

Застосування міо-інозитулу та виникнення гестаційного цукрового діабету у вагітних із цукровим діабетом 2 типу в сімейному анамнезі

Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження

Розаріо Д'Анна, доктор медичних наук ¹ Анджела Сциліпоті, доктор медичних наук ¹ Доменіко Джордано, доктор медичних наук ¹ Кармела Карузо, доктор медичних наук ¹	Марія Летиція Канната, доктор медичних наук ¹ Марія Ліета Інтердонато, доктор медичних наук ¹ Франческо Коррадо, доктор медичних наук ¹ Антоніно Ді Бенедетто, доктор медичних наук ²
--	--

³ ¹ Кафедри гінекологічних та акушерських наук, Університет Мессіни, Мессіна, Італія; та ² Кафедри медицини внутрішніх хвороб, Університет Мессіни, Мессіна, Італія.

Автор-кореспондент: Розаріо Д'Анна, rosariodanna@tin.it.

Стаття надійшла 11 липня 2012 р. і прийнята до друку 12 листопада 2012 р.

DOI: 10.2337/dc12-1371. Реєстраційний номер клінічного дослідження. NCT01047982, clinicaltrials.gov.

2013 Американська діабетична асоціація. Читачі можуть використовувати цю статтю за умов належного цитування, використання в освітніх цілях і не з метою отримання прибутку, а також без будь-яких змін. Див. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> для додаткової інформації.

Див. супровідний коментар, с. 777.

МЕТА - Перевірити гіпотезу про те, що прийом міо-інозитулу може зменшити ризик виникнення гестаційного цукрового діабету (ГЦД) у вагітних жінок із цукровим діабетом 2-го типу в сімейному анамнезі.

ДИЗАЙН ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ - Було проведено 2-річне, проспективне, рандомізоване, відкрите, плацебо-контрольоване дослідження у вагітних амбулаторних пацієнток з одним із батьків, хворих на цукровий діабет 2 типу, які отримували з кінця першого триместру 2 г міо-інозитулу плюс 200 мг фолієвої кислоти двічі на добу (n = 110) та в групі плацебо (n = 110), які отримували тільки 200 мг фолієвої кислоти двічі на добу. Основним показником результату була частота виникнення ГЦД в обох групах. Вторинними показниками результату були: частота макросомії плода (>4000 г), гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, кесаревого розтину, дистопії плечей, неонатальної гіпоглікемії та неонатального респіраторного дистрес-синдрому. Діагноз ГЦД встановлювався відповідно до рекомендацій Міжнародної асоціації дослідницьких груп з вивчення діабету та вагітності (IADPSG).

РЕЗУЛЬТАТИ - Частота виникнення ГЦД була значно зниженою в групі міо-інозитулу порівняно з групою плацебо: 6 проти 15,3% відповідно (P = 0,04). У групі міо-інозитулу було відзначено зниження ризику виникнення ГЦД (відношення шансів 0,35). Також було відзначено статистично значуще зменшення макросомії плода в групі міо-інозитулу, а також значне зменшення середньої маси плода при народженні. Щодо інших вторинних показників результату, то відмінностей між групами не було.

ВИСНОВКИ - Прийом міо-інозитулу вагітними жінками з цукровим діабетом 2 типу в сімейному анамнезі може знизити частоту ГЦД та народження крупних плодів.

Diabetes Care 36:854-857, 2013

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) визначається як непереносимість вуглеводів, яка починається або вперше розпізнається під час вагітності (1). Він асоціюється з підвищеним ризиком для плода, включаючи макросомію та пологові травми при дистопії плеча, а також для новонародженого, такі як неонатальна гіпоглікемія, респіраторний дистрес-синдром та дитяче ожиріння. Материнські ризики включають кесарів розтин, гіпертонічні розлади та підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу в подальшому житті. Нещодавно в багатоцентровому обсерваційному дослідженні «Гіперглікемія та несприятливі наслідки вагітності» (НАРО) було оцінено взаємозв'язок між материнською гіперглікемією та несприятливими наслідками вагітності (2). Дослідження продемонструвало чіткий і безперервний зв'язок між материнською гіперглікемією та збільшенням частоти народження дітей з великою вагою для гестаційного віку, гіперінсулінемією плода, неонатальною гіпоглікемією та кесаревим розтином. Згодом Міжнародна асоціація дослідницьких груп з вивчення діабету та вагітності (IADPSG) опублікувала рекомендації з діагностики та класифікації гіперглікемії під час вагітності (3). Відповідно до нещодавнього звіту (4), ці нові критерії можуть збільшити кількість діагнозів ГЦД більш ніж удвічі, особливо у жінок із групи ризику. Серед стратегій, спрямованих на зниження частоти виникнення ГЦД при вагітності високого ризику, інсуліносенсibiliзуючі речовини, такі як метформін, використовувалися впродовж всієї вагітності з

