

## Inositoles en alimentos: estructura, propiedades y funcionalidad

L. Ruiz-Aceituno, L. Ramos Rivero, M. L. Sanz Murias

INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL (CSIC). MADRID

### RESUMEN

**E**n este trabajo se detallan las características y propiedades de los inositoles, discutiendo también su presencia en alimentos, así como los métodos de extracción y análisis más habituales para su determinación en estas matrices.

Los inositoles son polialcoholes cíclicos de 6 átomos de carbono con un grupo hidroxilo en cada uno de ellos. Estos compuestos se encuentran principalmente en los alimentos de origen vegetal (frutas, legumbres, semillas, etc.), aunque también se han detectado en cantidades más bajas en alimentos de origen animal.

Los métodos de análisis más empleados para la determinación de inositoles son los basados en la cromatografía de gases (GC) previa derivatización como trimetilsilil éteres.

A los inositoles se les atribuyen diversas propiedades funcionales, entre las que destaca su eficacia contra la insulinoresistencia siendo de especial interés en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y mujeres que padecen síndrome de ovario poliquístico.

**Palabras clave:** Inositol. Metil-inositol. Desoxi-inositol. Diabetes. Funcionalidad. Alimentos.

### ABSTRACT

**T**his paper details the characteristics and properties of inositols, discussing also its presence in foods as well as the more common methods of extraction and analysis for its determination on these matrixes.

Inositols are cyclic polyols composed of 6 carbon atoms with a hydroxyl group in each of them. These compounds are primarily found in plant based foods (fruits, vegetables, seeds, etc.), although they have also been detected in foods of animal origin at lower levels.

The most commonly used analytical methods for the determination of inositols are those based on gas chromatography (GC) previous derivatization as trimethylsilyl derivatives.

Several functional properties have been attributed to the inositols, highlighting its effectiveness against insulin resistance being of special interest in treating patients with type 2 diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome.

**Key words:** Inositol. Methyl-inositol. Deoxi-inositol. Diabetes. Functionality. Food.

### INTRODUCCIÓN

Los ciclitoles son polialcoholes cíclicos en los que al menos en tres de los carbonos se ha reemplazado un hidrógeno por un grupo hidroxilo. Dentro de esta categoría se encuentran los inositoles, cuya estructura es un anillo de seis carbonos con un hidroxilo en cada uno de ellos. Existen nueve isómeros, que se diferencian entre sí por la disposición axial o ecuatorial de sus grupos hidroxilo y se nombran con los prefijos: *cis*, *epi*, *allo*, *neo*, *myo*, *muco*, *D-chiro*, *L-chiro* y *scyllo* (Fig. 1) (1).

La nomenclatura de estos compuestos se recoge en las recomendaciones "IUPAC-IUB 1973" para ciclitoles. Así, la configuración relativa de los grupos hidroxilos en cuanto a la posición en el anillo se describe como una fracción, mediante la cual los números situados en el numerador representan grupos hidroxilo u otros grupos diferentes al hidrógeno por encima del plano del anillo, mientras que los del denominador se refieren a aquellos que están por debajo del plano (1). Como ejemplo, la forma de fracción 1, 2, 4, 5/3, 6 corresponde al *muco*-inositol (Fig. 1). Más información

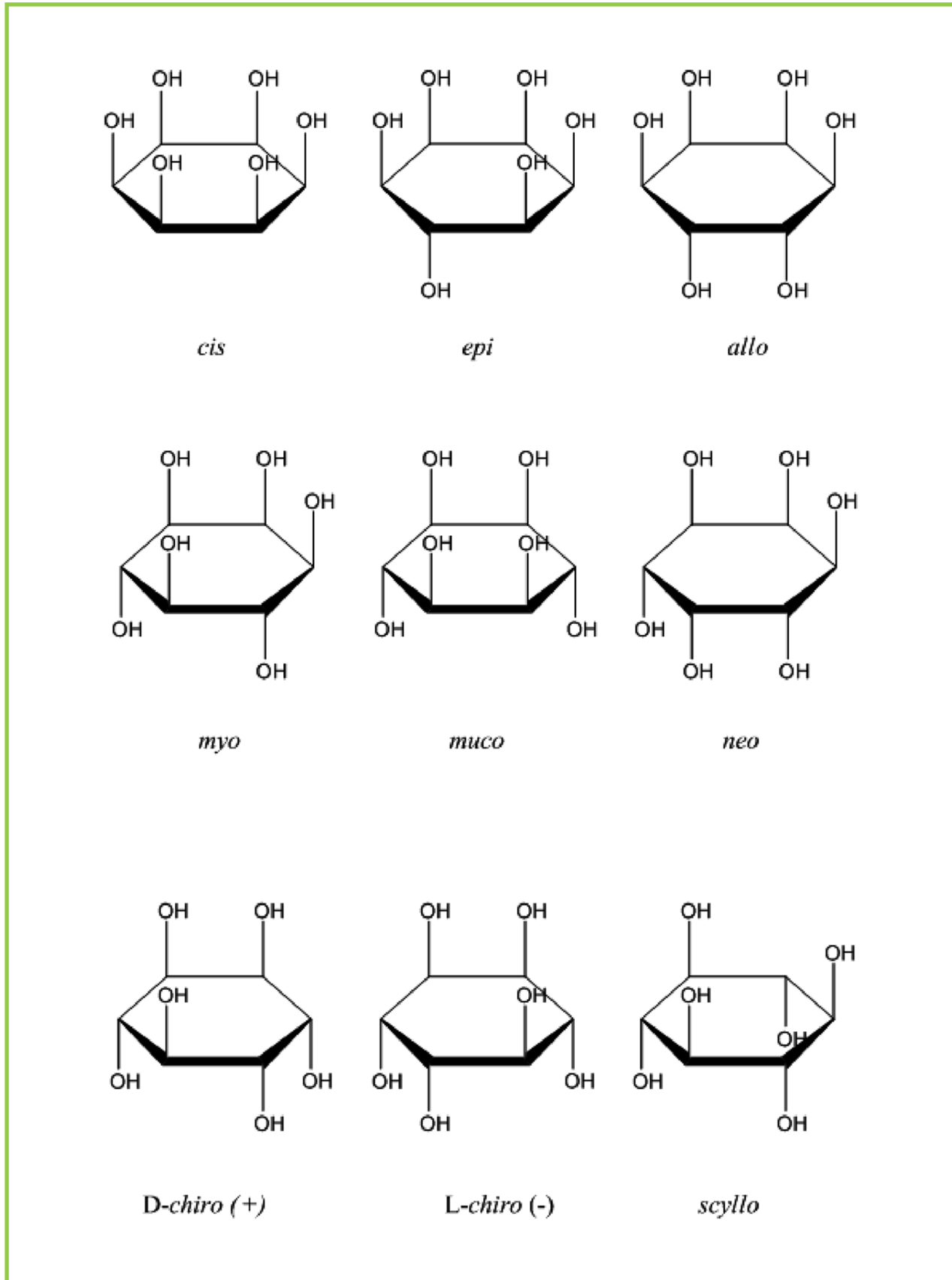


Fig. 1. Estructura de los 9 isómeros de inositol.

sobre este tema, incluyendo las normas de nomenclatura para los compuestos quirales, se puede encontrar en [www.chem.qmul.ac.uk/iupac/cyclitol](http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/cyclitol).

