

# Uloga mioinozitola u prevenciji nastanka gestacijskog dijabetesa

---

**Kovačić, Karla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:733788>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Kovačić**

**Uloga mioinozitola u prevenciji nastanka  
gestacijskog dijabetesa**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za perinatalnu medicinu Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Trpimira Goluže i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis i objašnjenje kratica

ACOG – *The American College of Obstetricians and Gynecologists*

GDM – gestacijski *diabetes mellitus*

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

oGTT – test oralne tolerancije glukoze (*oral glucose tolerance test*)

hPL – *human placenta lactogen*

TNF- $\alpha$  –faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* )

IL-6 – interleukin 6

GUK – glukoza u krvi

DM2 – *diabetes mellitus* tip 2

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

BMI – indeks tjelesne mase

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Gestacijski dijabetes .....	1
1.1.1 Rizični čimbenici.....	2
1.1.2. Patofiziologija .....	3
1.1.3. Liječenje.....	4
2. Prehrana i gestacijski dijabetes .....	5
3. Mioinozitol .....	7
4. Uloga mioinozitola u prevenciji GDM-a.....	8
4.1. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u rizičnih trudnica .....	8
4.2. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica prekomjerne tjelesne mase (BMI između 25 i 30 kg/m <sup>2</sup> ) .....	9
4.3. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica prekomjerne tjelesne mase i pretilih trudnica (BMI >27 kg/m <sup>2</sup> ) .....	9
4.4. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u pretilih trudnica (BMI>30kg/m <sup>2</sup> ) .....	10
4.5. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa.....	11
4.6. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica sa sindromom policističnih jajnika.....	11
5. Zaključak .....	13
6. Zahvale .....	14
7. Literatura .....	15
8. Životopis.....	19

## Sažetak

### Uloga mioinozitola u prevenciji nastanka gestacijskog dijabetesa

Karla Kovačić

Gestacijski *diabetes mellitus* stanje je poremećene tolerancije glukoze koje se prvi put javlja u trudnoći i dovodi do stanja kronične hiperglikemije. Jedan je od najčešćih trudničkih poremećaja i zahvaća oko 15 % trudnica diljem svijeta. Osim što nosi brojne rizike komplikacija trudnoće, gestacijski dijabetes povezan je i s dugoročnim posljedicama za zdravlje i majke i djeteta, osobito u smislu povećanog rizika za kasniji razvitak *diabetesa mellitusa* tipa 2 i metaboličkog sindroma. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa temelji se na testu oralne tolerancije glukoze (OGTT) dok se liječenje prvenstveno temelji na promjeni životnog stila s naglaskom na smanjeni kalorijski unos te umjerenu tjelovježbu. Ako se nefarmakološkim metodama ne uspije postići željena koncentracija glukoze u krvi, prelazi se na farmakološko liječenje oralnim antidijabeticima ili inzulinom. Obećavajuće rezultate u prevenciji gestacijskog dijabetesa pokazuju različiti dodaci prehrani (probiotici, vitamin D i dr.). Brojne studije pokazale su kako mioinozitol, ciklički ugljikohidrat, dan kao prehrambeni suplement od prvog tromjesječja trudnoće do njena završetka smanjuje pojavnost gestacijskog dijabetesa u žena s povećanim rizikom za njegov razvitak.

**Ključne riječi:** gestacijski *diabetes mellitus*, test oralne tolerancije glukoze, mioinozitol

# Summary

## The role of myo-inositol in prevention of gestational diabetes

Karla Kovačić

Gestational diabetes mellitus is a condition of a glucose intolerance which develops during pregnancy and leads to chronic hyperglycemia. It is one of the most common pregnancy disorders that affects about 15 % of pregnant women worldwide. Apart from many pregnancy complications, there is a lot of long-term consequences for both the mother and the child, especially in the terms of increased risk of developing type 2 diabetes and metabolic syndrome later in life. A diagnosis of gestational diabetes is based on an oral glucose tolerance test (OGTT), while the treatment includes lifestyle changes such as calory intake reduction and mild physical activity. If the non-pharmacological methods are not effective in achieving target blood glucose levels, pharmacological methods are a treatment of choice including oral antidiabetics or insulin. Many food suplemments (probiotics, vitamin D, etc.) showed promising results in the prevention of gestational diabetes. Also, studies have shown that myo-inositol, cyclic carbohydrate, given as a suplement from first trimester until delivery, has beneficial impact on the prevention of gestational diabetes for women at risk.

