

Role inositolu v prevenci gestačního diabetu a jeho komplikací

MUDr. Michal Pokorný, šéfredaktor NEUMM

Souhrn

Negativní důsledky gestačního diabetes mellitus (GDM) na zdraví matky a plodu jsou dobře známy. Snahou lékařů je zabránit či oddálit vznik GDM. První volbou je fyzická aktivita a změna jídelníčku. Metformin oddaluje vznik GDM, ale jsou zde obavy ohledně bezpečnosti jeho použití v těhotenství. Myo-inositol se jeví jako velmi vhodná alternativa. Pozitivní účinek myo-inositolu na úpravu hormonálních a reprodukčních parametrů je podrobně zdokumentován. V nedávné době byly publikovány výsledky klinických hodnocení, které potvrzují pozitivní vliv myo-inositolu v dávce 4 g denně na snížení incidence GDM a některých dalších nepříznivých důsledků GDM jako například makrosomie plodu.

Klíčová slova: gestační diabetes mellitus, těhotenské komplikace, porodní komplikace, myo-inositol

Abstract

Negative consequences of gestational diabetes mellitus (GDM) on the maternal and new-born health are well known. Physicians aim to prevent or delay development of GDM. The first options are physical activity and dietary changes. Although metformin delays the occurrence of GDM, there are concerns about its safety in pregnancy. Myo-inositol appears to be a very suitable alternative. The positive effect of myo-inositol treatment on hormonal and reproductive parameters is thoroughly documented. Some recently published results of clinical trials confirm the positive effect of myo-inositol at a dose of 4 g daily in reducing the incidence of GDM and some other adverse consequences of GDM such as fetal macrosomia.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pregnancy complications, labour complications, myo-inositol

Gestační diabetes mellitus a jeho komplikace

Gestační diabetes mellitus (GDM) patří mezi nejčastější komplikace těhotenství. Jeho výskyt je spojován s řadou mateřských, perinatálních a novorozeneckých rizik.⁴

Inzulínová rezistence v těhotenství byl způsob, jakým placenta chránila vyvíjející se plod před důsledky v historii lidstva tak častého hladovění. V současnosti však náš způsob života přináší spíše opačný problém, a tím je přebytek jídla. Mechanismus, kterým byl plod kdysi chráněn, dnes způsobuje u matek GDM a zvyšuje hmotnost plodů.¹⁰

Plody a děti matek s GDM jsou ohroženy zejména vyšším výskytem:¹

- Makrosomie plodu
- Dystokie ramének
- Hypoglykemie novorozence
- Syndromu respirační tísně
- Obezity v dětství

Dystokie ramének je jednou z nejdramatičtějších komplikací porodu, dojde k zástavě progresu porodu během druhé doby porodní po porodu hlavičky. Situace je způsobená poruchou porodního mechanismu ramének plodu s nemožností vybavení ramének plodu plynulou trakcí hlavičky směrem dolů. Výskyt dystokie v poslední době narůstá a komplikuje cca 0,2–2,0% porodů.²

Rizikové faktory dystokie jsou zejména makrosomie plodu (50% případů dystokie ramének se vyskytne u plodů pod 4000 g), diabetes mellitus (DM) matky, obezita matky a porod po řádném termínu. Výskyt dystokie lze s velkou pravděpodobností předpokládat u plodů s odhadovanou hmotností nad 5000 g u nediabetické matky a s odhadovanou hmotností nad 4500 g u matky s diabetes mellitus.²

Nejčastější poranění plodu při dystokii ramének jsou:

- Poranění brachiálního plexu s rizikem jeho permanentní obrny
- Úmrtí
- Asfyxie a hypoxicko-ischemická encefalopatie

GDM je u matek rizikovým faktorem:^{1,3}

- Vedení porodu císařským řezem
- Rozvoje hypertenze
- Rozvoje diabetes mellitus v pozdějším věku

- Gestační hypertenze
- Preeklampsie

V souvislosti s prudkým nárůstem prevalence diabetes mellitus 2. typu v celkové populaci a se zvyšujícím se průměrným věkem rodiček narůstá i incidence GDM. Podílí se pravděpodobně i životní styl, nadváha a obezita těhotných.

