

Uso de mio-inositol y otros suplementos nutricionales para prevención primaria de la diabetes *mellitus* gestacional

DOI: 10.5377/alerta.v7i2.16527

Lorena Guadalupe Menjivar Ponce^{1*}, Andrea Sofia Herrera Orantes², César Gerardo Tario Amaya³, Kenny Lissette Abrego de Rodríguez⁴

1-3. Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, La Libertad, El Salvador.

4. Hospital Nacional San Rafael, Santa Tecla, La Libertad, El Salvador.

*Correspondencia

✉ lorena.menjivar15@gmail.com

1. 0000-0003-3031-2585

2. 0000-0002-6829-7731

3. 0000-0002-4156-9565

4. 0000-0003-1453-1227

Resumen

La diabetes *mellitus* gestacional es la tolerancia anormal a los carbohidratos que inicia durante el embarazo y a su vez se considera un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la madre y el feto durante el embarazo. Su prevención se basa en intervenciones en el estilo de vida, monitoreo de la glicemia, terapia farmacológica y nutricional. Los suplementos nutricionales se presentan como una alternativa prometedora para tratar y/o prevenir dicho fenómeno. Esta revisión bibliográfica tiene por objetivo determinar la eficacia del mio-inositol como suplemento profiláctico para prevenir el desarrollo de diabetes *mellitus* gestacional y sus complicaciones, así como mencionar otros suplementos alternativos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, SciELO, Elsevier e Hinari, incluyendo artículos originales publicados entre el año 2019 hasta 2023. La evidencia encontrada demostró que la suplementación con mio-inositol en el embarazo, aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce los niveles de lipoproteínas de baja densidad, disminuye la hipertensión inducida por el embarazo, reduce la incidencia de parto pretérmino, macrosomía fetal, episodios de hipoglicemia fetal y defectos del tubo neural, siendo su implementación segura en el embarazo. Sin embargo, es necesario realizar investigaciones con un mayor número de participantes, con dosis estandarizadas que permitan establecer la eficacia de este suplemento para su uso como alternativa en la prevención de la diabetes gestacional.

Palabras clave

Prevención primaria, Diabetes gestacional, Mio-inositol.

Abstract

Gestational diabetes *mellitus* is the abnormal carbohydrate tolerance that begins during pregnancy and is considered a risk factor for the development of complications in the mother and fetus during pregnancy. Its prevention is based on lifestyle interventions, glycemia monitoring, and pharmacological and nutritional therapy. Nutritional supplements are presented as a promising alternative to treat and prevent this phenomenon. This literature review aims to determine the efficacy of myo-inositol as a prophylactic supplement to prevent the development of gestational diabetes *mellitus* and its complications, as well as to mention other alternative supplements. A search was conducted in Pubmed, SciELO, Elsevier, and Hinari databases, including original articles published between 2019 and 2023. The evidence found showed that myo-inositol supplementation in pregnancy increases insulin sensitivity, reduces low-density lipoprotein levels, reduces pregnancy-induced hypertension, and reduces the incidence of preterm delivery, fetal macrosomia, episodes of fetal hypoglycemia and neural tube defects, being its implementation safe in pregnancy. However, it is necessary to conduct research with a larger number of participants, with standardized doses that allow for establishing the efficacy of this supplement for its use as an alternative in the prevention of gestational diabetes.

Keywords

Primary Prevention, Gestational Diabetes, Myo-inositol.

Introducción

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) se define como la tolerancia anormal a la glucosa que inicia durante el embarazoⁱ, esta aumenta el riesgo del desarrollo de preeclampsia, diabetes *mellitus* tipo 2ⁱⁱ, macrosomía fetal, distocia de hombros, amenaza de parto prematuro; se estima que aproximadamente 10 % de

las mujeres con DMG necesitará atención de cuidados intensivosⁱⁱⁱ.

La DMG tiene una prevalencia del 6 al 13 % a nivel mundial y en Centroamérica y Suramérica, de aproximadamente el 11 %. Debido a esto, se considera un problema creciente de salud pública^{iv}. Así mismo, la DMG es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad tanto en la madre como en el feto^v.

