Такође, код трудница које пате од аутоимунског тиреоидитиса, суплементација мио-инозитолом може довести до нежељене стимулације имуног одговора, што може

утицати на здравље мајке и плода. Иако нису забележени озбиљни штетни ефекти, препоручује се консултација са лекаром пре почетка суплементације.^{4,7,9}

- **Интеракције са другим лековима**

Мио-инозитол има потенцијал да утиче на деловање одређених лекова.

Левотироксин, који је стандардна терапија за хипотиреозу, може имати интеракције са мио-инозитолом, иако нису сви механизми у потпуности разјашњени. Могуће је да мио-инозитол, кроз повећање осетљивости на TSH, може смањити потребу за левотироксином код пацијената са субклиничким хипотиреозама, што значи да би могло доћи до потребе за подешавањем доза. Такође, пацијенти који користе антикоагулансе или антидијабетичке лекове треба да буду пажљиви, јер мио-инозитол може утицати на коагулацију крви и гликемијске параметре.^{1,2,4,6}

3.6. Оптимална доза и трајање суплементације инозитолом за лечење субклиничког хипотироидизма

Суплементација мио-инозитола постаје све значајнија у лечењу субклиничког хипотироидизма, јер помаже у регулацији хормона штитне жлезде, посебно када је повезана са инсулинском резистенцијом и аутоимунским тироидитисом. Иако се у литератури наводе различите препоруке, важно је да се терапија прилагоди сваком пацијенту, јер ефикасност мио-инозитола може варирати на основу различитих фактора, као што су генетска предиспозиција, постојећи метаболички поремећаји, и озбиљност хипотироидизма.^{1,2}

Препоручена доза мио-инозитола за пацијенте са субклиничким хипотироидизмом обично се креће у опсегу од 1 до 2 грама дневно, уз могућност повећања до 4 грама дневно, зависно од индивидуалних потреба пацијента (Папаро и сарадници, 2022; Фаллахи и сарадници, 2018). Иако ниже дозе могу бити довољне за благе облике хипотиреозе, виша доза се често користи код пацијената са инсулинском резистенцијом или оних који болују од поликистичних јајника (PCOS), јер мио-инозитол у тим случајевима не само да помаже у балансирању хормона штитне жлезде, већ и у побољшању осетљивости на инсулин (Пејс и сарадници, 2020).^{1,2,3}

Специфичност дозе:

- 1 г дневно: Препоручује се за почетне фазе субклиничког хипотиреоидизма, где су концентрације хормона штитне жлезде само благо повећане, а пацијенти немају озбиљне симптоме.^{1,2}
- 2-4 г дневно: Препоручује се за пацијенте са **низом коморбидитета**, као што су повећани **липиди у крви** или **инсулинска резистенција**, где суплементација може побољшати не само функцију штитне жлезде, већ и метаболичке параметре.^{1,2}

Оптимално трајање суплементације мио-инозитола варира, али већина студија указује да минимално трајање треба бити око 3 месеца како би се постигао уочљив ефекат на регулацију нивоа хормона штитне жлезде, посебно TSH (хормон који стимулише штитну жлезду). Студије показују да су пацијенти који су користили мио-инозитол и у већим дозама (до 4 грама) током 6 месеци до годину дана имали стабилизацију нивоа TSH и побољшање симптома хипотиреозе.^{1,3}

- 4-6 недеља: Клинички ефекти се могу приметити у првих неколико недеља, али за дугорочне промене, укључујући стабилизацију хормона штитне жлезде и побољшање симптома као што су умор и повећана телесна маса, потребно је да суплементација траје дуже.^{1,2}
- 6 месеци до 1 године: Овај временски оквир се обично користи у истраживањима где су се испитивали дугорочни ефекти мио-инозитола, посебно у комбинацији са стандардним третманима као што је левотироксин. Студије показују да се комбинација мио-инозитола и левотирокина може користити за постицање стабилног нивоа хормона штитне жлезде код пацијената са субклиничким хипотиреоидизмом и аутоимунским тироидитисом.²

Пратити одговоре и прилагодити терапију

Од пресудне је важности да доктор редовно прати нивое хормона штитне жлезде (TSH, T3, T4), као и да прати потенцијалне нежељене ефекте. У неким случајевима, пацијенти са аутоимунским тироидитисом могу захтевати комбиновану терапију која укључује мио-инозитол као помоћну терапију уз стандардни третман левотироксином, како би се постигла оптимална регулација хормона.^{1,2}