Podle historických údajů byl výskyt GDM v České republice zachycen u 3–4% těhotných, v současnosti je však výskyt okolo 14% a to při použití stejných diagnostických kritérií. Pokud by se k těmto kritériím přidalo dnes fakultativní stanovení glykémie v 60 minutě oGTT (orálního glukózového tolerančního testu), stoupla by prevalence GDM na cca 22%. Tato kritéria původně vycházela z doporučení pro screening glukózové tolerance ve všeobecné populaci a nemusí proto odrážet rizika GDM pro matku a plod.^{3,4}

Nejnovější kritéria akceptována WHO (Světová zdravotnická organizace) na základě mezinárodních doporučení IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) jsou ještě přísnější a byla přijata výborem České diabetologické společnosti v dubnu 2014. Podle jednoho recentního výzkumu provedeného na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a 1. LF UK Praha, tedy pracoviště zaměřeného na riziková těhotenství, by v populaci českých těhotných mohl výskyt GDM podle těchto nových kritérií dosahovat alarmujících 32%. Samotní autoři výzkumu uvádí, že v neselektované populaci odhadují výskyt GDM na úrovni jiných států s vysokou pre-valencí diabetes mellitus, tedy okolo 25%.^{3,4}

Tato nejnovější kritéria GDM vychází především ze zjištění studie HAPO, což byla mezinárodní multicentrická prospektivně-observační studie, do které bylo zařazeno 25 505 těhotných v 15 centrech devíti zemí.⁵ Cílem této studie bylo zhodnotit, zda i méně závažné poruchy metabolismu sacharidů, které nepřekročují hodnoty pro stanovení GDM, představují riziko pro matku anebo plod. Všechny těhotné absolvovaly standardizovaný oGTT se 75 g glukózy ve 24.–32. týdnu těhotenství. Za kritéria zjevného diabetes mellitus byly považovány hodnoty glykémie nalačno $\geq 5,9$ mmol/l a/nebo $\geq 11,2$ mmol/l ve 120. minutě oGTT. Všem těhotným však byl odebrán vzorek krve i v 60. minutě oGTT. Výsledky oGTT u žen, které nesplňovaly kritéria zjevného GDM (celkem u 23 316 žen), zůstaly zaslepené a tyto ženy byly ponechány bez léčby. Výsledky studie prokázaly, že riziko těhotenských a perinatálních komplikací je

přímo úměrné glykemii matky a je nezávislé na ostatních rizikových faktorech. Jako nové hodnoty pro stanovení GDM byly proto zvoleny hodnoty glykémie nalačno 4,5 mmol/l a dále pak 7,4 mmol/l v 60. minutě a 6,2 mmol/l ve 120. minutě oGTT, které představují zvýšení rizika sledovaných komplikací na 1,75 násobek oproti referenčnímu průměru.^{3,5}

Ve studii HAPO byl tedy podle těchto kritérií stanoven výskyt GDM na 17,8%, s rozptylem jednotlivých center od 9,3% do 25,5%. Výskyt všech sledovaných parametrů byl u žen s takto stanovenou diagnózou GDM statisticky významně vyšší než u žen bez GDM. Jednalo se zejména o novorozeneckou hypoglykémii a hyperinzulinémii, preeklampsii, předčasný porod, dystokii ramének, novorozeneckou hyperbilirubinémii, porodní trauma a intenzivní novorozeneckou péči.^{3,5}