 ACCESO ABIERTO

Use of myo-inositol and other nutritional supplements for the primary prevention of gestational diabetes *mellitus*

Citación recomendada:

Menjivar Ponce LG, Herrera Orantes AS, Tario Amaya CG, Abrego de Rodríguez KL. Uso de mio-inositol y otros suplementos nutricionales para prevención primaria de la diabetes *mellitus* gestacional. *Alerta*. 2024;7(2):169-176. DOI: 10.5377/alerta.v7i2.16527

Editor:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

10 de agosto de 2023.

Aceptado:

27 de junio de 2024.

Publicado:

24 de julio de 2024.

Contribución de autoría:

KLAR¹: concepción del estudio. LGMP¹, ASHO², CGTA³: diseño del manuscrito. LGMP¹, ASHO², CGTA³: búsqueda bibliográfica. KLAR¹: recolección de datos. CGTA³: análisis de los datos. LGMP¹, ASHO², CGTA³, KLAR⁴: redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



© 2024 por los autores. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

En El Salvador, según los datos registrados en el Sistema de Morbimortalidad y Estadísticas Vitales, en el período de enero a diciembre de 2022, se reportaron 529 casos de DMG^{vi}.

La prevención de DMG se basa principalmente en intervenciones en el estilo de vida, monitoreo de la glicemia, terapia farmacológica y nutricional^{vii}. Sin embargo, en los últimos años, el uso de suplementos nutricionales para la prevención de complicaciones derivadas de la DMG se ha convertido en objeto de estudio de creciente interés, ya que podría ser una estrategia segura, asequible y efectiva^{viii}; además, evitar ciertas complicaciones como la reducción en la incidencia de parto pretérmino y la macrosomía fetal^{ix}.

Por consiguiente, se han implementado estrategias preventivas para la DMG, que ofrecen beneficios intergeneracionales, a través de la reducción de futuras enfermedades crónicas en la madre y su hijo. Algunos suplementos nutricionales representan opciones con un enfoque práctico y seguro para la prevención de la DMG. Entre estos se encuentran el mio-inositol, la vitamina D y los ácidos grasos^x.

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa en la que se incluyeron artículos originales, de revisión narrativa, sistemática y metaanálisis en inglés y español, con menos de cinco años de publicación. La búsqueda se realizó en bases de datos como PubMed, Elsevier, SciELO e Hinari. Se utilizaron los operadores booleanos y términos de búsqueda: «Prevention» AND «Gestational diabetes» AND «Myo-inositol supplementation». Esta revisión tiene por objetivo describir la eficacia del mio-inositol como suplemento profiláctico para la prevención de la diabetes *mellitus* gestacional y sus complicaciones, así como mencionar suplementos alternativos para la prevención y tratamiento de dicho fenómeno.

Discusión

El inositol es un carbohidrato cíclico aislado de extractos musculares en 1850 por Johan Joseph Scherer, inicialmente considerado un nutriente esencial, perteneciente a la familia de la vitamina B^{xi}. Presenta nueve isómeros estructurales, entre los más estudiados se encuentran el mio-inositol y el D-chiro-inositol; el mio-inositol está incorporado dentro de la membrana celular y actúa como mensajero secundario en la transducción de señales endocrinas, entre ellas, la hormona foliculoestimulante, la hormona estimulante de la tiroides y la insulina^{xii}.

En los últimos años el inositol ha tenido un rol importante en la modulación de la patogénesis de la inflamación, el estrés oxi-

dativo y la resistencia a la insulina, actuando como mediador en la acción de la insulina y es necesario para activar enzimas claves en el metabolismo de la glucosa^{xiii}. Por lo tanto, las anormalidades en su metabolismo se han asociado con la resistencia a la insulina^{xiv}.

El mio-inositol es sintetizado endógenamente a partir de glucosa-6-fosfato, el cuerpo es capaz de producir hasta 4 g por día de inositol, con los riñones y el hígado como los principales productores. De manera exógena se obtiene a partir de cereales, legumbres y semillas de los que se obtiene hasta 1 g por día a partir de estas fuentes^{xv}.

Recientes investigaciones han demostrado que la suplementación con inositoles se correlaciona a un embarazo saludable, alcanzando niveles adecuados de glucosa y previniendo posibles alteraciones y complicaciones materno/fetales^{xvi}. Estudios comparativos han evaluado la eficacia de diferentes estereoisómeros del inositol para la prevención de DMG, demostrando que el mayor beneficio se encuentra en el grupo de mio-inositol^{xvii}.