суперечливими результатами (5,6). Іншою речовиною, яка переважно застосовувалася при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) з метою зниження гіперінсулінемії та відновлення функції яєчників, був інозитол; він призначався або в ізомері D-хіро-інозитолу (7), або в ізомері міо-інозитолу (8). Інозитол зазвичай присутній в зернових, кукурудзі, бобових і м'ясі, а основним органом, в якому він синтезується, є печінка, тому його вважають харчовою добавкою. Нещодавно наша група показала, що міо-інозитол може знижувати маркери інсулінорезистентності у жінок, які страждають на ГЦД (9); таким чином, у цьому пілотному дослідженні першою метою було зменшити кількість проявлень ГЦД шляхом призначення міо-інозитолу з першого триместру жінкам з групи ризику, зокрема тим, у кого один з батьків страждає на діабет 2 типу.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ - Проспективне, рандомізоване, відкрите, плацебо-контрольоване дослідження проводилося за участю вагітних, які перебували на амбулаторному лікуванні у відділенні гінекології та акушерства Університету Мессіни. Набір розпочався на початку 2010 року і тривав 2 роки; за цей період було включено 220 вагітних жінок європеїдної раси з такими критеріями включення: 1) родичі першого ступеня спорідненості (мати, батько або обидва) хворіли на ЦД 2 типу, 2) ІМТ до вагітності <30 кг/м², 3) рівень глюкози плазми натще <126 мг/дл і випадкова глікемія <200 мг/дл, 4) одноплідна вагітність і 5) європеїдна раса. Критерії виключення з дослідження були такими: 1) ІМТ до вагітності ≥30 кг/м², 2) ГЦД в анамнезі, 3) прегестаційний діабет, 4) глікозурія першого триместру, 5) родичі першого ступеня спорідненості (мати або батько), які не страждають на ЦД 2-го типу, 6) рівень глюкози в плазмі крові натще ≥126 мг/дл або випадкова глікемія ≥200 мг/дл, 7) вагітність двійнею, 8) супутня терапія кортикостероїдами, 9) особи не європеїдної раси, 10) жінки зі СПКЯ. Основним показником результату було виникнення ГЦД в обох групах; вторинними показниками були поширеність макросомії плода (маса плода при народженні >4000 г), кесаревого розтину, гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, дистопії плечового суглоба, респіраторного дистрес-синдрому та неонатальної гіпоглікемії (<45 мг/дл). Згідно з рекомендаціями IADPSG (3), діагноз ГЦД встановлювали за допомогою тесту толерантності до глюкози з 75 г упродовж 2 годин, з пороговими значеннями ≥92 мг/дл для часу 0, ≥180 мг/дл через 1 годину та ≥153 мг/дл через 2 години; для встановлення діагнозу ГЦД достатньо хоча б одного з трьох значень, що перевищують або дорівнюють пороговому значенню. Під час набору, в терміні вагітності 12-13 тижнів, використовувалася комп'ютерна рандомізація з розподілом 1:1 в кожній групі. Це було відкрите дослідження: у групі лікування жінкам призначали 2 г міо-інозитолу двічі на день плюс 200 мг фолієвої кислоти, тоді як у групі плацебо призначали тільки 200 мг фолієвої кислоти двічі на день. Інсулінорезистентність розраховували за допомогою гомеостазної моделі оцінки інсулінорезистентності (НОМА-IR) (10). Протокол відповідав принципам Гельсінської декларації, а всі учасники дали письмову інформовану згоду.