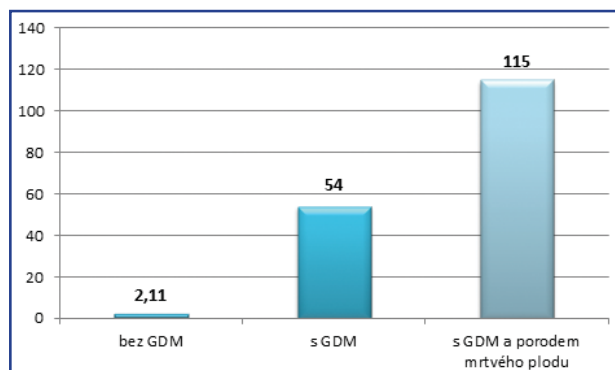
Předpokládá se, že zvýšená glykémie matky zvyšuje expozici plodu glukóze, což vede k fetální hyperinzulinémii, která u plodu vyvolává nadměrný růst tukové tkáně a svalů a následně také neonatální hypoglykémii. Zároveň se předpokládá, že fetální hyperinzulinémie zvyšuje u plodu erytropoézu, která pak vyvolává novorozeneckou hyperbilirubinémii.¹

Neléčený GDM matky pravděpodobně vede i k mnohem dlouhodobějším poruchám v důsledku narušení fetálního metabolismu hyperglykemií. Jedná se zejména o intrauterinní imprinting anebo programování a další epigenetické změny vedoucí k excesivnímu růstu plodu, snížené glukózové senzitivitě a porušené sekreci inzulínu. Tyto změny mohou vyvolávat poruchu glukózové tolerance v dětství a dospívání. U matky se snížená sekreční rezerva β -buněk pankreatu může manifestovat v průběhu několika let po porodu nástupem diabetes mellitus. Dokonce i u žen s GDM a následným normálním oGTT po porodu je riziko vzniku diabetes mellitus v budoucnu sedmkrát vyšší oproti ženám bez anamnézy GDM.^{1,3,14}

Zcela nedávno byly na 50. sjezdu European Association for the Study of Diabetes (EASD) v září 2014 prezentovány výsledky kohortové studie, která sledovala výskyt DM 2. typu, kardiovaskulárních (KV) příhod a syndromu mrtvého plodu v poporodním období u 3 851 žen s GDM ve srovnání s kontrolní skupinou 11 553 žen s normální glukózovou tolerancí v těhotenství. Během sledovaného období po porodu (medián 5,4 roku) byl výskyt DM 2. typu u žen bez GDM pouze 2,11/ 1000 osoboroků, zatímco u žen s GDM to

bylo 54/1000 osoboroků u těhotenství končících porodem živého dítěte a 115/1000 osoboroků u těhotenství se syndromem mrtvého dítěte – viz Graf č. 1. U žen s GDM a porodem živého dítěte došlo za sledované období 5,4 let oproti ženám bez GDM k statisticky významnému 2,4 násobnému výskytu KV příhod, u žen s GDM a syndromem mrtvého dítěte byl výskyt KV příhod 16,7 násobný. GDM v těhotenství tedy zvyšoval v období 5,4 let po porodu jak riziko DM 2. typu (21,7 násobně), tak i riziko KV příhod. U žen se syndromem mrtvého dítěte je toto riziko dvojnásobné bez ohledu na glukózovou toleranci v těhotenství. Současný výskyt GDM a syndromu mrtvého dítěte zvyšuje následné riziko vzniku DM 2. typu 46,9krát.¹⁵

Prevence gestačního diabetes mellitus



Graf č. 1. Riziko výskytu DM 2. typu na 1000/osoboroků v období po porodu u žen bez GDM, s GDM a s GDM a syndromem mrtvého plodu

Z výše uvedených důvodů jsou oprávněné snahy o prevenci vzniku GDM. Za základní intervenci se považuje zvýšení fyzické aktivity. Těhotné by měli alespoň třikrát do týdne vykonávat středně náročnou fyzickou aktivitu, pokaždé nejméně po dobu 30 minut.