Control glicémico

Guarnotta *et al.*, en su estudio realizado en Italia incluyeron 330 mujeres con DMG, 150 suplementadas con mio-inositol a dosis de 4 g por día y 180 restantes suplementadas con placebo demostró que las mujeres con DMG suplementadas con mio-inositol presentaron mejor control glicémico y menor requerimiento de insulina, además, tuvieron menor incidencia de bajo peso al nacer y eventos hipoglucémicos en el recién nacido, en comparación con mujeres que no recibieron suplemento de mio-inositol (Tabla 1)^{xviii}.

Así mismo, Gambioli *et al.*, compararon la efectividad entre el mio-inositol y la metformina, en el control glicémico y el perfil lipídico. En este estudio demostraron que el mio-inositol tuvo mayor efectividad en el aumento de la sensibilidad a la insulina, por consiguiente, reduce los niveles de insulina sérica, y los niveles de lipoproteínas de baja densidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico^{xix}. En numerosos estudios se estableció la dosis de 2 g de mio-inositol, dos veces al día, que produjo la disminución del riesgo de desarrollo de DMG, como el estudio de McVay *et al.*, donde este esquema de administración se asoció a la disminución del 66 % de la incidencia de DMG^{xx}.

Sobrepeso y obesidad

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un problema creciente de salud

pública ya que al estar presentes antes del embarazo aumentan el riesgo de complicaciones durante este periodo^{xxi}. Entre estas complicaciones se encuentran: parto pretérmino, macrosomía fetal, distocia de hombros, entre otras^{xxi}.

Por otra parte, el metaanálisis realizado por Sepideh *et al.*, que incluyó embarazadas con sobrepeso y obesidad, señaló que la suplementación con mio-inositol demostró que era una estrategia preventiva, nueva y segura para reducir la incidencia de DMG, a través de la regulación de los niveles de glucosa en ayunas y en la prueba de tolerancia oral de glucosa una y dos horas posprandiales. Además, se evidenció una disminución en el desarrollo de hipertensión durante el embarazo^{xxiii}, así como lo afirma Salvatore G, en su estudio de 223 mujeres, de las cuales, 110 fueron suplementadas con mio-inositol y 113, con placebo; las primeras presentaron una reducción significativa en la incidencia global de hipertensión inducida por el embarazo (7,3 %), mientras que en el segundo grupo fue mayor (21,2 %)^{xxiv}.

Desenlaces materno-fetales

Un estudio realizado en la Universidad d'Annunzio en Italia con pacientes no obesas, pero con glucosa en ayunas elevada en el primer y segundo trimestre de embarazo incluyó un total de 73 mujeres, 35 de ellas fueron suplementadas con mio-inositol y 38, con placebo; como resultado, se evidenció una disminución en la incidencia de DMG en mujeres que recibieron mio-inositol como suplemento, con una reducción del riesgo absoluto de 66,3 %. Además, se demostró que este grupo requirió una dosis menor de insulina en comparación con el grupo placebo (grupo placebo 21 % versus grupo mio-inositol 3 %), de igual forma, la incidencia de parto pretérmino, macrosomía

fetal y episodios de hipoglicemia neonatal fue significativamente menor en el grupo suplementado con mio-inositol (Tabla 1). Debido a esto, los autores concluyeron que la suplementación con mio-inositol durante el embarazo reduce la incidencia de DMG en mujeres con alto riesgo de este trastorno^{xxv}.

Desde otra perspectiva, se han considerado la obesidad materna y la DMG como factores de riesgo para el desarrollo de defectos del tubo neural^{xxvi}. Facchhinetti *et al.*, concluyeron que la suplementación de mio-inositol, iniciada en el primer trimestre, en mujeres embarazadas obesas parece reducir la incidencia de DMG a través de una reducción de la resistencia a la insulina, así como parece reducir el riesgo de recurrencia de defectos del tubo neural^{xxvii}.