Статистичний аналіз проводився за допомогою статистичного пакету SPSS версії 17 (SPSS, Чикаго, Іллінойс). Дані представлені у вигляді середнього значення ± СВ для категорійних змінних. Середні значення незалежних груп порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента після перевірки на нормальний розподіл. Для аналізу парних даних використовували t-критерій Стьюдента. Для порівняння частот використовувався критерій Пірсона χ^2 або, у випадку невеликих частот, точний критерій Фішера. Також були розраховані відношення шансів (ВШ) та скориговані ВШ (95% ДІ) (скориговані на вік матері, паритет та ІМТ до вагітності). Для оцінки ВШ незалежних змінних використовувався множинний логістичний регресійний аналіз, а також розраховувався 95% ДІ. Значущим вважалось значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ – У нашому центрі діагностики ГЦД за останні 2 роки поширеність діагнозу ГЦД за рекомендаціями IADPSG (3) склала 10,9%. У групі міо-інозитолу був один викидень в середньому триместрі, три жінки народжували в інших лікарнях (тому отримати їхні записи не вдалося), а також було сім вибулих, які припинили лікування з різних причин: чотири припинили лікування за порадою сімейного лікаря, а три – під негативним впливом родичів. Водночас жодна жінка не поскаржилася на побічні ефекти препарату. У групі плацебо було два викидні в середині триместру; чотири жінки припинили участь у дослідженні, не з'явившись на оцінку перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ); шість жінок народили в інших лікарнях. Був проведений аналіз на всіх рандомізованих учасницях згідно з призначеним лікуванням, який не показав результатів, відмінних від результатів аналізу «за протоколом»; крім того, ми оцінили клінічні характеристики пацієнок, які припинили участь у дослідженні, але не було виявлено суттєвих відмінностей від тих, хто завершив дослідження. Таким чином, 99 жінок у групі міо-інозитолу та 98 у групі плацебо завершили дослідження. Обидві групи були порівнянними за віком матерів, ІМТ, відсотком жінок, які не ще народжували, та інсулінорезистентністю, розрахованою за допомогою НОМА-IR у першому триместрі (Табл. 1). Рівень глюкози плазми крові натще в першому триместрі був <100 мг/дл у всіх учасниць дослідження. Крім того, обидві групи були також порівнянними за збільшенням маси тіла та гестаційним віком при проведенні ПТТГ (Табл. 2). Поширеність ГЦД, основний показник результату, була значно знижена в групі міо-інозитолу (6 пацієнок) порівняно з групою плацебо (15 пацієнок). Ця різниця

була достовірною ($P = 0,04$) навіть після поправки на раніше повідомлені ускладнюючі фактори: вік матері, ІМТ до вагітності та паритет [$3 = 0,37$ (95% ДІ 0,32-0,93), $P = 0,03$]. Оцінюючи ВШ у групі міо-інозитулу, ми зареєстрували зниження ризику розвитку ГЦД на ~65% [ВШ 0,35 (0,13-0,96)]. У групі міо-інозитулу всі пацієнти з ГЦД лікувалися тільки дієтою; у групі плацебо всі лікувалися дієтою, але була одна пацієнтка, яка потребувала інсуліну. Також було виявлено достовірну різницю в показниках глікемії на ПТТГ або на вихідному рівні ($P = 0,001$), або в першу годину ($P = 0,02$); натомість не було виявлено жодної різниці після 2-годинного глікемічного ПТТГ (Табл. 2). Щодо інших кінцевих показників, то спостерігалася достовірна різниця в середній масі тіла при народженні між групами порівняно з гестаційним віком на момент пологів (Табл. 3). Сім новонароджених важили >4000 г, і всі вони були в групі плацебо, тоді як у групі міо-інозитулу не було жодного такого новонародженого (Табл. 3). Не було різниці між групами у випадках гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, кесаревого розтину, неонатальної гіпоглікемії та відсотку неонатального респіраторного дистрес-синдрому (Табл. 3). З двох випадків дистозії плечових суглобів у групі плацебо один стався з макросомією, проте всі випадки були без наслідків для новонароджених. Було проведено логістичний регресійний аналіз, в якому діагноз ГЦД був залежною змінною, прийом міо-інозитулу – незалежною змінною, а вік матері, ІМТ перед вагітністю та паритет – коваріаційними. Ця модель показала, що як прийом міо-інозитулу, так і ІМТ під час вагітності незалежно впливають на виникнення ГЦД [$3 = 0,37$ (0,116-0,935) та 0,289 (0,11-0,758) відповідно].