Dalším důležitým primárně preventivním faktorem je úprava jídelníčku. Jelikož hlavním zdrojem energie pro růst plodu je glukóza, cílem by měla být prevence vzniku hyperglykémie u matky a to například snahou o konzumaci jídel s nízkým glukózovým indexem.¹

Další možností je nasazení látek zvyšujících inzulínovou senzitivitu, tzv. inzulínových senzitizerů – inositolu anebo metforminu. Všeobecně nejpoužívanějším inzulínovým senzitizerem je metformin. Podle dostupných klinických studií nejen snižuje inzulínovou rezistenci, ale u žen se syndromem polycystických ovárií (PCOS) je schopen obnovit ovulaci a snížit riziko časného potratu. Metformin však velice snadno prostupuje placentou do fetálního oběhu a plod je tak vystaven koncentracím metforminu srovnatelným s jeho koncentrací v krvi matky. Důsledky této expozice nejsou

známy, a proto ani samotnými výrobci metforminu není u těhotných žen a u žen plánujících těhotenství podání metforminu doporučováno anebo je kontraindikováno. I z forezního hlediska je proto rozumné použít inositol – inzulínový senzitizer s prokázanou účinností a bezpečností i v těhotenství. Navíc je terapie metforminem v doporučených dávkách spojena s relativně častým výskytem nežádoucích účinků ve smyslu snížené gastrointestinální tolerance.¹

Myo-inositol (MYO)

Spolu s fyzickou aktivitou a dietními opatřeními je použití inositolu další nefarmakologickou možností. Inositol je látka přirozeně se vyskytující v lidském organismu. Člověk si sám není schopen inositol z glukózy syntetizovat v potřebném množství a tak jej musí přijímat ve formě lecitinu anebo kyseliny fytové z rostlin (cereálie, ořechy, luštěniny, pomeranče atd.) anebo z potravy živočišného původu. Inositol hraje důležitou roli v přenosu signálů v eukaryotických buňkách systémem druhých posílů.^{1,6}

Existuje 9 různých stereoizomerů inositolu, nejvíce se v lidském organismu vyskytuje myo-inositol (MYO) v menší míře také D-chiro-inositol (DCI). Zatímco D-chiro-inositol může vznikat přímo v organismu epimerací myo-inositolu, myo-inositol tělo získává především z potravy a z produktů střevních bakterií. Bylo prokázáno, že ve stavu inzulínové rezistence dochází k několikanásobnému zvýšení exkrece MYO močí. Při následné zvýšené poptávce po MYO si ho tělo nedokáže vyrobit, či ho jinak doplnit v dostatečném množství, a proto dochází i ke snížení konverze MYO na DCI. MYO je integrální součástí cytoplazmatické membrány buněk, kde se jako jeden z druhých posílů inositolglykanového systému účastní v několika post-receptorových reakcích a podle typu buňky ovlivňuje mnoho metabolických procesů.⁶

V řadě klinických studií se potvrdilo, že suplementace inositolu (jak MYO tak i DCI) obnovila spontánní ovariální aktivitu a tím i fertilitu, snížila hladinu androgenů v krvi, zlepšila glukózovou toleranci a další metabolické odchylky u pacientek s PCOS. Použití MYO se jeví výhodnější než DCI, protože u pacientek s PCOS má lepším účinek na oocyty a navíc v případě potřeby se může DCI v organismu doplnit konverzí MYO, zatímco obráceně tato enzymatická cesta nefunguje.⁶

Inositol a inzulinová rezistence

Abnormality v metabolismu inositolu se popisují při rozvoji několika onemocnění, zvláště pak inzulinové rezistence (IR) a diabetických komplikací. Tyto abnormality mohou vést ke snížení syntézy a dostupnosti fosfatidylinositolu v buňkách a tím k postreceptorové poruše na inzulinovém receptoru vedoucí ke snížení odpovědi buněk na inzulín. Další souvislost mezi MYO a vývojem plodu byla nalezena při porovnávání moči dětí postižených intraute-rinní retardací růstu (IUGR) se zdravými novorozenci. U novorozenců s IUGR byly v moči nalezeny vyšší koncentrace MYO.^{6,7}