**Key words:** gestational *diabetes mellitus*, oral glucose tolerance test, myo-inositol

# 1. Uvod

## 1.1. Gestacijski dijabetes

Prema ACOG-u gestacijski *diabetes mellitus* (GDM) definiran je kao „stanje u kojem se poremećaj tolerancije glukoze razvije tijekom trudnoće“ (1). Zahvaća oko 15 % trudnica širom svijeta i povezan je s većim rizikom od komplikacija poput trudničke hipertenzije, makrosomije fetusa, distocije ramena fetusa, preuranjenog porođaja, potrebe za dovršenjem trudnoće carskim rezom, neonatalne hipoglikemije te povišene perinatalne smrtnosti (2)(3). Upravo zbog navedenih komplikacija izrazito je bitna pravovremena dijagnoza GDM-a. Prema većini kliničkih smjernica, probir i dijagnostiku GDM-a trebalo bi učiniti između 24. i 28. tjedna gestacije (4). U skladu s preporukama SZO-a, dijagnostika GDM-a temelji se na uporabi 2-satnog OGTT-a opterećenjem sa 75 g glukoze (5). Dijagnostički kriteriji za OGTT, temeljeni na rezultatima HAPO studije iz 2008. godine navedeni su u *Tablici 1*.

*Tablica 1:* Granične vrijednosti glukoze u venskoj plazmi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa ili ranije neprepoznatog pregestacijskog dijabetesa u trudnoći (5)

glukoza u venskoj plazmi natašte (mmol/L)	5,1
koncentracija glukoze nakon 1 sata (mmol/L)	10,0
koncentracija glukoze nakon 2 sata (mmol/L)	8,5

Kriterij za dijagnozu GDM-a jedna su ili više vrijednosti koje su jednake ili iznad vrijednosti navedenih u *Tablici 1* (5).



### 1.1.1 Rizični čimbenici

Najvažniji rizični čimbenici koji se povezuju s nastankom GDM-a uključuju prekomjernu tjelesnu masu majke, određen etnicitet ili rasu, sindrom policističnih jajnika, predijabetes, postojanje inzulinske rezistencije i prije trudnoće, obiteljsku anamnezu dijabetesa tipa 2, fetalnu smrt u prethodnim trudnoćama, anamnezu porođaja makrosomnog novorođenčeta te stariju dob majke. Također, određene studije pokazale su kako deficit vitamina D potencijalno doprinosi razvitku GDM-a. Prekomjerne tjelesne mase žene zajedno sa smanjenom koncentracijom vitamina D u plazmi čak pet puta povećava rizik za nastanak GDM-a u odnosu na rizik nastanka GDM-a u žena uredne tjelesne mase s urednom koncentracijom vitamina D (6).

GDM predstavlja prilično velik problem zbog mogućih cjeloživotnih posljedica kako za majku tako i za dijete. Žene koje tijekom trudnoće boluju od GDM-a imaju veću šansu da kasnije u životu razviju *diabetes mellitus* tip 2 i 2,1 do 3,5 puta veći rizik za razvitak kardiovaskularnih bolesti (7). Također, postoji povećani rizik od nastanka GDM-a u narednim trudnoćama (8) te razvitka preeklampsije (9). Novorođenčad takvih majki češće će biti velika za gestacijsku dob, mrtvorodena ili sklonija razvitku respiratornog distresa. Isto tako, pokazuju predispoziciju za prekomjernu tjelesnu masu i razvitak dijabetesa tipa 2 kasnije u životu, što je patofiziološki, čini se, posljedica hiperglikemijskog intrauterinog okoliša tijekom gestacije (10).