Los inositoles son sustancias cristalinas, no reductoras, de alto punto de fusión y químicamente muy estables al calor, a ácidos y a álcalis. Son muy polares, hidrófilos y muy poco o nada volátiles.

En la naturaleza se encuentran al menos el *myo*-, *chiro*-, *scyllo*-, *neo*- y *muco*-inositol, así como algunos derivados como los metil-inositoles (con uno o dos de los hidroxilos metilados) y desoxi-inositoles (con uno o dos hidroxilos menos). En cambio, el *epi*-, *allo*- y *cis*-inositol solo se obtienen por síntesis (2). Los inositoles pueden encontrarse en forma libre, o bien glicosilados, fosforilados, o formando parte de fosfolípidos.

El *myo*-inositol es el isómero más ampliamente distribuido en la naturaleza, seguido por los isómeros ópticamente activos D-(+)- y L-(-)-*chiro*-inositol. El *myo*-inositol se encuentra en los tejidos de casi todas las especies vivas: en animales mayoritariamente formando parte de fosfolípidos, y en vegetales como fosfatos, por ejemplo el ácido fítico o fitato (*myo*-inositol hexafofosfato), y sus correspondientes sales.

El *myo*-inositol pertenece al grupo de los 22 compuestos orgánicos (incluyendo 13 aminoácidos) que son necesarios para la supervivencia y crecimiento de las células humanas. Los humanos pueden sintetizar *myo*-inositol de forma endógena a partir de glucosa y, aunque a veces es considerado una vitamina, realmente no lo es (1).

El D-(+)- y L-(-)-*chiro*-inositol están presentes sobre todo en plantas superiores, sobre todo como metil éteres (D-(+)-pinitol y L-(-)-quebrachitol).

En esta revisión se hará especial referencia a los inositoles libres y sus derivados presentes en los alimentos. La tabla I recoge los nombres y estructuras de algunos de los inositoles y derivados más comunes encontrados en los alimentos.

## CONTENIDO DE INOSITOLES EN LOS ALIMENTOS

Como ya se ha mencionado, los inositoles se encuentran sobre todo en los alimentos de origen vegetal, siendo su presencia en los alimentos de origen animal más baja. Las principales fuentes de inositoles y su contenido en diferentes grupos de alimentos se muestran en la tabla II.

En general, el *myo*-inositol se encuentra en cantidades relativamente altas (2-22 mg/g) en muchos alimentos. En las frutas, los mayores contenidos se

han detectado en algunos cítricos, kiwi, y en la variedad de melón "cantalupo" (1,36-3,55 mg/g), mientras que las bayas suelen presentar menores concentraciones (0,13-1,73 mg/g) (3). Los frutos secos presentan también contenidos relativamente altos (superiores a 1 mg/g), así como las legumbres, los cereales y las semillas. Dentro de este último grupo, destacarían por su elevado contenido las judías (1,9 mg/g). Las verduras presentan contenidos más bajos (menos de 0,5 mg/g). Entre los alimentos ricos en *myo*-inositol, es destacable la alta cantidad presente en el café soluble (22 mg/g) (4). Hay que destacar también la llamada "miel de palma", un tipo de jarabe preparado en las Islas Canarias a partir de savia de la palmera *Phoenix canariensis*, con niveles en el intervalo de 2,9 a 8,4 mg/g (5); y algunas otras mieles, como las de abeto y sauce, donde alcanza valores de 1,1 y 2,2 mg/g, respectivamente (6). En alimentos de origen animal como los productos cárnicos, las cantidades son menores, encontrándose las concentraciones más altas en hígado. También se han detectado pequeñas cantidades en leche de vaca, huevos y pescado (0,01-0,19; 0,05-0,34 y 0,02-0,25 mg/g, respectivamente). Se ha observado que el contenido en *myo*-inositol en leche materna es relativamente alto (0,33 mg/ml) en comparación con las fórmulas infantiles (0,075 mg/ml) (7).

El *chiro*-inositol, se ha encontrado en zumos de cítricos destacando en este sentido el zumo de mandarina (1,08 mg/ml) (8). Su presencia ha sido también descrita en cantidades relativamente altas (3-7 mg/g) en algunas legumbres, como la soja, y en cereales como el salvado de arroz negro (9). Recientemente, este ciclitol se ha detectado en verduras de la familia de las *Asteraceas*, como lechugas, alcachofa, endivia, achicoria y escarola (10). También se ha detectado la presencia de *chiro*-inositol en algunas mieles, siendo inusualmente alto el nivel hallado en miel de madroño (2,0 mg/g) (6), en el vino (11) y en frutos secos como los piñones (12,13).

El *scyllo*-inositol se ha encontrado en zumos de frutas cítricas, siendo el zumo de pomelo el que presenta los contenidos más altos (0,15 mg/ml); también se ha detectado en zumo de uva (8). Se ha descrito la presencia de este ciclitol en productos derivados de la uva como arropes o vino (5,11). El *scyllo*-inositol ha sido identificado recientemente en algunos vegetales como zanahoria, perejil, cilantro, hinojo (14), achicoria o endivia (10), así como en algunos sucedáneos del café que contienen achicoria (4).

Hasta el momento, el *muco*-inositol solo ha sido detectado en concentraciones muy bajas en mieles (desde trazas hasta 1,10 mg/g) (15) (Tabla II). Se piensa que este compuesto procede directamente del néctar o mielato recogido por las abejas y que no se altera por la acción de las enzimas que transforman el néctar en miel.