Además, un metaanálisis realizado en febrero de 2023, donde se incluyeron siete estudios con 1319 embarazadas, afirma que el uso del mio-inositol puede reducir la DMG, trastornos hipertensivos en el embarazo y el parto prematuro. Sin embargo, su uso no genera una reducción del riesgo de un recién nacido grande para su edad gestacional. Estos estudios revisados se realizaron con muestras pequeñas, que no permiten una fuerza estadística necesaria para evaluar mortalidad perinatal y la morbilidad infantil grave^{xxviii}.

Seguridad del mio-inositol

El mio-inositol ha sido utilizado por décadas en muchos estudios relacionados tanto a síndrome de ovarios poliquísticos como en la resistencia a la insulina^{xxix}. Se han llevado a cabo estudios en modelos animales y múltiples ensayos clínicos para evaluar la seguridad del suplemento^{xxx}. Los datos preclínicos indican que no existen efectos tóxicos en cuanto a la función renal, las funciones cognitivas o la carcinogénesis^{xxxi}.

Tabla 1. Efectos en el control glicémico y resultados neonatales y perinatales en mujeres suplementadas con mio-inositol en comparación con mujeres suplementadas con placebo

	Grupo suplementado con mio-inositol (N=150)	Grupo suplementado con placebo (N= 180)
Efectos en el control glicémico		
Glucosa en ayunas (mg/dL)	95,7 ± 9,81	95,1 ± 10,9
Glicemia 1 hora posprandial (mg/dL)	150,7 ± 36,5	163,5 ± 52,1
Glicemia 2 horas posprandial (mg/dL)	115,8 ± 30,8	122,4 ± 37,6
Resultados neonatales y perinatales (en años)		
Peso al nacer (gramos)	3,241 ± 443	3,361 ± 406
Hipoglicemia (%)	11 (7,3 %)	36 (20 %)

Fuente: Adaptada de Guarnotta V, Cuva G, Imbergamo MP, Giordano C. Myo-inositol supplementation in the treatment of gestational diabetes mellitus: effects on glycaemic control and maternal-fetal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Jun 26; 22 (1): 516. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Reyes *et al.* analizaron cinco estudios clínicos aleatorizados, en ellos no encontraron efectos adversos en las pacientes embarazadas que consumieron mio-inositol a dosis de 2 g dos veces al día^{xxxii}. Por otra parte, en el metaanálisis desarrollado por Vitagliano A y Saccone G, se concluye que no hubo diferencias en los desenlaces secundarios como incidencia de cesárea, distocia de hombros, desgarros perineales, peso del recién nacido al nacimiento, hipoglucemia neonatal e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales con el uso de este suplemento^{xxxiii}. En contraste, Formoso *et al.* observaron efectos adversos gastrointestinales como náuseas, flatulencia y diarrea luego de la administración de mio-inositol a dosis mayores de 12 gramos por día desde el primer trimestre de gestación^{xxxiv}.

Además, el mio-inositol forma parte de la lista de compuestos generalmente reconocidos como seguros para la población general por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos por sus siglas en inglés); sin embargo, aún se requieren más estudios para confirmar su eficacia y seguridad en el embarazo^{xxxv}. Por otro lado, la terapia farmacológica habitual para la reducción del riesgo de DMG es la metformina^{xxxvi}, un fármaco que puede influir positivamente en trastornos metabólicos^{xxxvii}. A pesar de que ha sido ampliamente estudiado, aún se requiere de más datos con respecto a su seguridad a largo plazo^{xxxviii}. Como lo demuestran Shokrpour M *et al.*, quienes concluyen que al comparar la relación riesgo-beneficio de mio-inositol y metformina, el mio-inositol representa una alternativa válida dada su mayor seguridad y tolerabilidad^{xxxix}, a diferencia de la metformina que se ha asociado a múltiples efectos adversos en comparación con placebo^{xl}.

Sin embargo, los estudios no informan sobre otros desenlaces relevantes para la madre y el recién nacido, ni proporcionan datos sobre los desenlaces a largo plazo^{xli}.

Otros suplementos nutricionales para la prevención de DMG

Los suplementos nutricionales se presentan como una alternativa segura y generalmente bien tolerada para el tratamiento y prevención de la DMG^{xlii}. Entre estos suplementos se encuentran los probióticos, la vitamina D y los ácidos grasos poliinsaturados, entre otros. Algunos de sus efectos se detallan en la Tabla 2.