### 1.1.2. Patofiziologija

Patofiziološki proces nastanka GDM-a temelji se na činjenici da posteljica tijekom gestacije izlučuje dijabetogene hormone poput hormona rasta, progesterona, humanog placentarnog laktogena (hPL) i kortikotropin-oslobodajućeg hormona koji uzrokuju fiziološku inzulinsku rezistenciju i hiperplaziju  $\beta$ -stanica gušterače (9) (11). Neravnoteža između tih procesa dovodi do pretjerane inzulinske rezistencije te posljedično GDM-a (12). Kao što je prethodno navedeno, prekomjerna tjelesna masa majke ima ključnu ulogu u nastanku GDM-a jer može dovesti do varijabilne razine proizvodnje adipocitokina i povećane proizvodnje dijabetogenih placentarnih hormona koji povećavaju inzulinsku rezistenciju. Također, TNF- $\alpha$ , čija je značajno povišena koncentracija nađena u žena s GDM-om, utječe na nastanak hiperglikemije interferirajući sa signalizacijom inzulinskih receptora i funkcijom  $\beta$ -stanica gušterače (13). IL-6, upalni marker, znatno je povišen u trudnica s GDM-om u odnosu na trudnice koje ne boluju od GDM-a, neovisno o tjelesnoj masi. Uloga IL-6 u patofiziologiji nastanka GDM-a još nije u potpunosti jasna, no nedavna presječna istraživanja pokazala su kako bi IL-6 mogao poslužiti kao koristan marker za predikciju nastanka GDM-a u ranim gestacijskim stadijima (9).

### 1.1.3. Liječenje

Prva linija liječenja GDM-a temelji se na nefarmakološkim metodama – smanjenom energijskom unosu (oko 33 % smanjeni kalorijski unos), prehrani s niskim udjelom ugljikohidrata (manje od 45 % u ukupnom energijskom unosu) (11) te umjerenj tjele vježbi i redovnom praćenju razine glukoze u krvi (preprandijalno i 1 do 2 sata postprandijalno, prema preporukama) (14). Ciljane preprandijalne i postprandijalne razine glukoze u krvi nalaze se u *Tablici 2*.

*Tablica 2:* Ciljane vrijednosti GUK-a pre i postprandijalno u pacijentica s GDM-om (14)

Vrijeme u danu	Ciljani GUK (mmol/L)
preprandijalno ili natašte	5,3 ili niže
1 h postprandijalno	7,8 ili niže
2 h postprandijalno	6,7 ili niže

U pacijentica kod kojih se nefarmakološkim metodama ne uspije postići ciljani GUK unutar dva tjedna (11), prelazi se na drugu, farmakološku liniju liječenja oralnim antidijabeticima ili inzulinom (6).

## 2. Prehrana i gestacijski dijabetes

S obzirom na ključnu ulogu prehrane kao prve linije liječenja GDM-a i njegovih dugoročnih posljedica na majke i njihovo potomstvo, čini se kako prehrana ima jednako važnu ulogu i u prevenciji nastanka GDM-a. U posljednje vrijeme uporaba prehrambenih suplemenata s pozitivnim učinkom na inzulinsku osjetljivost, poput probiotika i mioinozitola, pokazuje obećavajuće rezultate (15). Određeni mikronutrijenti su, također, predloženi kao potencijalni modulatori tolerancije glukoze u trudnoći. Rezultati nekolicine opservacijskih studija pokazuju povezanost između niskih razina nekih mikronutrijenata (npr. vitamina D, željeza, selen) i tolerancije glukoze (16)(17). Manji broj randomizirano-kontroliranih kliničkih studija bavio se ispitivanjem sposobnosti probiotičkih dodataka prehrani u prevenciji GDM-a. U finskoj studiji *Probiotics and Pregnancy Outcome Study* skupine žena bez dijagnoze kroničnih bolesti, u prvom tromjesečju trudnoće, randomizirane su u tri grupe: grupu kojoj je uvedena dijeta i propisan probiotički dodatak prehrani (*Lactobacillus rhamnosus* i *Bifidobacterium lactis*), grupu kojoj je uvedena samo dijeta i kontrolnu skupinu koja je dobivala placebo. Stopa GDM-a bila je znatno niža u žena koje su uzimale probiotike (13 %) u odnosu na grupu žena kojima je uvedena samo dijeta (36 %) i kontrolnu skupinu (34 %) (18). Jedna od novijih metaanaliza o učinku vitamina D, koja je uključivala 187 ispitanica i 184 kontrola, pokazala je kako vitamin D povoljno utječe na razinu inzulinske rezistencije i LDL-kolesterola, ali nema učinka na koncentraciju GUK-a natašte, ukupne trigliceride ili ukupni kolesterol (19). Ipak, sustavni pregledni članak iz 2019. godine ocijenio je kako su dokazi o učinku suplementacije vitamina D u prevenciji GDM-a vrlo slabi i da su potrebne dodatne kliničke studije na tu temu (20). S obzirom na činjenicu da je prevalencija GDM-a u konstantnom porastu (što je u neupitnoj korelaciji s povećanom incidencijom prekomjerne tjelesne mase, DM2 i nedovoljnom tjelesnom aktivnošću) (21), znanost intenzivno traži

dokaze o mogućnosti prevencije nastanka GDM-a. Čini se, prema mnogim aktualnim radovima, da stereoizomeri inozitola, kao dodatci prehrani, pokazuju potencijal u toj namjeri.