Такође, индивидуализација дозе је кључна, јер пацијенти са различитим нивоима TSH и симптомима могу реаговати различито на мио-инозитол. У случају озбиљнијих клиничких слика, веће дозе могу бити ефикасније, док су ниже дозе прикладније за благе случајеве. Користиће мио-инозитола треба бити пажљиво регулисано, с обзиром на могуће гастроинтестиналне нежељене ефекте и интеракције са другим лековима, укључујући левотироксин.^{1,3}

3.7. Суплементација инозитола, подржати и здравље штитне жлезде код особа са стањима која утичу на функцију штитне жлезде, као што је синдром полицистичних јајника (PCOS)

Синдром полицистичних јајника (PCOS) представља једно од најчешћих ендокриних обољења код жена у репродуктивном периоду и карактерише се хормонском неравнотежом, инсулинском резистенцијом и метаболичким поремећајима. Особе са PCOS често имају повећане нивое хормона који стимулишу штитну жлезду (TSH), што може довести до субклиничког хипотиреоидизма. Према резултатима неких студија, мио-инозитол као суплемент може значајно допринети побољшању функције штитне жлезде код жена са PCOS, смањењу инсулинске резистенције и балансирању хормона штитне жлезде.^{7,11}

Мио-инозитол је облик инозитола који игра кључну улогу у сигнализацији инсулина и метаболизму глукозе. Код жена са PCOS, често се јавља инсулинска резистенција, што може довести до повећаних нивоа TSH и поремећаја у функцији штитне жлезде. Мио-инозитол помаже у побољшању инсулинске осетљивости, чиме се смањује инсулинска резистенција и TSH, што доприноси нормализацији функције штитне жлезде. Суплементација мио-инозитолом омогућава смањење нивоа TSH, као и стабилизацију нивоа хормона штитне жлезде T3 и T4.³

У клиничким испитивањима, жене са PCOS које су користиле мио-инозитол у трајању од 3 до 6 месеци показале су значајно смањење TSH и стабилизацију нивоа T3 и T4, што је било повезано са смањењем симптома PCOS, као што су нерегуларни менструални циклуси, прекомерна телесна тежина, неплодност и хирсутизам. На овај начин, мио-инозитол не само да побољшава ендокрини статус, већ и побољшава квалитет живота код жена са PCOS. Такође, мио-инозитол има потенцијал да смањи

инфламацију, која је често присутна код жена са *PCOS* и која може негативно утицати на функцију штитне жлезде.^{3,7,11}

Препоручена доза мио-инозитола за жене са *PCOS* износи 2 до 4 грама дневно. У многим случајевима, ефекти се могу приметити већ након неколико недеља, док за дугорочне резултате и стабилизацију функције штитне жлезде, препоручује се употреба мио-инозитола најмање 3 до 6 месеци. Континуирано праћење нивоа хормона штитне жлезде и инсулина је кључно како би се осигурала ефикасност терапије и постигла оптимална равнотежа хормона.^{3,7}

4. ДИСКУСИЈА

Мио-инозитол је природни изомер инозитола који је постао предмет значајних истраживања у контексту ендокриних поремећаја, посебно у вези са функцијом штитне жлезде и терапијом субклиничког хипотиреоидизма. Због своје улоге у регулацији инсулинске сигнализације и метаболизму, мио-инозитол показује обећавајуће резултате у терапији субклиничког хипотиреоидизма, нарочито код особа које имају коморбидитете као што су синдром полицистичних јајника (*PCOS*) и инсулинска резистенција (*Pace et al., 2020; Paparo et al., 2022*).

Један од кључних механизма деловања мио-инозитола на штитну жлезду укључује његов утицај на синтезу и регулацију тироидних хормона. Наиме, мио-инозитол утиче на метаболизам јода и синтезу хормона Т3 (тријодтиронин) и Т4 (тироксин), чиме подржава нормалну функцију штитне жлезде (*Razavi et al., 2024*). Такође, мио-инозитол игра кључну улогу у регулацији TSH (хормона који стимулише штитну жлезду), који је често повишен код особа са субклиничким хипотиреоидизмом. Клиничке студије су показале да суплементација мио-инозитолом доводи до смањења нивоа TSH код ових пацијената, што указује на побољшање функције штитне жлезде и нормализацију хормонске равнотеже (*Fallahi et al., 2018; Paparo et al., 2022*).