Vitamina D

La deficiencia de vitamina D es frecuente durante el embarazo debido a los requerimientos fetales, la ingesta inadecuada y la exposición solar limitada^{xliii} y se ha evidenciado que se asocia con un incremento en la aparición de DMG^{xliiv}.

Probióticos

La suplementación con probióticos durante el embarazo se ha asociado con la mejora del metabolismo de la glucosa y los lípidos, siendo beneficiosa en la prevención o control de la DMG^{xlv}.

Ácidos grasos poliinsaturados

Los efectos antilipídicos de estos ácidos grasos tienen un interés particular durante el embarazo, debido a la existencia de un aumento en el colesterol total, triglicéridos y las lipoproteínas desde la semana ocho de ges-

Tabla 2. Comparación de la efectividad de los suplementos nutricionales para la prevención de DMG

Suplemento nutricional	Efecto en el embarazo
Vitamina D	La suplementación a dosis altas de vitamina D disminuye la resistencia a la insulina y los niveles de colesterol en pacientes con DMG ^{xlvii} . Disminuye el riesgo de presentar DMG, preeclampsia y complicaciones en el recién nacido como bajo peso al nacer y parto pretérmino ^{xlviii} .
Probióticos	Su consumo modula la composición de la flora intestinal, beneficia el sistema inmune y mejora los niveles de glucosa y lípidos, así como los marcadores de inflamación y estrés oxidativo, subsecuentemente reduce el riesgo de presentar diabetes gestacional ^{xlix} . La suplementación durante cuatro a ocho semanas en mujeres con DMG, redujo la resistencia a la insulina, mejoró los niveles de colesterol HDL, marcadores de inflamación y estrés oxidativo, además disminuyó la incidencia de hiperbilirrubinemia en el neonato ^l .
Aceite de pescado y ácidos grasos	La suplementación con omega-3 durante seis semanas en mujeres con DMG demostró beneficios en la expresión de genes que regulan la función de la insulina, disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta los niveles de colesterol de LDL y HDL ^{li} . Se han visto beneficios potenciales en el feto, reduciendo el parto pretérmino y el riesgo de bajo peso al nacer ^{lii} .

tación; además, se ha visto que en mujeres con DMG presentan niveles aún más altos en estos lípidos comparado con mujeres con tolerancia normal a la glucosa^{xlvii}.

Conclusión

La mayoría de estudios encontrados sugieren que el uso del mio-inositol podría ser útil para prevenir la DMG y sus complicaciones tanto en la madre como en el feto, debido a la reducción de los niveles de glucosa en ayunas y en la prueba de tolerancia oral de glucosa una y dos horas posprandial. Sin embargo, no está claro si la administración del suplemento se asocia con una reducción de la incidencia de DMG debido a que los estudios existentes son pequeños para detectar diferencias en los desenlaces materno-fetales. El mio-inositol se ha asociado con una disminución de los trastornos hipertensivos durante el embarazo. Existen variaciones en la dosificación del suplemento entre las investigaciones, así como las características de las pacientes embarazadas, por ejemplo, la etnia; gran parte de estas investigaciones fueron realizadas en el continente europeo. Al ser un componente natural, sintetizado en el cuerpo y que está presente en muchos alimentos de la dieta habitual, los estudios sugieren que el componente no supone un riesgo para la madre o el feto, por lo que su uso es considerado como seguro durante el embarazo.

Los estudios revisados sugieren que la suplementación con vitamina D, probióticos, aceite de pescado y ácidos grasos disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran los niveles de colesterol en la paciente con DMG, sin embargo, no existen estudios significativos que comparen el efecto de mio-inositol con estos suplementos. Se requiere realizar investigaciones bien diseñadas, con un mayor número de participantes, a dosis estandarizadas que permitan establecer la eficacia del mio-inositol en la prevención de la DMG y posteriormente realizar investigaciones que comparen su efectividad con otros suplementos nutricionales.

Agradecimientos

A Karla Margarita Navarrete Gálvez por su apoyo a la investigación y a la Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez de la Universidad Dr. José Matías Delgado por fomentar la investigación.

Financiamiento

Los autores declaran que no existieron fuentes de financiamiento externas, ni convenios.

