

# İnositolün Gebelik ve Doğum Sonuçlarına Etkisi

## *Effect of Inositol on Pregnancy and Birth Outcomes*

Aziz Kılınç<sup>1</sup>, Makbule Gezmen Karadağ<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 09.07.2024 • Kabul tarihi/Accepted: 12.11.2024

### ÖZET

İnositol bir karbosiklik şeker alkolü olup büyümenin düzenlenmesi, embriyonik gelişim, döllenme, lipid metabolizmasının düzenlenmesi, insülin duyarlılığının desteklenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde önemli rol oynar. Vücut bileşiminde önemli değişimlerin yaşandığı gebelik döneminde risk altındaki kadınlarda gestasyonel diyabet gelişebilmektedir. Gestasyonel diyabet kontrol altına alınmadığında artan maternal ve fetal morbidite riski ile ilişkilidir. Gestasyonel diyabette ilaç tedavileri beklendiği kadar etkili olmamaktadır. Miyoinositol insülinin ikincil habercisi olarak hareket eden fosfatidilinositolün kullanılabilirliğini destekleyerek insülin duyarlılığını artırabilir. İnositol ayrıca polikistik over sendromunda, infertilite tedavisinde ve preeklampsi gibi durumlarda olumlu etkilerle ilişkilendirilen bir bileşiktir. İnositol sadece anne-kadın sağlığı için değil yenidoğan sağlığı için de oldukça önemli bir vitamin benzeri maddedir. Folata dirençli nöral tüp defektinin önlenmesinde, bebeğin beyin gelişimi ve vücut adipozitesinin düzenlenmesinde inositolün faydalı etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur. Bu derlemede inositolün bahsedilen faydalı etkilerine aracılık eden olası mekanizmalar incelenecektir.

*Anahtar kelimeler: Miyoinositol, nöral tüp defektleri, doğum ağırlığı, gebelik*

### ABSTRACT

Inositol is a carbocyclic sugar alcohol and plays important role in various biological processes such as growth regulation, embryonic development, fertilization, regulation of lipid metabolism, and insulin sensitivity. Gestational diabetes may develop in women at risk during pregnancy when significant changes in body composition occur. Gestational diabetes is associated with an increased risk of maternal and fetal morbidity if it is not monitored regularly. Drug treatments for gestational diabetes are not as effective as expected. Myoinositol may increase insulin sensitivity by promoting the availability of phosphatidylinositol, which acts as a second messenger of insulin. Inositol is also a compound that has been associated with positive effects in polycystic ovary syndrome, infertility treatment, and conditions such as preeclampsia. Inositol is a very important vitamin like substance not only for maternal health but also for newborn health. There are data suggesting that inositol has beneficial effects on preventing folate-resistant neural tube defects and regulating infant brain development and body adiposity. In this review, possible mechanisms mediating the mentioned beneficial effects of inositol will be examined.

*Keywords: Myoinositol, neural tube defects, birth weight, pregnancy*

1. **İletişim/Correspondence:** Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, Ankara, Türkiye  
E-posta: aziz.kilinc@gazi.edu.tr • <https://orcid.org/0000-0002-6526-9102>

2. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-3202-3250>

## GİRİŞ

Gebelik, fetüsün büyüme ve gelişmesini desteklemek için anne vücudunun bileşiminde önemli değişikliklerin meydana geldiği özel bir dönemdir. Gebelikte aşırı vücut ağırlık kazanımı özellikle risk altındaki kadınlarda gestasyonel diyabet gelişimine yol açabilmektedir. Gestasyonel diyabet anne ve bebek sağlığını etkileyen önemli bir faktör olup aynı zamanda gebelik sırasında en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu nedenle gebelik süresince kan şekerinin kontrol altında tutulması son derece önemlidir (1).