**TABLA I**  
**CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE INOSITOL Y SUS DERIVADOS COMÚNMENTE ENCONTRADOS EN ALIMENTOS**

	O-Metil-	C-Metil-	Glicosil-	Glicosil-metil-
Myo-inositol (1,2,3,5/4,6)-ciclohexanohexol	Bornesitol (1-O-metil-myo-inositol)	Laminitol (4-C-metil-myo-inositol)	Galactinol (O- $\alpha$ -D-galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 3)-D-myo-inositol)	Galactosil bornesitol (latritol)
	Ononitol (4-O-metil-myo-inositol)		Digalactosil myo-inositol	Galactosil ononitol
			(O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-myo-inositol)	Digalactosil ononitol
			Trigalactosil myo-inositol ((O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)) <sub>2</sub> -O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)-myo-inositol)	
			Tetragalactosil myo-inositol	
Chiro-inositol (D) (1,2,5/3,4,6)- y (L) (1,2,4/3,5,6)-ciclohexanohexol	Pinitol (3-O-metil-D-chiro-inositol)	Quebrachitol (2-O-metil-L-chiro-inositol)	Fagopirritol A1 (O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)D-chiro-inositol)	Galactopirritol A (O- $\alpha$ -galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 2)-4-O-metil-1D-chiro-inositol)
			Fagopirritol B1 (O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)D-chiro-inositol)	Galactopirritol B (O- $\alpha$ -galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 2)-3-O-metil-1D-chiro-inositol)
			Fagopirritol A2 (O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 3)D-chiro-inositol)	Cicentol (O- $\alpha$ -D-galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\alpha$ -D-galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 2)-4-O-metil-1D-chiro-inositol)
			Fagopirritol B2 (O- $\alpha$ -galactopiranosil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\alpha$ -galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 2)D-chiro-inositol)	
			Fagopirritol B3 (O- $\alpha$ -galactopiranosil(1 $\rightarrow$ 6)) <sub>2</sub> -(1 $\rightarrow$ 2)-D-chiro-inositol)	Trigalactopirritol A (O- $\alpha$ -D-galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 6)) <sub>2</sub> -O- $\alpha$ -galactopiranosil (1 $\rightarrow$ 2)-4-O-metil-1D-chiro-inositol)
Muco-inositol (1,2,4,5/3,6)-ciclohexanohexol	1-O-metil-muco-inositol	Viscumitol (1,2-di-O-metil-muco-inositol)		
Scyllo-inositol (1,3,5/2,4,6)-ciclohexanohexol	O-metil-scyllo-inositol	Mitilitol (2-C-metil-scyllo-inositol)		

TABLA II

## CONTENIDO (mg/g, mg/mL) DE INOSITOLES EN DISTINTOS TIPOS DE ALIMENTOS

Alimento	Myo-inositol	Chiro-inositol	Scyllo-inositol	Muco-inositol
Frutas frescas y zumos	0,01-3,55 mg/g (3)	Zumos cítricos: 0,06-1,08 mg/ml Zum de frambuesa: trazas (8)	Uva: 0,08 mg/g Zumos cítricos: trazas -0,15 mg/ml (8)	
Legumbres y verduras	0,03-1,93 mg/g (3, 14, 20)	Lechuga, alcachofa, endivia, achicoria, escarola: 0,03-0,33 mg/g (10) Soja: 4,36-6,75 mg/g (12)	Zanahoria: 1,50-5,80 mg/g <sup>a</sup> Perejil, cilantro e hinojo: 1,60-2,40 mg/g <sup>a</sup> (14) Achicoria: 0,05 mg/g Alcachofa: 0,02 mg/g (10)	
Cereales	0,03- 0,42 mg/g (3) Salvado de arroz negro: 7,85-8,52 mg/g (9)	Salvado de arroz negro: 3,41-6,60 mg/g (9)		
Miel y jarabes	Miel: 0,10-2,20 mg/g (6) Jarabes: 0,4-8,4 mg/g (5)	Miel: 0,10-2,00 mg/g (6,12)	Arropes: trazas (5)	Miel: trazas-1,10 mg/g (6, 15)
Frutos secos	2,78-0,12 mg/g (3)	Piñones: 1,12-1,96 mg/g (12, 13)		
Café y sucedáneos	trazas-22,00 mg/g (4)	Trazas (4)	Achicoria en polvo: 0,20-0,40 mg/g (4)	
Alimentos de origen animal	Carne: 0,05-1,31 mg/g (3) Leche y productos lácteos: 0,01-0,19 mg/ml (3, 7) Leche humana: 0,33 mg/ml (7) Huevos: 0,05-0,34 mg/g (3) Pescado: 0,02-0,25 mg/g (3)			
Vino	0,20-0,48 mg/ml (11)	Trazas-0,02 mg/ml (11)	0,01-0,07 mg/ml (11)	

<sup>a</sup>: Referido a peso seco.

TABLA III

## PRESENCIA Y CONTENIDO (mg/g, mg/ml) DE METIL-INOSITOLES EN DIFERENTES TIPOS DE ALIMENTOS

Compuesto	Alimento	Contenido	Referencia
Bornesitol	Café	1,00-9,50	4
	Achicoria en polvo	0,30	4
Ononitol	Alfalfa	0,80	17
	Judía adzuki	-*	39
	Cacahuetes	-*	16
Pinitol-	Algarroba	50,00-75,00 <sup>a</sup>	23
	Habas de soja	6,00-9,00 <sup>a</sup>	20
	Lentejas	4,00 <sup>a</sup>	20
	Alubias	2,00 <sup>a</sup>	20
	Altramuz	3,00 <sup>a</sup>	24
	Garbanzo	4,50-12,60 <sup>a</sup>	20, 24
	Alfalfa	3,80	17
	Miel	0,09-7,85	15
	Cacahuetes	-*	16
	Piñones	0,51-2,83	13
Quebrachitol	Jarabe de arce	0,95-1,37	27
	Bayas de espinillo amarillo	2,27-6,15	28
Metil-scyllo-inositol	Frijol mungo	3,00-8,00 <sup>a</sup>	26
Metil-muco-inositol	Miel	0-3,63	15

\* -: No proporcionan datos cuantitativos. <sup>a</sup>Referido a peso seco.

La tabla III resume el contenido medio de metilinosoles encontrados en ciertos alimentos. Entre los derivados de *myo*-inositol, el bornesitol se ha detectado en el café (1,0-9,5 mg/g) (4) y el ononitol en alfalfa (0,80 mg/g) (16,17), y en legumbres del género *Vigna*, como en las judías carillas (18). La soja es una planta rica en metil-*myo*-inosoles. En ella se ha detectado la presencia tanto de bornesitol, sequoyitol y ononitol en sus hojas y nódulos (19-21) existiendo pocos datos aún respecto a la posible presencia de estos compuestos en sus semillas (22).