Referencias bibliográficas

- i. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022;43(5):763-793. DOI: [10.1210/edrv/bnac003](https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003)
- ii. Poblete JA, Olmos P. Obesity and Gestational Diabetes in Pregnant Care and Clinical Practice. *Current Vascular Pharmacology*. 2021;19(2):154-164. DOI: [10.2174/1570161118666200628142353](https://doi.org/10.2174/1570161118666200628142353)
- iii. Aburezq M, AlAlban F, Alabdulrazzaq M, Badr H. Risk factors associated with gestational diabetes *mellitus*: The role of pregnancy-induced hypertension and physical inactivity. *Pregnancy Hipertension*. 2020;22:64-70. DOI: [10.1016/j.preghy.2020.07.010](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.07.010)
- iv. Laburre-Torrealva GT, Martinez S, Luque-Fernandez MA, Sanchez SE, Mascaro PA, Ingar H, *et al*. Prevalence and risk factors of gestational diabetes *mellitus*: findings from a universal screening feasibility program in Lima, Peru. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 303. DOI: [10.1186/s12884-018-1904-0](https://doi.org/10.1186/s12884-018-1904-0)
- v. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, Yee A, Hoo FK, Chia YC, *et al*. Prevalence and risk factors of gestational diabetes *mellitus* in Asia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):494. DOI: [10.1186/s12884-018-2131-4](https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4)
- vi. Sistema de Morbi Mortalidad en la Web. Ministerio de Salud. El Salvador. 2020. Consulted date: March 27, 2023. Disponible en: <https://simmow.salud.gob.sv/>.
- vii. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(1):232-243. DOI: [10.2337/dc22-S015](https://doi.org/10.2337/dc22-S015)
- viii. Plows JF, Reynolds CM, Vickers MH, Baker PN, Stanley JL. Nutritional Supplementation for the Prevention and/or Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(9):73. DOI: [10.1007/s11892-019-1199-1](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1199-1)
- ix. D'Anna R, Santamaria A, Alibrandi A, Corrado F, DI Benedetto, Facchinetti F. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2019;65: 59-61. DOI: [10.3177/jnsv.65.S59](https://doi.org/10.3177/jnsv.65.S59)
- x. Wei J, Yan J, Yang H. Inositol Nutritional Supplementation for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(4):2831. DOI: [10.3390/nu14142831](https://doi.org/10.3390/nu14142831)