Inositol a reprodukční funkce

Suplementace inzulinového senzitivizéru myo-inositolu je v současnosti jednou z nejpoužívanějších terapeutických metod používaných pro obnovení spontánní ovariální aktivity u žen s PCOS.¹

Thékální buňky ovariálního folikulu v určité fázi zrání folikulu exprimují na své cytoplasmatické membráně receptory pro LH (luteinizační hormon) a inzulín. Antrální folikul je pak schopen pod vlivem LH a inzulínu syntetizovat do folikulární tekutiny vysoká množství androstendionu, která jsou následně v buňkách granulózy do určité míry konvertována aromatazou na estradiol. Hlavním stimulačním hormonem k produkci androgenů thékálními buňkami je LH, role inzulínu je však také významná. Navíc inzulín snižuje jaterní syntézu SHBG (sex-hormone binding globulin vážící androgeny v krvi) a tím dochází ke zvýšení množství volného biologicky aktivního testosteronu v cirkulaci, ačkoliv celková hladina testosteronu může zůstat v mezích normy anebo je jen mírně zvýšená.⁶

Syntéza androgenů v thékálních buňkách je tedy regulována jak LH, tak i inzulínem, zatímco FSH (folikulostimulační hormon) reguluje aktivitu aromatazy v granulózových buňkách folikulů. Tím FSH určuje, kolik estrogenů se vytvoří konverzí androgenů uvolněných z thékálních buněk. Pokud je koncentrace LH relativně vyšší než hladina FSH, dochází k menší konverzi androgenů na estrogény a tím k hyperandrogenemii. Až 75 % žen s PCOS má zvýšené hodnoty LH a až 94 % má zvýšený poměr LH/FSH. Plně rozvinutý fenotyp PCOS je tedy charakterizován klinickým a/nebo biochemickým hyperandrogenismem, dysfunkční ovulací a přítomností mnohočetných folikulů (cyst) v ováriích. Ve velké míře se PCOS sdružuje s obezitou a inzulinovou rezistencí s kompenzatorní hyperinzulinémií a to nejen u obézních, ale i u štíhlých žen s PCOS.⁶

Suplementace MYO zlepšuje inzulinovou senzitivitu periferních tkání a v řadě klinických studií se potvrdilo, že suplementace inositolu (jak MYO tak i DCI) obnovuje spontánní ovariální aktivitu a tím i fertilitu, snižuje hladinu androgenů v krvi, zlepšuje glukózovou toleranci a další metabolické odchylky u pacientek s PCOS. Z těchto důvodů se v nedávné době provedly klinické studie, které testovaly účinek MYO na snížení výskytu GDM u rizikových pacientek a pacientek s PCOS.

Inositol v prevenci vzniku gestačního diabetu

Pozitivní vliv MYO na redukci inzulinové rezistence o cca 70% byl prokázán u postmenopauzálních žen s metabolickým syndromem.^{12,13}

Tento efekt MYO byl potvrzen také u pacientek s GDM. V klinické studii se hodnotil vliv MYO na úpravu inzulinové rezistence, glykémie a hyperinzulinémie u pacientek s GDM. Tyto pacientky byly randomizovány do dvou skupin. Léčebná skupina užívala 4 g MYO a 400 µg folátu denně a kontrolní skupina pouze 400 µg folátu denně po dobu osmi týdnů. U obou skupin došlo k poklesu glykémie na lačno, inzulinémie. Index HOMA-IR poklesl ve skupině užívající MYO o 50%, zatímco ve skupině užívající pouze folát pouze o 29%, rozdíl byl statisticky vysoce signifikantní ve prospěch MYO ($p=0,0001$). Rovněž adiponektin se ve skupině MYO zvýšil, zatímco v kontrolní skupině poklesl ($p=0,009$).^{1,8} Ve studii publikované v roce 2012 autoři retrospektivně zkoumali 98 žen trpících PCOS s anovulací a hyperinzulinémií bez diabetes mellitus, které dosáhly spontánního těhotenství díky podávání MYO s folátem (54 pacientek) během celého těhotenství anebo díky podávání metforminu (44 žen) v prekoncepčním období do potvrzení těhotenství. Rozdíl ve výskytu GDM ve srovnávaných skupinách byl vysoce signifikantní ($p<0,001$); GDM se objevila pouze u 17 % pacientek ve skupině MYO oproti 54 % v kontrolní skupině, riziko GDM v kontrolní skupině bylo 2,4 násobné.⁹