En cuanto a los metil derivados del *chiro*-inositol, el pinitol es el más frecuente en los alimentos. El nombre "pinitol" deriva de "pine" (pino) debido a que este compuesto fue aislado por primera vez de la madera de este árbol. El pinitol se ha detectado en leguminosas, siendo especialmente abundante en la algarroba (50-75 mg/g peso seco) y en la soja (6-9 mg/g peso seco) (12,20,23,24). No obstante, también se encuentra en cantidades relativamente altas en otras legumbres como garbanzos, lentejas o judías (4,5-12,6 mg/g peso seco) (20,25,26). El pinitol también se ha detectado en cantidades variables en alfalfa (25), frutos secos como el cacahuete (16) o el piñón (13) y en miel (15).

El quebrachitol se ha detectado en jarabe de arce (16,27), donde se considera un marcador de genuinidad, y en las bayas del espino amarillo, un arbusto del género *Hippophae* (28), consumido en ciertas regiones de Europa y Asia (29).

Por último, el metil-*scyllo*-inositol ha sido identificado en frijol pequeño o "judías Mung" (*Vigna radiata* y *Vigna mungo*) (18) en concentraciones de 3-8 mg/g peso seco, mientras que el metil-*muco*-inositol solo ha sido detectado en algunas mieles (0-3,63 mg/g) (15). Se ha propuesto que ambos compuestos deben provenir del néctar (30).

Entre los fosfatos de inositol, el *myo*-inositol hexafosfato (IP6) se encuentra en cereales, centeno, cebada, avena, arroz, etc. (31) en concentraciones de 1,9-53,6 mg/g, así como en alimentos elaborados a partir de estos. También se ha detectado en legumbres (harina de soja y guisante, lentejas, etc.; 2,4-11,2 mg/g) y frutos secos (cacahuete, pipas de girasol, etc.; 6,8-44,8 mg/g) (31). En frutas y verduras, se encuentra en menor cantidad que en los cereales, aunque el aguacate y la cebolla muestran contenidos notables (5,0 y 3,8 mg/g peso seco de *myo*-inositol hexafosfato, respectivamente) (31). En alimentos de origen animal, los niveles de fosfatos de inositol son muy bajos comparados con los detectados en cereales (31), por lo que habitualmente su análisis ha sido ignorado y hay pocos datos disponibles.

La tabla IV resume el contenido en glicosil-inosoles descritos en diferentes tipos de alimentos. Destacan los fagopiritoles (glicosil-*chiro*-inosoles) detectados en trigo sarraceno (Fagopiritol A1, B1, B2

y B3), soja, altramuz, lentejas, garbanzos (Fagopiritol B1) (24,32-34) y piñones (Fagopiritol B1) (13). El galactinol (Tabla I) ha sido también encontrado en remolacha (35), alfalfa (36), piñones (13) y trigo sarraceno, entre otros, aunque en este último aparece en menor cantidad (0-1,6 µg/embrión) que los fagopiritoles (220,1-317,5 µg/embrión) (37,38).

Se ha descrito la presencia de algunos derivados del ononitol, como galactosil- y digalactosil-ononitol, en la judía adzuki (*Vigna angularis*) (39, 40) y de derivados del bornesitol (galactosil-bornesitol) en almorta (41).

También se ha descrito la presencia de galactopinitoles en legumbres (galactopinitol A, galactopinitol B y ciceritol) (42,43). Entre ellos, el ciceritol es el azúcar mayoritario en los garbanzos (25, 27,9 mg/g peso seco). Este compuesto también se ha detectado en lentejas, alfalfa y soja (24,44), si bien a niveles de concentración inferiores.

En cuanto a los desoxi-inosoles, es de destacar el quercitol (1,3,4/2,5-ciclohexanopentol) presente en mielatos de roble (0,1-15 mg/g) (30) y en vino envejecido en barricas de roble (11).

## EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE INOSITOLES

La extracción de inosoles y sus derivados se suele llevar a cabo por agitación mecánica (45) o por sonicación (9) a partir del alimento seco y triturado a distintas temperaturas (desde temperatura ambiente hasta ebullición) y empleando diferentes disolventes polares, principalmente agua, etanol o metanol, o mezclas de los mismos (12,46). En algunos casos, se emplean dichos disolventes ligeramente acidulados con HCl en concentraciones de 0,1-0,5 M (45). La eliminación de grasas u otros constituyentes apolares de los alimentos se puede realizar mediante lavados con éter de petróleo, diclorometano, heptano, etc., dependiendo de si el propósito de la extracción es solo analítico o si es para su uso posterior en la industria alimentaria.

Una vez extraídos, la posterior separación de los inosoles y sus derivados de otros compuestos presentes en la muestra no es sencilla, aunque se han desarrollado diferentes métodos basados en el uso de columnas de carbón activo, tamices de celita (46) o resinas de intercambio iónico (47).

Los métodos de análisis que se han utilizado para la determinación de inosoles son muy diversos. Se han empleado desde ensayos microbiológicos o enzimáticos (2) hasta métodos cromatográficos

**TABLA IV**  
**CONTENIDO EN GLICOSIL-INOSITOL (mg/g, mg/EMBRIÓN, mg/COTILEDONES) EN DIFERENTES TIPOS DE ALIMENTOS**

<i>Compuesto</i>	<i>Alimento</i>	<i>Contenido</i>	<i>Referencia</i>
Galactinol	Alfalfa	1,27-1,69 <sup>a</sup>	36
	Trigo sarraceno	Trazas	38
	Altramuz	0,86-3,00 <sup>a</sup>	24, 32
	Habas	0,60 <sup>a</sup>	24
	Judías	0,50 <sup>a</sup>	24
	Lentejas	1,20 <sup>a</sup>	24
	Garbanzos	0,80 <sup>a</sup>	24
	Soja	0,10-0,40 <sup>a</sup>	33
Digalactosil myo-inositol	Alfalfa	0,31-0,90 <sup>a</sup>	36
	Trigo sarraceno	Trazas	37
	Altramuz	0-0,14 <sup>a</sup>	32
Galactosil bornesitol	Almorta	0,18-0,20	41
Galactosil ononitol	Judía roja adzuki	—*	40
	Judía carilla		
Digalactosil ononitol	Judía roja adzuki	—*	39
Fagopiritoles	Trigo sarraceno	A1 (0,02-0,04 <sup>b</sup> )	37, 38
		A2 (0-0,01 <sup>b</sup> )	37, 38
		B1 (0,16-0,26 <sup>b</sup> )	37, 38
		B2 (0-0,02 <sup>b</sup> )	37, 38
		B3 (Trazas)	37, 38
	Soja	B1 (1,05 <sup>c</sup> )	34
		B2 (0,15 <sup>c</sup> )	34
	Altramuz	B1 (0-0,73 <sup>a</sup> )	24, 32
		B2 (0-0,17 <sup>a</sup> )	24, 32
	Lentejas	B1 (0,12-2,78 <sup>a</sup> )	24
	Garbanzos	B1 (0,08 <sup>a</sup> )	24
	Piñones	B1 (0,94-1,77)	13
	Galactopinitoles	Soja	A (3,00-7,00 <sup>a</sup> )
B (0,50 <sup>a</sup> )			24
Ciceritol (0,80)			32
Lentejas		A (3,00 <sup>a</sup> )	20
		B (1,10 <sup>a</sup> )	24
Garbanzos		Ciceritol (13,56-18,19 <sup>a</sup> )	44
		A (5,00 -8,00 a)	24
		B (0,60 a)	24
		Ciceritol (25,14 -27,86 <sup>a</sup> )	44
		Trigalactopinitol A —*	43
Altramuz		A (0,03-1,10 <sup>a</sup> )	32
		B (0-0,21 <sup>a</sup> )	32
		Ciceritol (0-3,42 <sup>a</sup> )	32
Judías		Trigalactopinitol A (0-2,56 <sup>a</sup> )	32
		B (0,4 <sup>a</sup> )	24
		Ciceritol (trazas)	24
Alfalfa		A (1,13-1,36 <sup>a</sup> )	36
	B (0-0,23 <sup>a</sup> )	36	
	Ciceritol (2,74-5,57 <sup>a</sup> )	36	