### 3. Mioinozitol

Mioinozitol jedan je od 9 strukturalnih izomera inozitola, cikličkog ugljikohidrata sa šest hidroksilnih skupina (22). Otkriven je 1850. godine kada ga je Scherer izolirao iz mišića i nazvao ga *myo*-inozitol od grčke riječi *myo* koja znači mišić (23). Mioinozitol je ukorporiran u staničnu membranu ljudskog organizma u obliku prekursora inozitol-trifosfata, kao fosfatidil-mioinozitol. Inozitol trifosfat važan je sekundarni glasnik u regulaciji lučenja nekolicine hormona poput FSH, TSH i inzulina, a samim time izrazito važan u odvijanju endokrinih i reprodukcijских procesa (22)(24). Čini se kako mioinozitol i drugi izomeri inozitola sudjeluju i u homeostazi glukoze jer su poremećaji u njihovu metabolizmu povezani s inzulinskom rezistencijom i dugoročnim mikrovaskularnim komplikacijama u pacijenata s dijabetesom. Osim toga, u nekoliko životinjskih modela za ispitivanje inzulinske rezistencije te kod žena sa sindromom policističnih jajnika, mioinozitol, dan kao dodatak prehrani, pokazao je inzulín-oponašajuća svojstva (25).

Heimark i sur. (26) dokazali su kako mioinozitol djelovanjem epimeraze može biti pretvoren u drugi izomer, D-kiro-inozitol, koji je također (kao i mioinozitol) dio inozitol fosfoglikana – inzulinskih medijatora. Točnije, inozitol fosfoglikani aktiviraju transmembranske transportere glukoze omogućujući tako glukozi ulazak u stanice. Taj mehanizam inozitol fosfoglikana, sličan djelovanju inzulina, može umanjiti stvaranje inzulina i posljedično njegovu koncentraciju u plazmi s pozitivnim učinkom na endokrine i metaboličke poremećaje poput sindroma policističnih jajnika (27). Mioinozitolom je bogata hrana biljnog i životinjskog podrijetla (žitarice, grahorice, meso) (9) i u ljudskom se organizmu u dovoljnim količinama stvara iz D-glukoze (4) no novije područje interesa je koji je potencijal mioinozitolских dodataka prehrani u prevenciji i modulaciji brojnih endokrinih i metaboličkih poremećaja.

## **4. Uloga mioinozitola u prevenciji GDM-a**

Novije studije, rađene unazad nekoliko godina, pokazuju kako mioinozitol smanjuje incidenciju GDM-a u rizičnih skupina poput žena prekomjerne tjelesne mase i pacijentica sa sindromom policističnih jajnika (28)(29).

### **4.1. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u rizičnih trudnica**

Matarrelli i sur. (2013.) (30) u dvostruko su slijepoj, prospektivnoj, randomizirano-kontroliranoj kliničkoj studiji ispitivali hipotezu o učinku mioinozitola na poboljšanje inzulinske rezistencije u žena s visokim rizikom za razvitak GDM-a u trudnoći. Studija je uključivala žene uredne tjelesne mase u razdoblju od prvog ili početka drugog tromjesečja jednoplodne trudnoće s povišenom razinom glukoze natašte ( $\geq 5,1$  mmol/L). Ispitanice su bile podijeljene u dvije skupine: prvu skupinu koja je uključivala 35 žena koje su uzimale 4000 mg mioinozitola i 400  $\mu$ g folne kiseline jednom dnevno tijekom cijele trudnoće i drugu, placebo skupinu od 38 žena koje su uzimale samo 400  $\mu$ g folne kiseline. Incidencija GDM-a, temeljena na dijagnozi 2-satnim OGTT-om sa 75 g glukoze, bila je značajno smanjena u skupini ispitanica koje su tijekom trudnoće uzimale mioinozitol u kombinaciji s folnom kiselinom (6 %) u odnosu na placebo skupinu u kojoj je incidencija GDM-a bila 71 % (30). Također, skupina trudnica koje su primale kombinaciju mioinozitola i folne kiselina pokazala je značajno manju potrebu za inzulinskom terapijom te smanjenu incidenciju prijevremenog porođaja (30).