- xi. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12(10):1181-1196. DOI: [10.1080/17425255.2016.1206887](https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887)
- xii. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzarri M, *et al.* Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10575. DOI: [10.3390/ijms221910575](https://doi.org/10.3390/ijms221910575)
- xiii. Abdali D, Samson SE, Grover AK. How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes? Medical principles and practice: *International Journal of the Kuwait University*. 2015;24(3):201-215. DOI: [10.1159/000375305](https://doi.org/10.1159/000375305)
- xiv. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Molecular Medicine*. 2010;16(11-12):542-552. DOI: [10.2119/molmed.2010.00107](https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00107)
- xv. Dinicola S, Minini M, Unfer V, Verna R, Cucina A, Bizzarri M. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2187. DOI: [10.3390/ijms18102187](https://doi.org/10.3390/ijms18102187)
- xvi. Reyes-Muñoz E, Guardo FD, Ciebiera M, Kahramanoglu I, Sathyapalan T, Lin LT, *et al.* Diet and Nutritional Interventions with the Special Role of Myo-Inositol in Gestational Diabetes Mellitus Management. An Evidence-Based Critical Appraisal. *Current Pharmaceutical Desing*. 2019;25(22):2467-2473. DOI: [10.2174/1381612825666190722155512](https://doi.org/10.2174/1381612825666190722155512)
- xvii. Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, Vitacolonna E, Mattei PA, Berghella V, *et al.* The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes *mellitus* and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;33(5):743-751. DOI: [10.1080/14767058.2018.1500545](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1500545)
- xviii. Guarnotta V, Cuva G, Imbergamo MP, Giordano C. . Myo-inositol supplementation in the treatment of gestational diabetes *mellitus*: effects on glycaemic control and maternal-foetal outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022;22(1). DOI: [10.1186/s12884-022-04852-3](https://doi.org/10.1186/s12884-022-04852-3)
- xix. Gambioli R, Forte G, Buzzaccarini G, Unfer V, Laganà AS. Myo-Inositol as a Key Supporter of Fertility and Physiological Gestation. *Pharmaceuticals*. 2021;14(6):504. DOI: [10.3390/ph14060504](https://doi.org/10.3390/ph14060504)
- xx. McVay R, Greuel J. Does supplementation with myo-inositol reduce the risk of developing GDM? Evidence-Based Practice. 2021;24(10):20-21. DOI: [10.1097/EBP.0000000000001236](https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000001236)
- xxi. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, *et al.* Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020;20(1). DOI: [10.1186/s12884-020-03071-y](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03071-y)
- xxii. Esmailzadeh S, Ghadimi R, Mashayekhamiri S, Delavar MA, Basirat Z. The effect of myo-inositol supplementation on the prevention of gestational diabetes in overweight pregnant women: a randomized double-blind controlled trial. *Minerva Obstetrics and Gynecology*. 2023;75(4):357-364. DOI: [10.23736/S2724-606X.22.05036-9](https://doi.org/10.23736/S2724-606X.22.05036-9)
- xxiii. Mashayekh-Amiri S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Abdolalipour S, Mirghafourvand M. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes *mellitus* in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta- analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(1):93. DOI: [10.1186/s13098-022-00862-5](https://doi.org/10.1186/s13098-022-00862-5)
- xxiv. Vitale SG, Corrado F, Caruso S, Di Benedetto A, Giunta L, Ciancia A, D'Anna R. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes - a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2021;72(5):670-679. DOI: [10.1080/09637486.2020.1852191](https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1852191)
- xxv. Matarrelli B, Vitacolonna E, D'Angelo M, Pavone G, Mattei P, 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(10):967-972. DOI: [10.3109/14767058.2013.766691](https://doi.org/10.3109/14767058.2013.766691)
- xxvi. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198(6):611-619. DOI: [10.1016/j.ajog.2008.04.021](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.021)
- xxvii. Facchinetti F, Cavalli P, Copp AJ, D'Anna R, Kandaraki E, Greene N, Unfer V; Experts Group on Inositol in Basic And Clinical Research. An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes *mellitus* (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opinion on Drug Metabolism*

- & Toxicology. 2020;16(12):1187-1198. DOI: [10.1080/17425255.2020.1828344](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1828344)
- xxviii. Motuhifonua SK, Lin L, Alswailer J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2(2). DOI: [10.1002/14651858.CD011507.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011507.pub3)
- xxix. DiNicolantonio J, O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022;9(1):e001989. DOI: [10.1136/openhrt-2022-001989](https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989)
- xxx. Greff D, Juhász A, Vancsa S, Váradi A, Sipos Z, *et al*. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10. DOI: [10.1186/s12958-023-01055-z](https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z)
- xxxi. Formoso G, Baldassarre M, Ginestra F, Carlucci M, Bucci I, Consoli A. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;35(5):e3154. DOI: [10.1002/dmrr.3154](https://doi.org/10.1002/dmrr.3154)
- xxxii. Reyes-Muñoz E, Sosa S, Flores-Robles CM, Arce-Sánchez L, Martínez-Cruz N, Gutiérrez-Castrellón P. Suplementos nutricionales para prevención de diabetes *mellitus* gestacional: lecciones aprendidas basadas en la evidencia. *Gaceta Médica de México*. 2020;156(3):543-550. DOI: [10.24875/GMM.M20000437](https://doi.org/10.24875/GMM.M20000437)
- xxxiii. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, *et al*. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;299(1):55-68. DOI: [10.1007/s00404-018-5005-0](https://doi.org/10.1007/s00404-018-5005-0)
- xxxiv. Formoso G, Baldassarre M, Ginestra F, Assunta M, Bucci I, Consoli A. Inositol and antioxidant supplementation: Safety and efficacy in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2019;35(5):e3154. DOI: [10.1002/dmrr.3154](https://doi.org/10.1002/dmrr.3154)
- xxxv. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, Bevilacqua A, Bezerra Espinola MS, Bizzarri M, *et al*. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes *mellitus*: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opinion Drug Metabolism Toxicology*. 2020;16(3):255-74. DOI: [10.1080/17425255.2020.1737675](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1737675)
- xxxvi. Griffith RJ, Alswailer J, Moore AE, Brown S, Middleton P, Shepherd E, *et al*. Interventions to prevent women from developing gestational diabetes *mellitus*: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 6 (9): CD012394. DOI: [10.1002/14651858.CD012394.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012394.pub3)
- xxxvii. Brand K, Saarelainen L, Sonajalg J, *et al*. Metformin in pregnancy and risk of adverse long- term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2022;10(1):e002363. DOI: [10.1136/bmjdr-2021-002363](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002363)
- xxxviii. Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, Sotomayor-Zárate R, Maliqueo M and Cruz G. Metformin during Pregnancy: Effects on Offspring Development and Metabolic Function. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:653. DOI: [10.3389/fphar.2020.00653](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00653)
- xxxix. Shokrpour M, Foroozandad F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, *et al*. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(5):406-11. DOI: [10.1080/09513590.2018.1540570](https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540570)
- xl. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar M, Kotecha R, *et al*. Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 2016;374(5):434-443. DOI: [10.1056/NEJMoa1509819](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509819)
- xli. Motuhifonua SK, Lin L, Alswailer J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2(2):CD011507. DOI: [10.1002/14651858.CD011507.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011507.pub3)
- xlii. Ibrahim I, Bashir M, Singh P, Al Khodor S, Abdullahi H. The Impact of Nutritional Supplementation During Pregnancy on the Incidency of Gestational Diabetes and Glycaemia Control. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:867099. DOI: [10.3389/fnut.2022.867099](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.867099)
- xliii. Hu L, Zhang Y, Wang X, You L, Xu P, Cui X, *et al*. Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;45(1):291-300. DOI: [10.1159/000486810](https://doi.org/10.1159/000486810)
- xliv. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, *et al*. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes *mellitus*: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(8):1895-1905. DOI: [10.1111/dom.13748](https://doi.org/10.1111/dom.13748)
- xliv. Amabebe E, Robert F, Agbalalah T, Orubu E. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*.