\*—: No proporcionan datos cuantitativos. <sup>a</sup>: Referido a peso seco. <sup>b</sup>: Referido a peso del embrión. <sup>c</sup>: Referido a peso del cotiledón.

(8,15,45,48) o electroforéticos (9). La cromatografía de gases (GC) es, con diferencia, la técnica más empleada para el análisis de inositoles y sus derivados y, por tanto, se discute en detalle.

### ANÁLISIS DE INOSITOLES POR CROMATOGRAFÍA DE GASES (GC)

Son muchos los estudios llevados a cabo para la determinación de ciclitales en alimentos mediante GC (3,8,14-16,23,28,36). Los inositoles, debido a su alta polaridad, hidrofiliidad y baja volatilidad, tienen que ser convertidos a sus derivados volátiles antes de poder ser analizados adecuadamente por GC. Esto se consigue mediante reacciones de derivatización basadas en la sustitución de todos los átomos de hidrógeno activos por grupos no polares.

El método de derivatización más empleado es la conversión de los ciclitales en sus trimetilsilil derivados. Estos derivados son bastante volátiles y estables y permiten una buena separación de estos compuestos en columnas con fases estacionarias de metilsilicona o 50% fenilmetilsilicona. Además, su preparación es rápida y el derivado resultante puede ser directamente inyectado para su análisis (49). Cuando la GC se acopla a la espectrometría de masas (MS), estos derivados poseen una ventaja adicional sobre otros derivados empleados para el análisis de carbohidratos, ya que los diferentes diastereoisómeros presentan ciertas variaciones en su espectro de masas, lo que facilita su identificación (50).

Para llevar a cabo la derivatización, hay que disolver la muestra en disolventes no acuosos como piridina o dimetilsulfóxido. Son muchos los reactivos sililantes que se emplean, tales como hexametilidisilazano (HMDS), trimetilclorosilano (TMCS), trimetilsililimidazol (TMSI) o bis (trimetilsilil)-trifluoroacetamida (BSTFA) (51) o combinaciones de los mismos. La temperatura de reacción varía según el método propuesto desde la temperatura ambiente hasta 45 °C. En cuanto al tiempo de reacción, la sililación ocurre de forma instantánea, aunque algunos autores proponen 30 min de equilibrio (50).

Cuando los ciclitales se encuentran en presencia de otros carbohidratos reductores, en algunos casos se lleva a cabo una etapa de oximación de dichos azúcares previo a la sililación, para conseguir una mejor separación entre estos compuestos. La formación de oximas se realiza empleando 2,5% de cloruro de hidroxilamina en piridina y calentando la mezcla a 75 °C durante 30 min. Después, ciclitales y carbohidratos reductores son sililados mediante los procedimientos anteriormente descritos.

### INOSITOLES COMO MARCADORES DE CALIDAD

Los inositoles también pueden ser considerados como parámetros de calidad o indicadores de adulteración en algunos alimentos.

El pinitol está presente en sustitutos del café o del cacao basados en algarroba. Sin embargo, este metil-inositol no se encuentra de forma natural en productos derivados del cacao (23) ni en el café (4). Por tanto, puede ser empleado como marcador de adulteraciones en estos alimentos.

Dada la estabilidad de los inositoles durante los tratamientos de conservación (incluyendo los tratamientos térmicos), el contenido en *myo*-inositol y su relación con la concentración de fructosa (*myo*-inositol/fructosa) han sido empleados para determinar la calidad y autenticidad de zumos de naranja comerciales sometidos a un procesado térmico (52). *Scyllo*- y *myo*-inositol también son estables durante el secado por convección de zanahorias pudiendo utilizarse como control del proceso (14).

De forma similar, el *scyllo*-inositol se ha propuesto como marcador para el control de la autenticidad del mosto concentrado de uva (8).

Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, el *chiro*- y *scyllo*-inositol son característicos de los zumos de frutas cítricas, por lo que la adición fraudulenta de estos productos a otros zumos de frutas podría ser fácilmente detectada en base a estos compuestos (8).

El quercitol, por su parte, se ha empleado para la diferenciación de mieles florales y mieles de mielato de roble, dada la presencia de este compuesto en estos últimos, posiblemente procedente del mielato consumido por las abejas para su elaboración (15,30).

### FUNCIONALIDAD

Son muchas las propiedades bioactivas que se han atribuido a los inositoles y sus derivados. A continuación se discuten los efectos más notables asociados a cada compuesto.

#### MYO-INOSITOL

El *myo*-inositol desempeña un papel importante en la utilización de la grasa, como promotor del cre-



cimiento y exhibe cierta habilidad para mejorar la conductancia nerviosa en diabéticos (53).

Se ha especulado que las alteraciones en el metabolismo del *myo*-inositol juegan un papel en la patogénesis de neuropatías asociadas a la diabetes mellitus y al fallo renal crónico, tales como depresión o ansiedad (3,54).

El *myo*-inositol es precursor de fosfatidilinositol, un componente de las membranas celulares, y de varias moléculas que actúan como segundos mensajeros, como son el inositol-1,4,5-trifosfato (que modifica los niveles de calcio intracelular) y el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (que participa en la transducción de la señal). La actividad de algunos segundos mensajeros está relacionada con la activación de los receptores de serotonina. Esto podría explicar los posibles efectos beneficiosos del *myo*-inositol en el tratamiento de la depresión y de los trastornos obsesivo compulsivos (54).