#### **4.2. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica prekomjerne tjelesne mase (BMI između 25 i 30 kg/m<sup>2</sup>)**

Santamaria i sur. (31) 2016. godine u kontrolirano-randomiziranoj studiji *Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women* istražili su učinke suplementacije mioinozitolom na pojavnost GDM-a u trudnica prekomjerne tjelesne mase. Skupina od 95 ispitanica, indeksa tjelesne mase između 25 i 30 kg/m<sup>2</sup>, dva puta dnevno, u razdoblju od prvog tromjesečja do završetka trudnoće, primale su 2 g mioinozitola i 200 µg folne kiseline. Placebo skupina uključivala je 102 ispitanice koje su dvaput dnevno primale samo 200 µg folne kiseline tijekom istog razdoblja. Incidencija GDM-a u skupini žena koje su primale mioinozitol iznosila je 11,6 % što je značajno manje u odnosu na placebo skupinu u kojoj je incidencija gestacijskog dijabetesa iznosila 27,4 % (31). Unatoč razlici u incidenciji GDM-a između dviju ispitivanih skupina, istraživanje je pokazalo kako nema značajnih razlika u pojavnosti komplikacija trudnoće povezanih s razvitkom GDM-a poput potrebe za dovršetkom trudnoće carskim rezom, prevalencije fetalne makrosomije, prijevremenog porođaja, distocije fetalnih ramena i neonatalne hipoglikemije (31).

#### **4.3. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica prekomjerne tjelesne mase i pretilih trudnica (BMI >27 kg/m<sup>2</sup>)**

U maloj randomizirano-kontroliranoj kliničkoj studiji, Facchinetti i sur. (2013.) (32) ispitivali su hipotezu o pozitivnim učincima mioinozitolske suplementacije u pretilih žena i žena prekomjerne tjelesne mase i pojavnosti GDM-a. Skupina od 31 žene (BMI>27 kg/m<sup>2</sup>) u periodu od prvog antenatalnog posjeta do završetka trudnoće primala je kombinaciju 2 g mioinozitola i 0,2 g folne kiseline dva puta na dan. Nijedna od ispitanica nije imala povišene



vrijednosti GUK-a ili glikoziliranog hemoglobina, nisu bolovale od kroničnih bolesti i imale su negativnu anamnezu GDM-a u prijašnjim trudnoćama. U istom periodu, u placebo grupi, 40 ispitanica koje su zadovoljavale gore navedene kriterije primale su samo 0,2 g folne kiseline dva puta dnevno (32). Incidencija GDM-a, dijagnosticiranog između 24. i 26. tjedna gestacije 2-satnim OGTT-om sa 75 g glukoze, iznosila je 19,4 % u skupini ispitanica koje su tijekom trudnoće primale mioinozitol u odnosu na placebo skupinu u kojoj je ona iznosila 40 % (32).

#### **4.4. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u pretilih trudnica (BMI>30kg/m<sup>2</sup>)**

D'Anna i sur. (2015) (29) u randomizirano-kontroliranoj studiji ispitivali su učinak mioinozitola kao inzulinskog medijatora u smanjenu pojavnosti GDM-a i smanjenju razine inzulinske rezistencije u pretilih trudnih ispitanica. Skupina od 97 pretilih trudnica (čiji je BMI iznosio >30 kg/m<sup>2</sup> i prije trudnoće) u razdoblju od prvog tromjesečja do završetka trudnoće dva puta dnevno primale su 2 g mioinozitola i 200 µg folne kiseline. U placebo skupini 104 pretilih trudnica primalo je samo 200 µg folne kiseline dva puta dnevno u istom periodu (29). Incidencija GDM-a bila je značajno manja u skupini koja je primala kombinaciju mioinozitola i folne kiseline i iznosila je 14 % dok je u placebo skupini incidencija GDM-a iznosila 33,6 %, što ukazuje na 66 % smanjenje rizika za razvitak GDM-a u žena koje su uzimale mioinozitol (29). Također, skupina koja je primala kombinaciju mioinozitola i folne kiseline pokazala je značajno smanjenje inzulinske rezistencije u odnosu na placebo skupinu, što je dovelo do zaključka kako mioinozitol kao dodatak prehrani može smanjiti pojavnost GDM-a u pretilih trudnica s poboljšanjem inzulinske osjetljivosti (29).