Na základě těchto pozitivních dat autoři provedli dvouletou prospektivní, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2013. Do této studie zařadili 220 těhotných ne-diabetických žen s rodinnou anamnézou (aspoň jeden z rodičů) diabetes mellitus 2. typu. První skupina 110 žen užívala denně 4 g MYO a 400 µg folátu od konce prvního trimestru do konce těhotenství. Kontrolní skupina 110 žen užívala pouze 400 µg folátu denně. Diagnóza GDM byla stanovena v souladu s mezinárodními doporučeními IADPSG. Prevalence GDM byla statis-

ticky významně ($p=0,04$) nižší ve skupině MYO (6%) oproti kontrolní skupině (15,3%). Riziko GDM bylo o 65% nižší ve skupině MYO. Vysoký výskyt GDM v placebové skupině byl dán tím, že studie probíhala u žen ve vysokém riziku vzniku GDM. Signifikantní byly také rozdíly ve prospěch skupiny léčené MYO v glykémii na lačno ($p<0,001$) a v první hodině oGTT ($p<0,02$). Tento výsledek je pro potvrzení účinku MYO obzvláště významný, protože právě hodnota glykémie v 60. minutě oGTT je klíčová pro diagnózu GDM podle nejnovějších doporučení IADPSG na základě studie HAPO. Navíc v léčené skupině došlo k signifikantní redukci výskytu fetální makrosomie a průměrné porodní hmotnosti novorozenců – viz tabulka č. 1. V placebové skupině se vyskytly dva případy dystokie ramének, z toho jeden případ u plodu s makrosomií. Výsledky ITT (intention-to-treat) analýzy se nelišily od výsledků analýzy per protocol. Tato studie jako první prokázala účinek MYO v prevenci vzniku GDM u žen s rodinnou anamnézou DM 2. typu.¹⁰

I další recentní prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie publikovaná v roce 2013 potvrdila tyto pozitivní efekty MYO. Autoři do studie zařadili 84 neobézních žen s jednočetným těhotenstvím se zvýšenou glykemií na lačno v prvním

	myo- inositol	placebo	p
počet žen	99	98	
Gestační věk při porodu (dny)	274 ± 11,5	275 ± 12,3	ns
Porodní hmotnost (kg)	3,111 ± 447	3,273 ± 504	0,018
Makrosomie (>4 kg)	0	7	0,007
Císařský řez (%)	42,4	43,8	ns
Gestační hypertenze	3	2	ns
Předčasný porod	3	4	ns
Dystokie ramének	1	2	ns
Hypoglykémie novorozence	0	0	ns
Syndrom respirační tísně	1	1	ns

Tabulka č. 1. Výskyt sekundárních cílů v obou skupinách. ns = nesignifikantní¹⁰

ev. na začátku druhého trimestru. Ženy byly randomizovány do dvou skupin. V léčené skupině dostávaly MYO, v neléčené placebo. Skupina žen, která užívala MYO vykazovala signifikantně nižší (6%) incidenci GDM podle oGTT než placebová skupina (71%, $p=0,001$), relativní riziko 0,127. Glykémie na lačno, v 60. a 120. minutě oGTT byla rovněž nižší ($p<0,001$; $<0,04$; $0,06$) než u žen užívajících placebo. Ženy v léčené skupině vyžadovaly méně terapii inzulinem, rodily ve vyšším gestačním věku a rodily signifikantně menší děti, které měli statisticky významně nižší výskyt epizod neonatální hypoglykemie - 0 % oproti 26 % v placebové skupině.¹¹

Ačkoliv tři shora uvedené klinické studie měly odlišný design a hodnocenou populaci, ve všech autoři shodně zdůrazňují pozitivní efekt myo-inositolu v prevenci vzniku GDM.