También se ha demostrado el valor terapéutico del *myo*-inositol en la bulimia nerviosa (55), abriendo la posibilidad de su uso en nuevos tratamientos para estos pacientes.

Algunos estudios parecen indicar que la administración de *myo*-inositol disminuye la probabilidad de daño en la retina y en los pulmones de recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, y la disminución en la mortalidad por fallo respiratorio (56). Como consecuencia, este compuesto se emplea como suplemento en algunas fórmulas infantiles y productos clínicos nutricionales (48).

Por otra parte, el hexanicotinato de inositol (inositol esterificado con niacina en los seis grupos hidroxilo) se puede emplear en lugar de la niacina libre para el tratamiento de la hiperlipidemia (57). El uso de este derivado posibilita que la liberación de niacina sea más controlada y que sus efectos tóxicos (enrojecimiento y sensación de quemazón) se reduzcan o desaparezcan.

Finalmente, cabe mencionar que el *myo*-inositol también tiene un uso cosmético, pues mejora la oxigenación del tejido cutáneo (58), existiendo preparaciones cosméticas para su aplicación en la piel.

## D-CHIRO-INOSITOL

El D-*chiro*-inositol ha demostrado ser efectivo contra la insulinoresistencia (25). Este compuesto posee una actividad semejante a la insulina al favorecer la captación de glucosa hacia el interior de las células musculares (59), ayudando de esta manera a disminuir el nivel de azúcar en sangre.

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) está asociado con hiperinsulinemia y con resistencia a la insulina (60). Según ciertos estudios clínicos, la su-

plementación oral con D-*chiro*-inositol puede mejorar la ovulación, los parámetros metabólicos y la sensibilidad a la insulina en mujeres con este síndrome (60).

El D-*chiro*-inositol, junto a otros inositoles (L-*chiro*-, *allo*-, *cis*-, *epi*-, *muco*- *neo*- y *scyllo*-inositol) han sido usados para tratar problemas que pueden ser tratados con niacina, aportando propiedades fisiológicas mejoradas con respecto a las que parece aportar el hexaniacinato de *myo*-inositol (61).

## METIL INOSITOLES

Existen ciertos estudios que apuntan diversas propiedades antioxidantes y crioprotectoras de varios ciclitoles, como quebrachitol, ononitol, D-1-O-metil-*muco*-inositol, pinitol y quercitol (62), aunque entre todos ellos es de destacar el pinitol, al que se le atribuyen numerosas propiedades beneficiosas.

El pinitol, al igual que el *chiro*-inositol, mimetiza la acción de la insulina al estimular la captación de glucosa por parte de los tejidos sensibles a esta (tejido muscular y adiposo) e inhibir la liberación de glucosa del hígado. Ello se debe a que ambos compuestos forman parte de la estructura de dos mediadores de insulina que posibilitan muchas de sus acciones. El efecto hipoglucémico del pinitol ha sido verificado en ratas con diabetes mellitus, en las que se comprobó un descenso significativo en la glucosa sanguínea (12).

Se ha estudiado el efecto del pinitol en la bajada de los niveles de ácidos grasos plasmáticos y en aquellas patologías asociadas con la resistencia a la insulina (como las resultantes de la diabetes mellitus y sus complicaciones crónicas), obesidad, hiperlipidemias, aterosclerosis, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y otras complicaciones diversas (25). En este mismo estudio se mostró por primera vez que la resistencia a la insulina era directamente tratable en humanos mediante pinitol, el cual disminuía los niveles de insulina, glucosa y ácidos grasos en sangre cuando éstos resultan muy superiores a lo normal. Por el contrario, otros autores han observado que al tratar con pinitol a pacientes diabéticos tipo 2 se producía una alteración en el metabolismo de la glucosa pero no en los perfiles lipídicos (63).

## GLICOSIL INOSITOLES

Los fagopiritoles son de interés para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con el síndrome de ovario poliquístico, probablemente por la similitud estructural de estos compuestos con un mediador de insulina que es deficiente en estos pacientes, lo

que reduce su capacidad para utilizar la insulina de manera eficiente. Un tratamiento basado en la administración de estos compuestos a pacientes con diabetes tipo 2 ha sido patentado por Obendorf (46).

## FOSFATOS DE INOSITOL

Aunque algunos estudios indican que el *myo*-inositol hexafosfato puede considerarse un antinutriente por su habilidad para unirse, precipitar y disminuir la biodisponibilidad de elementos minerales di- y tri-valentes, otros muchos parecen demostrar que es un compuesto beneficioso.

Los fosfatos son importantes segundos mensajeros celulares. Los fosfatidil inositoles participan en numerosas funciones de la señalización celular y en el anclaje de las proteínas a la superficie de las células, siendo la participación de los inositoles en los glicerofosfolípidos de membrana una de sus funciones más estudiadas (64). En 1983 se descubrió que el *myo*-inositol-1,4,5-trifosfato era un segundo mensajero en las señales que liberaban calcio desde almacenes intracelulares para activar varias reacciones bioquímicas (31).

También se ha estudiado su asociación con enfermedades neurológicas, pues una alteración en la liberación de calcio puede conducir a enfermedades como el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer (65).

Estudios realizados en ratas, ratones y humanos demuestran que el inositol hexafosfato tiene efectos antitumorales en colon, hígado, pulmones, células de la sangre, glándula mamaria, próstata y piel (31). Parece que hay varios mecanismos que inhiben este desarrollo, como la supresión de la ruta de la fosfatidilinositol-3-quinasa o la deprivación mineral (la falta de ciertos minerales puede causar la muerte celular por apoptosis) (31). También existen evidencias de que el inositol hexafosfato puede ayudar a prevenir los cálculos renales y que puede actuar como antioxidante en los alimentos (31).

Como el *chiro*-inositol, el inositol hexafosfato disminuye los niveles de glucosa, colesterol y triglicéridos sanguíneos, siendo beneficioso para las personas susceptibles de sufrir enfermedad cardiovascular (31).

Además, los fosfatos de inositol ayudan a sintetizar colágeno en la piel, combatiendo así los signos de la celulitis (66).

## CONCLUSIONES

Los inositoles y sus derivados presentan un importante poder terapéutico debido a sus múltiples

propiedades bioactivas. Estos compuestos se encuentran de manera natural en los alimentos, por lo que una ingesta controlada de muchos de ellos en la dieta o un aporte como ingrediente funcional puede tener efectos beneficiosos en el ser humano. Además, el enriquecimiento de inositoles en la dieta y la sustitución o reducción de otros carbohidratos presentes en los alimentos puede conducir a una mejora en el control de la glucemia de los pacientes diabéticos.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos AGL2009-11909 (Ministerio de Ciencia e Innovación) y ANALISYC-II S2010/AGR-1464 (Comunidad de Madrid).