Bir karbosiklik şeker alkolü olan inositolün fosfolipid üretimi, hücre ozmolaritesinin düzenlenmesi ve hücre sinyalasyonu gibi birçok biyolojik fonksiyonda rol oynadığı rapor edilmiştir. İnsanlarda doğal olarak glukozdan üretilir ve sakkarozun sadece yarısı kadar tatlıdır (2). İnositol aynı zamanda doğurganlığın desteklenmesi ve fizyolojik bir gebeliğin sürdürülmesi için de önemli bir moleküldür. İnositolün nöral tüp defekti (NTD) ve gestasyonel diyabet oluşumunu önleyebileceği, güvenlik ve etkinlik profili göz önüne alındığında gebelikte kontraendike olan bazı ilaçların yerini alabileceği bildirilmiştir (3).

Bu derlemede inositolün kadın üreme sağlığı, gebelik sonuçları ve doğum çıktıları üzerine etkileri güncel literatür ışığında incelenecektir.

## İNOSİTOLE GENEL BAKIŞ

Sikloheksanheksol olarak da adlandırılan inositol, insan ve hayvanların normal fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için gereklive vazgeçilmez bir vitamin benzeri maddedir (4). Büyümenin düzenlenmesi, membran oluşumu, dölleme, embriyonik gelişim, hormon salgılanması, nörotransmitter sinyal iletimi, hücre içi kalsiyumun, lipid metabolizmasının ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynar (4,5). Yedisi doğal formda (miyo-, scyllo-, muco-, D-chiro-, L-chiro-, neo-, cis-inositol) ve ikisi doğal olmayan formda (allo-, epi-inositol) olmak üzere bilinen 9 izomeri vardır. Bunlar içerisinde

miyoinositol doğal olarak baskın formudur (4). Müdahale çalışmalarında ise miyoinositol ve D-chiro-inositol en yaygın kullanılan formlarıdır (6).

İnositolün oldukça güvenli bir bileşik olduğu, yüksek dozlarının panik bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, agorafobi, anksiyete ve depresyon gibi bazı mental sağlık sorunlarının kontrolünde etkin olabileceği bildirilmiştir (7). İnositolün güvenli kullanım dozu, insanlar üzerinde yapılan çeşitli araştırmalarda farklı doz (4-30 g/gün) ve sürelerde (1-12 ay arası) değerlendirilmiştir. Yalnızca 12 g/gün dozunda miyoinositolün mide bulantısı, gaz veya ishal gibi hafif yan etkilere neden olduğu rapor edilmiştir. Yan etkilerin şiddeti dozajla artmamıştır (8,9).

İnositol karaciğer ve böbreklerde endojen olarak sentezlenir (10,11). Böbrekler endojen olarak günlük 4 g miyoinositol sentezler. Aşırı miyoinositol, D-glukuronik asite katabolize edilir ve idrar yoluyla atılır (9). İnositol tahıllar, mısır, yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller ve et gibi birçok besinde bulunur (10,12). Besinlerin pişirilmesi esnasında bir miktar inositol kaybı olmaktadır. Taze meyve, sebzeler (0.3-4 mg/g taze ağırlık), tahıllar, baklagiller ve sert kabuklu yemişler (0.35-4.5 mg/g) yüksek inositol içeriğine sahiptir. Yumurta akı, beyaz balıklar, hayvansal yağ ve inek sütü ürünleri ise inositol içeriği düşük (0.01-0.25 mg/g) besinler grubunda yer alır (13). Bir yetişkin tipik bir Batı diyetiyle günde yaklaşık 1 g miyoinositol alır (14).