Таблиця 1 – Характеристика обох груп на початку дослідження

Характеристика	міо-Інозитол	Плацебо	<i>P</i>
N	99	98	
Вік матері	31,0 ± 5,3	31,6 ± 5,6	0,47
ІМТ під час вагітності	22,8 ± 3,1	23,6 ± 3,1	0,06
Жінки, що ще не народжували, %	54,5	50	0,5
НОМА-IR у першому триместрі	1,36 ± 0,7	1,38 ± 0,8	0,6

Дані означають ± СВ або відсотки (%), якщо не вказано інше.

Таблиця 2 – Оцінка ПТТГ в обох групах

	міо-Інозитол	Плацебо	<i>P</i>
N	99	98	
Приріст ваги при ПТТГ (кг)	7,2 ± 2,6	7,0 ± 3,0	0,29
Гестаційний вік при ПТТГ (днів)	182 ± 9,8	184 ± 10	0,27
Глюкоза натще ПТТГ (мг/дл)	77,0 ± 6,7	80,5 ± 8,1	0,001
Глюкоза через 1 год ПТТГ (мг/дл)	123,0 ± 30,6	133,0 ± 30,5	0,02
Глюкоза через 2 год ПТТГ (мг/дл)	105,6 ± 22,0	110,1 ± 26,5	0,2

Дані означають ± СВ

ВИСНОВКИ – Останні повідомлення підтверджують участь інозитулу в механізмах глікемічного контролю, зокрема, Scioscia et al. (11) показали підвищену екскрецію інозитолфосфоглікану з сечею у жінок, які страждають на ГЦД, що позитивно корелювало з рівнем глюкози в крові. Автори дійшли висновку, що інозитолфосфоглікан може відігравати роль не тільки в контролі глікемії, але й у внутрішньоутробному розвитку плода у жінок з ГЦД. Крім того, наш попередній досвід застосування міо-інозитулу обґрунтував доцільність цього дослідження. Фактично, ми продемонстрували, що міо-інозитол може знижувати інсулінорезистентність на ~70% у жінок в постменопаузі з метаболічним синдромом (12,13), а у вагітних жінок ми показали, як інсулінорезистентність може бути значно знижена у жінок з ГЦД (9). Нещодавно в ретроспективному невеликому дослідженні, проведеному у вагітних жінок із СПКЯ, було показано, що прийом міо-інозитулу впродовж усієї вагітності може зменшити поширеність ГЦД (14). Аналогічні дослідження були проведені з метформіном у вагітних із СПКЯ в анамнезі, але результати були суперечливими між тими, хто повідомив про значне зниження частоти ГЦД (5,15), і тими, хто не досяг успіху (6). Однак варто зазначити, що лише багатоцентрове дослідження Vanky et al. (6) було проспективним, рандомізованим, контрольованим дослідженням, в якому не було виявлено ефекту метформіну в запобіганні ГЦД.

Таблиця 3 – Вторинні результати в обох групах

Результати	міо-Інозитол	Плацебо	<i>P</i>
N	99	98	
Гестаційний вік при розродженні (днів)	274 ± 11,5	275 ± 12,3	нз

Вага при народженні (г)	3,111 ± 447	3,273 ± 504	0,018
Макросомія (≥4000 г)	0	7	0,007
Кесарів розтин (%)	42,4	43,8	нз
Гестаційна гіпертензія	3	2	из
Передчасні пологи	3	4	нз
Дистоція плечового суглоба	1	2	нз
Неонатальна гіпоглікемія	0	0	нз
Респіраторний дистрес-синдром	1	1	нз

Дані означають ± СВ, відсоток (%), або *n*, якщо не вказано інше. нз - не значимо.