#### **4.5. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa**

Farren i sur. (33) 2017. godine napravili su studiju *The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: A randomized controlled trial* koja je uključivala žene u ranoj trudnoći s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa. Studija je uključivala skupinu od 120 žena koje su dnevno primale 1100 mg mioinozitola, 27,6 g D-kiro-inozitola i 400 µg folne kiseline. Placebo skupina od 120 žena primala je samo 400 µg folne kiseline (33). Istraživanje je pokazalo kako je incidencija u skupini žena koje su primale kombinaciju mioinozitola, D-kiro-inozitola i folne kiseline veća (23,3 %) u odnosu na placebo skupinu (18,3 %) iz čega proizlazi kako mioinozitol s D-kiro-inozitolom nema očekivan učinak na prevenciju GDM-a u žena s pozitivnim obiteljskom anamnezom dijabetesa (33).

#### **4.6. Studija o učinku mioinozitolske suplementacije u trudnica sa sindromom policističnih jajnika**

Retrospektivna studija *Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women* (28) uključivala je 83 ispitanice sa sindromom policističnih jajnika, dijagnosticiranom anovulacijom i hiperinzulinemijom koje ne boluju od dijabetesa. Njih 46 primalo je dva puta na dan 4 g mioinozitola i 400 µg folne kiseline u razdoblju od prije začeća do završetka trudnoće. Ostalih 37 ispitanica u placebo skupini primalo je 1,5 mg metformina i 400 µg folne kiseline dva puta prekonceptivno do pozitivnog testa na trudnoću (28). Incidencija GDM-a u skupini žena koje su primale mioinozitol bila je značajno manja (17,4 %) u odnosu na placebo skupinu u kojoj je iznosila 54 %, što upućuje na očigledne pozitivne učinke mioinozitola u primarnoj prevenciji GDM-a u žena s PCOS (28).

Tablica 3: Pregled kliničkih studija o učinku mioinozitola na prevenciju GDM-a

Studija (autori i godina)	Uzorak	Incidencija (%)	
		Ispitivana skupina	Placebo skupina
Matarrelli i sur. (2013) (30)	trudnice s rizičnim čimbenicima za razvitak GDM	6	71
Santamaria i sur. (2016) (31)	trudnice prekomjerne tjelesne mase (BMI između 25 i 30 kg/m <sup>2</sup> )	11,6	27,4
Facchinetti i sur. (2013) (32)	trudnice prekomjerne tjelesne mase i pretilih trudnica (BMI >27 kg/m <sup>2</sup> )	19,4	40
D'Anna i sur. (2015) (29)	pretile trudnice (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )	14	33,6
Farren i sur. (2017) (33)	trudnice s pozitivnom obiteljskom anamnezom dijabetesa	23,3	18,3
D'Anna i sur. (2012) (28)	trudnice sa PCOS	17,4	54

## 5. Zaključak

Gestacijski dijabetes, jedna od najčešćih komplikacija trudnoće, u konstantnom je porastu kao posljedica globalnog povećanja prevalencije prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u žena reproduktivne dobi. Osim što je uzrok brojnim komplikacijama trudnoće, gestacijski dijabetes nosi mnogo dugoročnih posljedica i za majku i za dijete. Upravo zbog toga danas se intenzivno traže načini prevencije gestacijskog dijabetesa u čemu potencijal pokazuju različiti dodatci prehrani i mikronutrijenti (probiotici, vitamin D, željezo, selen, inozitoli).

Mioinozitol, siguran i lako primjenjiv dodatak prehrani, prema trenutnim rezultatima nekolicine randomiziranih kliničkih studija, smanjuje rizik od razvitka gestacijskog dijabetesa u žena s rizičnim čimbenicima. Iako mioinozitolska suplementacija pokazuje obećavajuće rezultate, za rutinsku primjenu u prevenciji gestacijskog dijabetesa potrebno je još kliničkih studija na većem uzorku žena.

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem svom mentor doc. dr. sc. Trpimiru Goluži na pomoći pri pisanju diplomskog rada te svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom studija medicine.