## İNOSİTOLÜN KADIN ÜREME SAĞLIĞI VE GEBELİK SONUÇLARINA ETKİSİ

### Üreme Sağlığına Etkisi

Son yıllarda doğurganlığın destekleyicisi olarak birçok molekül araştırılmıştır. Bunlar arasında miyoinositol doğurganlık üzerinde yararlı etkileri olduğu kanıtlanmış güvenli bir bileşiği temsil eder. İnositol doğurganlığın desteklenmesi ve fizyolojik gebeliğin sürdürülmesinde önemli bir moleküldür. Miyoinositol,

folikül uyarıcı hormonun ve luteinize edici hormonun ikinci habercisidir. Böylece doğurganlıkta önemli bir süreç olan folikül olgunlaşmasına aracılık eder (3). Semendeki yüksek inositol konsantrasyonu spermatozoid hareketliliğini etkiler. Sperm enjeksiyonu yapılan oositlere inositol eklenmesi hem oosit kalitesini hem de A sınıfı embriyo sayısını artırabilir (13). İranlı infertil kadınlarda in vitro fertilizasyon/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu siklus sonuçları üzerine miyoinositolün etkisini incelemek amacıyla yapılan randomize çift kör çalışmada müdahale grubuna 2 ay boyunca (döngünün 3. gününden itibaren) günde 4 g miyoinositol ve 400 µg folik asit verilirken kontrol grubuna 2 ay boyunca sadece günde 400 µg folik asit verilmiştir. Çalışma sonunda müdahale grubunda ortalama oosit, döllenebilirlik oranları, klinik gebelik ve canlı doğum oranları kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (15).

İnositol ayrıca polikistik over sendromu (PKOS) tedavisinin temel bileşeni olarak rapor edilmiştir (16). PKOS'lukadınlarda miyoinositol suplemantasyonunun insülin direncini iyileştirdiği, spontan yumurtalık aktivitesini ve dolayısıyla doğurganlığı düzeltmede yararlı bir etkisi olduğu bildirilmiştir (10). Yumurtalıkta miyoinositol glukoz alımını ve ovulasyonu etkileyen folikül uyarıcı hormon sinyalini düzenler. Miyoinositol insülin etkisiyle de düzenlenen bir enzim olan epimeraz tarafından D-chiro-inositole dönüştürülür. D-chiro-inositol insan granüloza hücrelerindeki enzimlerin genlerini etkileyerek steroidogenezi doğrudan düzenler. Böylece hem aromataz (CYP19A1) hem de sitokrom P450 yan zincir bölünme enziminin (P450scc) mRNA ekspresyonunu azaltır. PKOS tedavisinde en iyi sonuçlar miyoinositol ve D-chiro-inositol 40:1 oranında uygulandığında elde edilmiştir. Bu oran, luteinize edici hormon ve serbest testosteron seviyelerinin azaltılmasının yanı sıra insülin duyarlılığını ve yumurtlama fonksiyonunu iyileştirmek ve daha sonra hiperandrojenizmi azaltmak için uygun bir yaklaşımdır (17). Miyoinositolün, PKOS endometriyumu gibi insüline dirençli dokularda sodyum/miyoinositol taşıyıcı-1

(SMIT1) yoluyla etki etmesi, 5' adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz aktivasyonunu tetiklemesi, GLUT-4 düzeylerini yükseltmesi ve sonuç olarak insan endometriyal hücreleri tarafından glukoz alımını artırması nedeniyle insülin duyarlılığının potansiyel bir destekleyicisi olabileceği belirtilmektedir (18).

### **Gestasyonel Diyabet ve Preeklampsi Üzerine Etkisi**

Gestasyonel diyabet kontrol altına alınmadığında artmış maternal ve fetal morbidite riski ile ilişkilidir (16). Gestasyonel diyabet gelişen kadınların gebelik ve doğum sırasında komplikasyon yaşama ve ayrıca daha sonraki yaşamlarında diyabet geliştirme riski daha yüksektir (12). Metformin gibi insülin duyarlılığını artıran ajanlar yüksek riskli gebeliklerde gestasyonel diyabet insidansını azaltmak için potansiyel bir tedavi olarak önerilmiştir. Ancak sonraki yıllarda metforminin gestasyonel diyabet tedavisinde yeterince etkili olmadığı bildirilmiştir (10).