Поред утицаја на нивое *TSH*, мио-инозитол пружа значајне клиничке користи у лечењу субклиничког хипотиреоидизма. Довољна количина истраживања потврђује да суплементација мио-инозитолом побољшава инсулинску осетљивост, смањује

оксидативни стрес и упалне процесе, који су често повезани са функционалним поремећајима штитне жлезде (*Pace et al., 2020*). Такође, мио-инозитол се показао корисним у смањењу симптома који прате хипотиреоидизам, као што су умор, повећање телесне масе и смањење енергије, што може позитивно утицати на квалитет живота пацијената (*Paparo et al., 2022*).

Када се упореди са конвенционалним третманима попут левотироксина, мио-инозитол показује потенцијал за побољшање метаболичких параметара, што може бити корисно за пацијенте са субклиничким хипотиреоидизмом који не одговарају у потпуности на стандардну терапију (*Fallahi et al., 2018*). Иако левотироксин остаје стандард у лечењу хипотиреоидизма, мио-инозитол као допунски третман може допринети бољој контроли нивоа тироидних хормона, као и смањењу ризика од развоја потпуног хипотиреоидизма. Користење мио-инозитола као допуне терапији левотироксином представља обећавајући правац у медицини, јер може побољшати равнотежу хормона и подржати функцију штитне жлезде на дужи период.

Међутим, потребно је имати у виду потенцијалне нуспојаве и ризике повезане са суплементацијом мио-инозитолом. Иако су ови ефекти обично благи и привремени (нпр. надутост или дијареја), важно је пажљиво пратити пацијенте, посебно оне који већ имају друге здравствене проблеме (*Pace et al., 2020*). Такође, упркос бројним позитивним резултатима, још увек није довољно истражена дугорочна сигурност и ефикасност мио-инозитола, као и оптималне дозе и трајање терапије. Досадашња истраживања сугеришу да се мио-инозитол најчешће користи у дозама од 2-4 грама дневно, са трајањем терапије од 3 до 6 месеци, иако су потребна даља испитивања како би се у потпуности утврдили дугорочни ефекти (*Paparo et al., 2022*).

Суплементација мио-инозитолом може бити од користи и за особе са синдромом полицистичних јајника (*PCOS*), јер може помоћи у регулацији хормонске равнотеже, смањењу инсулинске резистенције и побољшању функције штитне жлезде. Код жена са *PCOS*, које често имају повишене нивое *TSH* и проблеме са функционисањем штитне жлезде, мио-инозитол може допринети нормализацији ових параметара и смањењу симптома повезаних са хипо- и хипертиреоидизмом (*Fallahi et al., 2018*).

На основу досадашњих истраживања, мио-инозитол се показује као обећавајући третман за субклинички хипотиреоидизам, али су потребна даља истраживања како би се утврдили дугорочни ефекти, оптималне дозе и трајање терапије. Укупни резултати указују на то да мио-инозитол може бити користан додатак стандардним терапијама, пружајући пацијентима додатне користи у смислу побољшања функције штитне жлезде, смањења оксидативног стреса и побољшања метаболичких функција.

5. ЗАКЉУЧАК

На основу свеобухватне анализе доступних података, мио-инозитол се показује као перспективан третман у лечењу субклиничког хипотиреоидизма, као и других поремећаја штитне жлезде, као што је синдром полицистичних јајника (*PCOS*). Његова улога у регулацији синтезе и метаболизма тироидних хормона, као и у смањењу нивоа хормона који стимулише штитну жлезду (*TSH*), указује на значајан потенцијал мио-инозитола у побољшању здравља штитне жлезде и нормализацији хормонске равнотеже.

Мио-инозитол је такође показан као ефикасан у побољшању инсулинске сензитивности, смањењу оксидативног стреса и упалних процеса, који су чести пратиоци поремећаја функције штитне жлезде. Ове метаболичке и антиоксидативне користи могу бити од кључне важности за пацијенте са субклиничким хипотиреоидизмом, где упални и метаболички фактори често играју важну улогу у прогресији болести.

Поред тога, суплементација мио-инозитолом показала је значајне клиничке користи код пацијената са синдромом полицистичних јајника (*PCOS*), где инсулинска резистенција и поремећаји тироидне функције често коегзистирају. Мио-инозитол може помоћи у побољшању метаболичког профила, нормализацији нивоа *TSH* и другим хормонским абнормалностима, што чини овај агенс корисним и као део терапије за пацијенте са овим комплексним поремећајима.