- 2020;123(10):1127-1137. DOI: [10.1017/S0007114520000380](https://doi.org/10.1017/S0007114520000380)
- xlvi. Cibickova L, Schovaneck J, Karasek D. Changes in serum lipid levels during pregnancy in women with gestational diabetes. A narrative review. *Biomedical Papers*. 2021;165(1):8-12. DOI: [10.5507/bp.2021.009](https://doi.org/10.5507/bp.2021.009)
- xlvii. Zhang Q, Cheng Y, He M, Li T, Ma Z, Cheng H. Effect of various doses of vitamin D supplementation on pregnant women with gestational diabetes *mellitus*: A randomized controlled trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(3):1889-1895. DOI: [10.3892/etm.2016.3515](https://doi.org/10.3892/etm.2016.3515)
- xlviii. Palacios C, Kostiuik, Peña-Rosas J and Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;7(7):CD008873. DOI: [10.1002/14651858.cd008873.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.cd008873.pub4)
- xlix. Mahdzade Ari M, Teymouri S, Fazlalian T, Asadollahi P, Affirad R, Sabaghan M, *et al*. The effect of probiotics on gestational diabetes and its complication in pregnant mother and newborn: A systematic review and meta-analysis during 2010-2020. *Journal of Clinical and Laboratory Analysis*. 2022;36(4):e24326. DOI: [10.1002/jcla.24326](https://doi.org/10.1002/jcla.24326)
- I. Zhang J, Ma S, Wu S, Guo C, Long S, Tan H. Effects of probiotic supplement in pregnant women with gestational diabetes *mellitus*: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019:5364730. DOI: [10.1155/2019/5364730](https://doi.org/10.1155/2019/5364730)
- li. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar-Ebrahumi F, Aghadavod E, Asemi Z. A randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Investigating the Effects of Fish Oil Supplementation on Gene Expression Related to Insulin Action, Blood Lipids, and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus-Fish Oil Supplementation and Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2018;10(2):163. DOI: [10.3390/nu10020163](https://doi.org/10.3390/nu10020163)
- lii. Middleton P, Gomersall J, Gould J, Shepherd E, Olsen S, Makrides M, Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;11(11):CD003402. DOI: [10.1002/14651858.CD003402.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3)