Miyoinositol insülinin ikincil habercisi gibi davrandığı bilinen fosfatidilinositolün daha fazla kullanılabilir olmasını sağlayarak insülin duyarlılığını artırabilir. Bu etkinin kan dolaşımından hücrelere glukoz alımını iyileştirdiği ve yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımının azalmasıyla birlikte insülin duyarlılığının artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (19). İnositolün idrarla atılımının artmasının ve olası sistemik inositol tükenmesinin gestasyonel diyabete yol açabileceği öne sürülmektedir (5). Gestasyonel diyabet, kan şekeri düzeyleriyle pozitif bir korelasyon gösteren inositol fosfolipidinin idrarla atılımının artmasıyla karakterize bir durumdur (10).

Gestasyonel diyabetli 330 kadından oluşan bir çalışma popülasyonunda günlük 4 g miyoinositol takviyesinin (n=150) kontrol grubuna kıyasla 2 ve 3. trimestrlarda anlamlı düzeyde daha düşük açlık, tokluk kan şekeri ve insülin gereksinimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (16). Yedi randomize kontrollü çalışmadan 1319 gebenin dahil edildiği bir meta- analizde miyoinositol suplemantasyonunun gestasyonel diyabet insidansını ve düşük-çok düşük kanıt düzeyiyle birlikte gebelikte hipertansif bozuklukları azaltabileceği

gösterilmiştir. Bu meta-analize göre miyoinositolün gestasyonel vücut ağırlık kazanımı üzerindeki etkisi net değildir. Ayrıca miyoinositol sezaryen doğum oranları üzerinde önemli bir etkiye sahip değilken prematüre doğum vakalarında azalma ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (12). Yakın tarihli bir meta-analiz çalışmasında (8 randomize kontrollü çalışma, 1795 gebe) inositol suplemantasyonunun (2-4 g/gün) gestasyonel diyabet insidansını yarı yarıya azalttığı, ayrıca insülin ihtiyacı, preeklampsi, prematüre doğum ve yenidoğan hipoglisemi riskini de önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (6).

Miyoinositolün gestasyonel diyabet ve diğer insülin direnci durumlarının metabolik sürecini iyileştirdiği biyokimyasal mekanizma hala net olarak bilinmemektedir. Bir hipotez, miyoinositolün, lipogenezi uyaran asetil CoA karboksilazın aktivasyonu üzerindeki doğrudan hücre içi etkisine atıfta bulunur (10). Miyoinositol glukoz alımını artırmak için glukoz taşıyıcı GLUT4'ün plazma zarına translokasyonunu teşvik ederek insülin direncini iyileştirebilir (6). Ayrıca fosfoinositid 3 kinaz (PI3K) ve fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) sinyal yolunun aktivasyonundan sonra insülin direncinin iyileştirilmesinde rol oynar (9).

## İNOSİTOLÜN DOĞUM ÇIKTILARI VE YENİDOĞAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

### Doğum Ağırlığı ve Adipozite Üzerine Etkisi

Gestasyonel diyabetli annelerdeki fetal makrozominin, anneden fetüse geçen glukoz miktarının artmasından kaynaklanabileceği belirtilmektedir. Bu hipoteze göre fetal hiperinsülineminin anabolik ve lipojenik etkileri makrozomik doğuma yol açmaktadır (11). İnositolün büyüme ve gelişmeyi düzenlemek için plasenta vefetüs arasındaki çift yönlü etkileşime dahil olduğu ve fetüsü, annedeki gliseminin pro-adipogenik etkilerinden koruyabileceği bildirilmiştir (11,20).