L. Ruiz-Aceituno agradece su beca JAE-PreDoc concedida por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y cofinanciado por el FSF.

CORRESPONDENCIA:  
M. L. Sanz Murias  
IQOG (CSIC)  
C/ Juan de la Cierva, 3  
28006 Madrid  
e-mail: mlsanz@iqog.csic.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Angyal SJ, Anderson L. The cyclitols. En: Advances in Carbohydrate Chemistry, 14. Melville LW, editor. Academic Press, New York-London, 1959. p. 135-212.
2. Anderson L. The cyclitols. En: The carbohydrates, chemistry and biochemistry. Pigman W, Horton D, editors. Academic Press, New York-London, 1972. p. 520-579.
3. Clements RS, Darnell B. Myoinositol content of common foods-development of a high-*myo*-inositol diet. American Journal of Clinical Nutrition 1980;33:1954-67.
4. Ruiz-Matute AI, Montilla A, del Castillo MD, Martínez-Castro I, Sanz ML. A GC method for simultaneous analysis of bornesitol, other polyalcohols and sugars in coffee and its substitutes. Journal of separation science 2007;30:557-62.
5. Ruiz-Matute AI, Soria AC, Sanz ML, Martínez-Castro I. Characterization of traditional Spanish edible plant syrups based on carbohydrate GC-MS analysis. Journal of Food Composition and Analysis 2010;23:260-3.
6. De la Fuente E, Sanz ML, Martínez-Castro I, Sanz J, Ruiz-Matute AI. Volatile and carbohydrate composition of rare unifloral honeys from Spain. Food Chemistry 2007;105:84-93.
7. Pereira GR, Baker L, Egler J, Corcoran L, Chiavacci R. Serum myoinositol concentrations in premature-infants fed human-milk, formula for infants, and parenteral-nutrition. American Journal of Clinical Nutrition 1990;51:589-93.

8. Sanz ML, Villamiel M, Martínez-Castro I. Inositols and carbohydrates in different fresh fruit juices. *Food Chemistry* 2004;87:325-8.
9. Kong L, Wang Y, Cao Y. Determination of Myo-inositol and D-chiro-inositol in black rice bran by capillary electrophoresis with electrochemical detection. *Journal of Food Composition and Analysis* 2008;21:501-4.
10. Hernández-Hernández O, Ruiz-Aceituno L, Sanz ML, Martínez-Castro I. Determination of free inositols and other low molecular weight carbohydrates in vegetables. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2011;59:2451-5.
11. Carlavilla D, Villamiel M, Martínez-Castro I, Moreno-Arribas MV. Occurrence and significance of quercitol and other inositols in wines during oak wood Aging. *American Journal of Enology and Viticulture* 2006;57:468-73.
12. Kim JI, Kim JC, Joo HJ, Jung SH, Kim JJ. Determination of total chiro-inositol content in selected natural materials and evaluation of the antihyperglycemic effect of pinitol isolated from soybean and carob. *Food Science and Biotechnology* 2005;14:441-5.
13. Ruiz-Aceituno L, Ramos L, Martínez-Castro I, Sanz ML. Low molecular weight carbohydrates in pine nuts from *Pinus Pinea L.* *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, aceptado.
14. Soria AC, Sanz ML, Villamiel M. Determination of minor carbohydrates in carrot (*Daucus carota L.*) by GC-MS. *Food Chemistry* 2009;114:758-62.
15. Sanz ML, Sanz J, Martínez-Castro I. Presence of some cyclitols in honey. *Food Chemistry* 2004;84:133-5.
16. Binder RG, Haddon WF. Analysis of O-methyl inositols by gas liquid chromatography-mass spectrometry. *Carbohydrate Research* 1984;129:21-32.
17. Campbell BC, Binder RG. Alfalfa cyclitols in the honeydew of an aphid. *Phytochemistry* 1984;23:1786-7.
18. Ford CW. Accumulation of o-methyl-inositols in water-stressed *Vigna* species. *Phytochemistry* 1982;21:1149-51.
19. Binder RG, Haddon WF. Cyclitols of soybean leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1984;32:685-7.
20. Schweizer TF, Horman I, Wursch P. Low-molecular weight carbohydrates from leguminous seeds -new disaccharide-galactopinitol. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1978;29:148-54.
21. Streeter JG. Identification and distribution of ononitol in nodules of *Pisum-sativum* and *Glycine-max*. *Phytochemistry* 1985;24:174-6.
22. Chiera JM, Streeter JG, Finer JJ. Ononitol and pinitol production in transgenic soybean containing the inositol methyl transferase gene from *Mesembryanthemum crystallinum*. *Plant Science* 2006;171:647-54.
23. Baumgartner S, Gennerritzmann R, Haas J, Amado R Neukom H. Isolation and identification of cyclitols in carob pods (*Ceratonia siliqua L.*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1986;34:827-9.
24. Quemener B, Brillouet J.M. Ciceritol, a Pinitol Digalactoside from Seeds of Chickpea, Lentil and White Lupin. *Phytochemistry* 1983;22:1745-51.
25. Ostlund RE, Sherman WR. Pinitol and derivatives thereof for the treatment of metabolic disorders. 1996. Patente WO/1996/029063.
26. Aman P. Carbohydrates in raw and germinated seeds from mung bean and chick pea. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 1979;30:869-75.
27. Stinson EE, Dooley CJ, Purcell JM, Ard JS. Quebrachitol - a new component of maple sap and sirup. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1967;15:394-7.
28. Yang B, Zheng J, Kallio H. Influence of origin, harvesting time and weather conditions on content of inositols and methylinositols in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) berries. *Food Chemistry* 2011;125:388-96.
29. Li TSC, Beveridge THJ, Drover JCG. Phytosterol content of sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides L.*) seed oil: Extraction and identification." *Food Chemistry* 2007;101:1633-9.
30. Sanz ML, González M, de Lorenzo C, Sanz J, Martínez-Castro I. A contribution to the differentiation between nectar honey and honeydew honey. *Food Chemistry* 2005;91:313-7.
31. Philippy BQ. Inositol phosphates in foods. En: *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol 45. Taylor S, editors. Academic Press, New York-London, 2003. p. 1-60.
32. Piotrowicz-Cielak AI, Gracia-Lopez PM, Gulewicz K. Cyclitols, galactosyl cyclitols and raffinose family oligosaccharides in Mexican wild lupin seeds. *Acta Societatis Botanicae Poloniae* 2003;72:109-12.
33. Yasui T. Dissimilarity in low molecular weight carbohydrate composition of the seeds of cultivated soybean (*Glycine max (L.) Merrill subsp. max*) and wild soybean (*Glycine max subsp. soja (Sieb. et Zucc.) Ohashi*). *Agricultural and biological chemistry* 1985;49:933-7.
34. Gomes CI, Obendorf RL, Horbowicz M. myo-Inositol, D-chiro-inositol, and D-pinitol synthesis, transport, and galactoside formation in soybean explants. *Crop science* 2005;45:1312-9.
35. Brown RJ, Serro RF. Isolation and identification of o-alpha-d-galactopyranosyl-myo-inositol and of myo-inositol from juice of the sugar beet (*Beta vulgaris*). *Journal of the American Chemical Society* 1953;75:1040-2.
36. Horbowicz M, Obendorf RL, McKersie BD, Viands DR. Soluble saccharides and cyclitols in alfalfa (*Medicago sativa L*) somatic embryos, leaflets, and mature seeds. *Plant Science* 1995;109:191-8.
37. Horbowicz M, Brenac P, Obendorf RL. Fagopyritol B1, O-alpha-D-galactopyranosyl-(1->2)-D-chiro-inositol, a galactosyl cyclitol in maturing buckwheat seeds associated with desiccation tolerance. *Planta* 1998;205:1-11.
38. Horbowicz M, Obendorf RL. Fagopyritol accumulation and germination of buckwheat seeds matured at 15, 22, and 30 degrees C." *Crop Science* 2005;45:1264-70.
39. Peterbauer 2003. Peterbauer T, Brereton I, Richter, A. Identification of a digalactosyl ononitol from seeds of adzuki bean (*Vigna angularis*). *Carbohydrate Research* 2003;338:2017-9.
40. Yasui T. Identification of a new galactosyl cyclitol from seeds of *Vigna angularis Ohwi et Ohashi* (Adzuki bean). *Agricultural and Biological Chemistry* 1980;44:2253-5.
41. Ruiz-Aceituno L, Rodríguez-Sánchez S, Soria AC, Sanz ML. Use of *Saccharomyces cerevisiae* as a fractionation technique for the enrichment of bioactive inositols in edible legume extracts. *Food Chem. enviado*
42. Horbowicz M, Obendorf RL. Seed desiccation tolerance and storability: dependence on flatulence-producing oligosaccharides and cyclitols - review and survey. *Seed Science Research* 1994;4:385-405.
43. Nicolas P, Gertsch I, Parisod, C. Isolation and structure determination of an -d-galactosyl- -d-galactosyl- -d-galactosyl-d-pinitol from the chick pea. *Carbohydrate Research* 1984;131:331-4.
44. Sánchez-Mata MC, Peñuela-Teruel MJ, Cámara-Hurtado M, Díez-Marqués C, Torija-Isasa ME. Determination of Mono-, Di-, and Oligosaccharides in Legumes by High-Performance Liquid Chromatography Using an Amino-Bonded Silica Column. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1998;46: 3648-52.
45. Burbano C, Muzquiz M, Osagie A, Ayet G, Cuadrado C. Determination of phytate and lower inositol phosphates in Spanish legumes by HPLC methodology. *Food Chemistry* 1995;52:321-5.
46. Obendorf RL, Horbowicz M. Preparation of fagopyritols and uses therefor. 2004. Estados Unidos. Número de patente 6825173.
47. Saska M, Diack M. Separation of Inositols From Sugars And Sugar Alcohols. 1996. Número de patente: 5482631.
48. Tagliaferri EG, Bonetti G, Blake, CJ. Ion chromatographic determination of inositol in infant formulae and clinical products for enteral feeding. *Journal of Chromatography A* 2000;879:129-35.
49. Lee YC, Ballou CE. Gas chromatography of inositols as