Међутим, иако досадашња истраживања указују на обећавајуће резултате, неопходна су даља, већа и дугорочна клиничка испитивања како би се дефинисали оптимални протоколи за дозирање и трајање терапије мио-инозитолом. Такође,

дугорочни ефекти ове терапије, као и њена сигурност у различитим популацијама пацијената, остају потребна за потпуну евалуацију.

У поређењу са стандардним третманима као што је левотироксин, мио-инозитол не би требало да буде замена, али као допунска терапија показује велики потенцијал у оптимизацији третмана и смањењу симптома повезаних са хипотиреоидизмом. Такође, треба напоменути да су потенцијални нежељени ефекти мио-инозитола обично благи и пролазни, али пажљиво праћење пацијената, нарочито оних који већ имају друге здравствене проблеме, остаје од пресудног значаја.

На основу ових налаза, мио-инозитол представља обећавајућу и перспективну опцију у лечењу субклиничког хипотиреоидизма, али са потребом за додатним истраживањима која ће потврдити његову дугорочну ефикасност и безбедност. У будућности, мио-инозитол може постати значајан део комплексне терапије која ће побољшати исходе код пацијената са поремећајима штитне жлезде, посебно када се комбинује са стандардним третманима и промовише здравље уопште.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Paparo SR, Ferrari SM, Patrizio A, Elia G, Ragusa F, Botrini C, Balestri E, Guarneri F, Benvenga S, Antonelli A, Fallahi P. Myoinositol in Autoimmune Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 28;13:930756.
2. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Caruso C, Guglielmi G, Antonelli A. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):349-354.
3. Pace C, Tumino D, Russo M, Le Moli R, Naselli A, Borzi G, Malandrino P, Frasca F. Role of selenium and myo-inositol supplementation on autoimmune thyroiditis progression. *Endocr J*. 2020 Nov 28;67(11):1093-1098.
4. Razavi SA, Kalari M, Haghzad T, Haddadi F, Nasiri S, Hedayati M. Exploring the potential of myo-inositol in thyroid disease management: focus on thyroid cancer diagnosis and therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Sep 12;15:1418956.

5. Mormando M, Puliani G, Bianchini M, Lauretta R, Appetecchia M. The Role of Inositols in Endocrine and Neuroendocrine Tumors. *Biomolecules*. 2024 Aug 14;14(8):1004.
6. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013 Oct;95(10):1811-27.
7. Bashiri Z, Sheibak N, Amjadi F, Zandieh Z. The role of myo-inositol supplement in assisted reproductive techniques. *Hum Fertil (Camb)*. 2023 Dec;26(5):1044-1060.
8. Su XB, Saiardi A. The role of inositol in the environmental organic phosphate cycle. *Curr Opin Biotechnol*. 2024 Dec;90:103196.
9. Guardo FD, Currò JM, Valenti G, Rossetti P, Di Gregorio LM, Conway F, Chiofalo B, Garzon S, Bruni S, Rizzo G. Non-pharmacological management of gestational diabetes: The role of myo-inositol. *J Complement Integr Med*. 2019 Sep 17;17(2).
10. Chatree S, Thongmaen N, Tantivejkul K, Sitticharoon C, Vucenik I. Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism. *Molecules*. 2020 Nov 1;25(21):5079.
11. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, Laganà AS, Chan SY, Bevilacqua A, Pkhaladze L, Benvenga S, Stringaro A, Barbaro D, Appetecchia M, Aragona C, Bezerra Espinola MS, Cantelmi T, Cavalli P, Chiu TT, Copp AJ, D'Anna R, Dewailly D, Di Lorenzo C, Diamanti-Kandarakis E, Hernández Marín I, Hod M, Kamenov Z, Kandarakis E, Monastra G, Montanino Oliva M, Nestler JE, Nordio M, Ozay AC, Papalou O, Porcaro G, Prapas N, Roseff S, Vazquez-Levin M, Vucenik I, Wdowiak A. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30;22(19):10575.
12. Guarneri F, Benvenga S, Antonelli A, Fallahi P. Myoinositol in Autoimmune Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 28;13:930756.
13. Della Morte C, Busetto GM, De Berardinis E, Del Giudice F, Stuppia L, Facchinetti F, Dinicola S, Bertelli M. From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Mar;25(5):2390-2402.
14. Spinedi E, Cardinali DP. The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1349868.
15. 7. Puttabyatappa M, Padmanabhan V. Ovarian and Extra-Ovarian Mediators in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2018 Oct 16;61(4):R161-R184.

16. Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi E, Pakzad R, Sullman MJM, Safiri S. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2018;10(2):56-69.
17. Maya ET, Guure CB, Adanu RMK, Sarfo B, Ntuny M, Bonney EY, Lizneva D, Walker W, Azziz R. Why we need epidemiologic studies of polycystic ovary syndrome in Africa. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018 Nov;143(2):251-254.
18. Carvalho LML, Dos Reis FM, Candido AL, Nunes FFC, Ferreira CN, Gomes KB. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul.* 2018 Oct 01;52(4):208-221.
19. Marciniak A, Lejman-Larysz K, Nawrocka-Rutkowska J, Brodowska A, Songin D. [Polycystic ovary syndrome - current state of knowledge]. *Pol Merkur Lekarski.* 2018 Jun 27;44(264):296-301.
20. Sala Elpidio LN, de Alencar JB, Tsuneto PY, Alves HV, Trento Toretta M, It Taura SK, Laguila Visentainer JE, Sell AM. Killer-cell immunoglobulin-like receptors associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol.* 2018 Nov;130:1-6.
21. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, de Courten B, Teede H. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Nov;89(5):628-633.
22. Xie J, Burstein F, Garad R, Teede HJ, Boyle JA. Personalized Mobile Tool AskPCOS Delivering Evidence-Based Quality Information about Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2018 Jan;36(1):66-72.
23. Boyle JA, Xu R, Gilbert E, Kuczynska-Burggraf M, Tan B, Teede H, Vincent A, Gibson-Helm M. Ask PCOS: Identifying Need to Inform Evidence-Based App Development for Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2018 Jan;36(1):59-65.
24. Misso ML, Tassone EC, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran LJ, Teede HJ., International PCOS Network. Large-Scale Evidence-Based Guideline Development Engaging the International PCOS Community. *Semin Reprod Med.* 2018 Jan;36(1):28-34.
25. Tay CT, Moran LJ, Wijeyaratne CN, Redman LM, Norman RJ, Teede HJ, Joham AE. Integrated Model of Care for Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2018 Jan;36(1):86-94.

26. Htet T, Cassar S, Boyle JA, Kuczynska-Burggraf M, Gibson-Helm M, Chiu WL, Stepto NK, Moran LJ. Informing Translation: The Accuracy of Information on Websites for Lifestyle Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2018 Jan;36(1):80-85.
27. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, Andersen M. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jul;99(7):2584-91.
28. Ganie MA, Khurana ML, Nisar S, Shah PA, Shah ZA, Kulshrestha B, Gupta N, Zargar MA, Wani TA, Mudasar S, Mir FA, Taing S. Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a six-month, open-label randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3599-607.
29. Glintborg D, Andersen M. Medical comorbidity in polycystic ovary syndrome with special focus on cardiometabolic, autoimmune, hepatic and cancer diseases: an updated review. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017 Dec;29(6):390-396.
30. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ., International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Sep;89(3):251-268.
31. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ., International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364-379.
32. Glintborg D, Mumm H, Holst JJ, Andersen M. Effect of oral contraceptives and/or metformin on GLP-1 secretion and reactive hypoglycaemia in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect.* 2017 May;6(4):267-277.
33. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Mar;293(3):509-15.
34. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019 Aug;39(2):332-342.

35. Devin JK, Nian H, Celedonio JE, Wright P, Brown NJ. Sitagliptin Decreases Visceral Fat and Blood Glucose in Women With Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 01;105(1):136-51.
36. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, Rigby AS, Qamar U, Abbas J, Khan AY, Kilpatrick ES, Atkin SL, Sathyapalan T. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Jun;90(6):805-813.
37. Tay CT, Joham AE, Hiam DS, Gadalla MA, Pundir J, Thangaratinam S, Teede HJ, Moran LJ. Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Nov;89(5):535-553.
38. Zeng L, Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018 Jan;59(1):30-38.
39. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ., International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep 01;33(9):1602-1618.
40. Armeni E, Lambrinoudaki I. Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):579-590.
41. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018 Jan;36(1):5-12.