## 7. Literatura

1. Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 190: Gestational Diabetes Mellitus Interim Update. *Obstet Gynecol.* 2018;131(180):e49–64.
2. Fetita LS, Sobngwi E, Serradas P, Calvo F, Gautier JF. Review: Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006.
3. Gascho C, Leandro D, Ribeiro e Silva T, Silva J. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet.* 2017;
4. D'Anna R, Santamaria A, Alibrandi A, Corrado F, Benedetto A Di, Facchinetti F. Myo-inositol for the prevention of gestational diabetes mellitus. A brief review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Glut 4):S59–61.
5. Delmiš J, Ivanišević M, Juras J, Herman M. Dijagnoza hiperglikemije u trudnoći. *Gynaecol Perinatol.* 2010;19(2):86–9.
6. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, et al. Risk Factors and Management of Gestational Diabetes. *Cell Biochem Biophys.* 2014;71(2):689–94.
7. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath T V., L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;
8. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet [Internet].* 2009;104(SUPPL.):S25–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.11.025>
9. Guardo F Di, Currò JM, Valenti G, Rossetti P, Di Gregorio LM, Conway F, et al. Non-pharmacological management of gestational diabetes: The role of myo-inositol. *J*

- Complement Integr Med. 2019;0(0):1–14.
10. Diabetes TA, Ausdiab LS. Objectively Measured Sedentary Time , Physical Activity , and Metabolic Risk. 2008;31(2).
  11. Silva-Zolezzi I, Samuel TM, Spieldenner J. Maternal nutrition: Opportunities in the prevention of gestational diabetes. *Nutr Rev.* 2017;75:32–50.
  12. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):1–21.
  13. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and other biomarkers: Role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):13442–73.
  14. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):R43–51.
  15. Rogozińska E, Chamillard M, Hitman GA, Khan KS, Thangaratinam S. Nutritional manipulation for the primary prevention of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised studies. *PLoS One.* 2015;10(2):1–21.
  16. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):959–66.
  17. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O’Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational Studies. *BMJ.* 2013;346(7902):1–14.
  18. Plows JF, Reynolds CM, Vickers MH, Baker PN, Stanley JL. Nutritional Supplementation for the Prevention and/or Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2019;19(9).

19. Tabrizi R, Akbari M, Moosazadeh M, Lankarani KB, Heydari ST, Kolaheer F, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):826–30.
20. Rodrigues MRK, Lima SAM, da Silvia Mazeto GMF, Calderon IMP, Magalhães CG, Ferraz GAR, et al. Efficacy of Vitamin D supplementation in gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2019;14(3):1–16.
21. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis.* 2014;11(12):1–9.
22. Bizzarri M, Fusco A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(10):1181–96.
23. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: History of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(13):1896–903.
24. Thomas MP, Mills SJ, Potter BVL. The “Other” Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry). *Angew Chemie - Int Ed.* 2016;55(5):1614–50.
25. Celentano C, Matarrelli B, Mattei PA, Pavone G, Vitacolonna E, Liberati M. Myo-Inositol Supplementation to Prevent Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(3):3–9.
26. Heimark D, Mcallister J, Larner J. Heimark2014. 2014;61(2):111–7.
27. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation



- induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700–3.
28. D’Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, Raffone E, Interdonato ML, Corrado F, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(6):440–2.
  29. D’Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, Santamaria A, Interdonato ML, Petrella E, et al. Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2015;126(2):310–5.
  30. Matarrelli B, Vitacolonna E, D’Angelo M, Pavone G, Mattei PA, Liberati M, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: A randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(10):967–72.
  31. Santamaria A, Di Benedetto A, Petrella E, Pintaudi B, Corrado F, D’Anna R, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(19):3234–7.
  32. Facchinetti F, Pignatti L, Interdonato ML, Neri I, Bellei G, D’Anna R. 60: Myoinositol supplementation in pregnancies at risk for gestational diabetes. Interim analysis of a randomized controlled trial (RCT). *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2013;208(1):S36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.234>
  33. Farren M, Daly N, McKeating A, Kinsley B, Turner MJ, Daly S. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: A randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2017;40(6):759–63.

## **8. Životopis**

Rođena sam u Koprivnici 20. svibnja 1992. godine. Osnovnu školu *Antun Nemčić Gostovinski* u Koprivnici upisala sam 1999. godine, a Osnovnu glazbenu školu *Fortunat Pintarić* 2001. godine. Svoje daljnje školovanje nastavila sam u Gimnaziji *Fran Galović* Koprivnica koju sam završila 2011. godine. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.