Závěr

Negativní důsledky GDM na zdraví matky, plodu a později i narozeného dítěte jsou dobře zdokumentovány. Dopad těchto důsledků závisí na gestačním věku, ve kterém se GDM vyvine. Proto má zabránění anebo oddálení vzniku GDM příznivý vliv na zdraví matky i novorozence.

Z nefarmakologických intervencí jsou první volbou fyzická aktivita a změna jídelníčku, které mají pozitivní vliv na inzulinovou senzitivitu, ačkoliv se jeví, že jejich vliv na vznik GDM je marginální. Navíc v reálné klinické praxi je u nich limitujícím faktorem compliance pacientek.

Naopak použití metforminu u žen s PCOS v prekoncepčním období oddaluje vznik GDM, nicméně jsou zde obavy ohledně jeho použití v těhotenství, protože snadno prostupuje placentou. Ani samotní výrobci metforminu použití v těhotenství nedoporučují. V této situaci se inositol jeví jako velmi vhodná alternativa. Jelikož je MYO i normálně přítomný v lidském organismu, jeho použití v těhotenství je bezpečné. Deplece inositolu je úzce spojena se vznikem inzulinové rezistence. Pozitivní účinek suplementace MYO na úpravu hormonálních a reprodukčních parametrů je podrobně zdokumentován. V nedávné době byly publikovány první výsledky klinických hodnocení, které potvrzují pozitivní vliv MYO v dávce 4 g denně na snížení incidence GDM a některých dalších nepříznivých důsledků GDM jako například makrosomie plodu.

Literatura

1. Giugliano E, Cagnazzo E, Giugliano B, Caserta D, Moscarini M, et al. The Prevention of Gestational Diabetes. *J Diabetes Metab* 2013;4(7):286. doi:10.4172/2155-6156.1000286
2. Záhumný J, Procházka M, Unzeitig V. Dystokie ramének – doporučený postup. *Čes Gynek* 2013;78(1):s58-59
3. Krejčí H, Anderlová K. Proč stále váháme s přijetím nových mezinárodních kritérií pro diagnózu gestačního diabetes mellitus? Současný screening je nejednotný a neodpovídá medicíně založené na důkazech. *Čes Gynek* 2014;79(3):206-212
4. Anderlová K, Krejčí H, Klusáčková P, et al. Alarmující výskyt gestačního diabetes mellitus při použití stávajících a nových mezinárodních diagnostických kritérií? *Čes Gynek* 2014;79(3):213-218
5. The HAPO study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008 May 8;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943.
6. Minárik J. Novinky v managementu neplodnosti v běžné gynekologické praxi. Význam inositolu. *New EU Magazine of Medicine* 2012;7(1-2):15-25
7. Dessi A, Atzori L, Noto A, et al. Metabolomics in newborns with intrauterine growth retardation (IUGR): urine reveals markers of metabolic syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(S2): 35-39. doi:10.3109/14767058.2011.605868.
8. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, et al. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med* 2011;28: 972-975.
9. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2012;28: 440-442.
10. D'Anna R, Scilipoti A, Giordano D, et al. myo-Inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36: 854-857.
11. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'angelo 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 Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 967-972.
12. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2011;18:102 – 104
13. Santamaria A, Giordano D, Corrado F, et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric* 2012;15:490 – 495
14. Holder T, Giannini C, Santoro N, et al. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia* 2014. DOI 10.1007/s00125-014-3345-2
15. Pintaudi B, Lucisano G, D'Etto A, et al. Association of stillbirth with type 2 diabetes development and future cardiovascular events in women with and without gestational diabetes: a population-based cohort study. Abstract č. 154 prezentován na 50. EASD Annual Meeting; 16. - 19. září 2014; Vídeň