Таким чином, ми розробили це пілотне дослідження, в якому міо-інозитол застосовувався з кінця першого триместру впродовж всієї вагітності у жінок, які мають ризик розвитку ГЦД через ЦД 2 типу в сімейному анамнезі, з метою зниження його частоти. Сімейний анамнез був визнаний значущим фактором ризику з ВШ = 7 в австралійському дослідженні (16), навіть якщо в недавньому дослідженні його важливість вважалася сумнівною (4). Ми вирішили не включати інші важливі фактори ризику, такі як ожиріння і ГЦД в анамнезі, оскільки вони можуть сильно вплинути на результати, вносячи інші змінні, які не дозволили б нам чітко інтерпретувати отримані дані. Фактично, в нашому дослідженні ІМТ до вагітності був єдиною материнською змінною, яка незалежно впливала на виникнення ГЦД.

Як повідомлялося раніше, в нашому центрі діагностики ГЦД за останні 2 роки поширеність діагнозу ГЦД за рекомендаціями IADPSG (3) становила 10,9%. Таким чином, не дивно, що в групі жінок з групи ризику, як у тих, що мають батьків, хворих на ЦД 2 типу, поширеність ГЦД склала ~15,3%, що було значенням, зареєстрованим в групі плацебо; це значення майже на 30% більше, ніж у невідбірковій популяції. З іншого боку, міо-інозитол, як видається, знижує на 40% частоту виникнення ГЦД у цій групі ризику, до рівня, також нижчого за середній рівень у невідбірковій популяції, і заслуговує на увагу ризик виникнення ГЦД, який знизився на 65% у групі міо-інозитулу. За даними багатофакторного аналізу, цей результат не є випадковим; було показано, що прийом міо-інозитулу незалежно і достовірно впливав на частоту виникнення ГЦД. Крім того, міо-інозитол частково досягав і вторинних результатів. Найбільш важливими результатами були достовірне зниження середньої маси тіла при народженні та частоти макросомії, яка була відсутня в групі міо-інозитулу. Достовірні відмінності в середніх значеннях глікемії при ПТТГ були зареєстровані лише для глікемії натще та глікемії через 1 год, які для діагностики ГЦД є найбільш значущими. Фактично, згідно з критеріями групи IADPSG (3), у дослідженні HAPO у більшості жінок діагноз був встановлений на підставі показників глікемії натще та через 1 годину. Це найважливіший доказ щодо інсуліноподібної дії речовини, яка вважається харчовою добавкою; зниження маси тіла при народженні в групі міо-інозитулу порівняно з групою плацебо є лише наслідком зниження глікемії міо-інозитолом. Інсулінорезистентність при вагітності є тим засобом, за допомогою якого плацента захищає зростання і розвиток плоду на випадок голоду, як часто траплялися в історії людства. Але в наших західних країнах проблемою зараз є надлишок їжі, тому те, що мало б захищати плід, зараз стає підступним бумерангом для матері, наслідком чого є зростання кількості діагнозів ГЦД та надмірної ваги плодів. Що стосується інших вторинних результатів, то нам не вдалося продемонструвати позитивний вплив міо-інозитулу на частоту розвитку гестаційної гіпертензії, передчасних пологів, кесаревого розтину та респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, але, ймовірно, кількість включених осіб була занадто малою, щоб досягти значущих відмінностей. Крім того, варто відзначити, що жодного випадку гіпоглікемії не було зафіксовано у жодної з учасниць дослідження.

На закінчення, це перше повідомлення про те, що добавки міо-інозитулу запобігають виникненню ГЦД у жінок, які мають лише цукровий діабет 2 типу в сімейному анамнезі; зниження частоти ГЦД і макросомії плода в цій обраній групі жінок з групи ризику є гарною новиною, навіть якщо для підтвердження цього попереднього повідомлення необхідні більш масштабні дослідження.

Висловлення подяки – Про потенційні конфлікти інтересів, що мають відношення до цієї статті, не повідомлялося.

Р.Д. розробив дизайн дослідження та написав рукопис. А.С. і Д.Г. брали участь в обговоренні. К.К., М.Л.К. і М.Л.І. досліджували дані. Ф.К. відредагував рукопис. А.Д.Б. провів статистичний аналіз і відредагував рукопис. Р.Д. є гарантом цієї роботи і, як такий, мав повний доступ до всіх даних в дослідженні і бере на себе відповідальність за цілісність даних і точність аналізу даних.

Автори висловлюють подяку Базіліо Пінтауді (Кафедра клінічної фармакології та епідеміології, Consorzio Mario Negri Sud, С. Марія Імбаро, К'єті, Італія) за критичний перегляд статистичних даних.