- their trimethylsilyl derivatives. *Journal of Chromatography* 1965;18:147-9.
50. Knapp DR. *Handbook of Analytical Derivatization Reactions*, Wiley. Interscience, New York. 1979.
  51. Sanz ML, Martínez-Castro I. Recent developments in sample preparation for chromatographic analysis of carbohydrates. *Journal of Chromatography A* 2007;1153:74-89.
  52. Villamiel M, Martínez-Castro I, Olano A, Corzo N. Quantitative determination of carbohydrates in orange juice by gas chromatography. *Zeitschrift für Lebensmittel Untersuchung und Forschung A* 1998;206:48-51.
  53. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annual Review of Nutrition* 1986;6:563-97.
  54. Nemets B, Fux M, Levine J, Belmaker RH. Combination of antidepressant drugs: The case of inositol." *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2001;16:37-43.
  55. Gelber D, Levine J, Belmaker RH. Effect of inositol on bulimia nervosa and binge eating. *International Journal of Eating Disorders* 2001;29:345-8.
  56. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol Supplementation in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1992;326:1233-9.
  57. Liang D, Ma J, Wei B, Poon IO, Bell EC, and Bates TR. Determination of inositol hexanicotinate in rat plasma by high performance liquid chromatography with UV detection. *Journal of Chromatography B - Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 2008;863:172-6.
  58. Rolland Y, Robin JR, Saintigny G, Charrier L. Número de patente WO/2004/075821
  59. Yap A, Nishiumi S, Yoshida K, Ashida H. Inositol Derivatives Stimulate Glucose Transport in Muscle Cells. En: *Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects*, 15. K. Ikura et al., editors. Dordrecht: Springer; 2009. p. 217-222.
  60. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and Metabolic Effects of D-Chiro-inositol in the Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1314-20.
  61. Hendrix C. Isomers of inositol niacinate and uses thereof. 2008. Número de patente WO 2008/106227.
  62. Orthen B, Popp M. Cyclitols as cryoprotectants for spinach and chickpea thylakoids. *Environmental and Experimental Botany* 2000;44:125-32.
  63. Kim MJ, Yoo KH, Kim JH, Seo YT, Ha BW, Kho JH, Shin YG, Chung CH. Effect of pinitol on glucose metabolism and adipocytokines in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:247-51.
  64. Michell RH. Inositol and its derivatives: Their evolution and functions. En: *Advances in Enzyme Regulation*, 51. Cocco L, Weber G, Weber CEF, editors. Amsterdam: Elsevier Science Bv; 2011. p. 84-90.
  65. Shi Y, Azab AN, Thompson MN, Greenberg ML. Inositol Phosphates and Phosphoinositides in Health and Disease. En: *Biology of Inositols and Phosphoinositides*. Majumder AL, Biswas BB, editors. *Subcellular Biochemistry* 39. US: Springer Press; 2006. p. 265-92.
  66. Znaiden AP, Cheney MC, Slavtcheff CS, Cho SH. Composiciones cosméticas para aumentar la síntesis del colágeno de la piel. 1996. Patente número 2231798.