Birleşik Krallık, Yeni Zelanda ve Singapur'dan katılımcıları içeren çift kör plasebo kontrollü çalışmada 6 ay içinde gebe kalmayı planlayan 576 kadın randomize olarak 2 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna folik asit, demir, kalsiyum, iyot ve beta-karoten takviyesi yapılmıştır. Müdahale grubuna ise kontrol grubuna ek olarak miyoinositol (4 g/gün), D vitamini, riboflavin, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> vitamini, çinko ve probiyotik (*Lactobacillus rhamnosus* NCC 4007 *Bifidobacterium animalisspecieslactis* NCC 2818) takviyesi yapılmıştır. Takviyeler konsepsiyon öncesi dönemde başlanıp antenatal dönemde de devam etmiştir. Maternal beden kütle indeksi (BKİ), sadece anne sütüyle beslenme oranları ve ortalama anne sütü alma süreleri 2 grupta benzerdir. Çalışma sonunda müdahale grubunda yer alan annelerin bebeklerinde yaşamın ilk yılında hızlı vücut ağırlık artışı yaşama riski %24 daha az bulunmuş, bu çocukların 2 yaşında daha düşük ortalama BKİ trendine sahip olduğu gözlenmiştir (20). Bir kohort çalışmada gestasyonel diyabet tanısından itibaren günlük 4 g miyoinositol takviyesi yapılan annelerin bebeklerinde takviye yapılmayanlara göre önemli ölçüde daha düşük doğum ağırlığı ve neonatal hipoglisemi sıklığı gözlenmiştir (16).

İtalya'da gestasyonel diyabetli gebelerle (n=119) yapılan açık etiketli randomize kontrollü çalışmada katılımcılar 2 ay boyunca günlük 4 g miyoinositol, 100 mg α-laktalbumin ve 400 µg folik asit (müdahale) veya sadece günlük 400 µg folik asit (kontrol) almak üzere rastgele gruplara atanmıştır. Çalışma sonunda müdahale grubunda insülin tedavisine ihtiyaç duyan kadınların oranının ve prematüre doğum oranlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Doğum ağırlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak müdahale grubunda ultrasonla belirlenen fetal abdominal çevre persentillerinde 2 ay öncesine göre anlamlı azalma gözlenirken (kontrollerde bu değer anlamlı olmamakla birlikte artmıştır) fetal

subkutan adipoz doku kalınlığında kontrollere göre anlamlı şekilde daha az artış kaydedilmiştir (19). On dördüncü gestasyon haftasındaki katılımcılarla (n=1247) yapılan bir kohort çalışmada plasental inositol seviyelerinin 26. haftada yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukozu yüksek olanlarda daha düşük olduğu bulunmuştur. Açlık glukozunun bebeğin doğum ağırlığı ve abdominal adipoz doku kütlesi ile pozitif ilişkileri gözlenirken bu ilişkide plasental inositolün önemli bir yönlendirici olduğu belirlenmiştir. En düşük ve orta inositol tertillerinde açlık glukozundaki artışlar doğum ağırlığı ve abdominal adipoz doku artışı ile ilişkili bulunurken en yüksek inositol tertilinde böyle bir ilişki gözlenmemiştir (11). Yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabeti olan kadınların plasental inositol içeriği gestasyonel diyabeti olmayanlara göre %17 daha düşük bulunmuştur. Gebeliğin ortasında yapılan OGTT'ye göre artan açlık glisemisi miyoinositol sentez enzimi inositol monofosfataz (IMPA)1'in yanı sıra inositol taşıyıcıları çözünen taşıyıcı aile-5, üye 11 (SLC5A11) ve çözünen taşıyıcı aile-2, üye 13 (SLC2A13)'ün daha düşük protein seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Plasental inositol düşüklüğü olan olgularda artan açlık glisemisinin doğum ağırlığı persentiliyle pozitif ilişkisi gözlenmiş olup bu ilişki yüksek plasental inositol ile zayıflatılmıştır (5).

Bu çalışmaların aksine Çin'de gebelerle yapılan kesitsel bir çalışmada annelerin plazma miyoinositol seviyelerinin doğum ağırlığıyla pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca inositol türevleri fosfatidil inositol 4,5-bisfosfat ve fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfat seviyelerinin doğumdaki boy uzunluğu ile anlamlı şekilde pozitif ilişkili olduğu gözlenmiştir (4).

İnositolün anti-adipojenik etkileri için bazı mekanizmalar önerilmiştir (9,11,17,20);

- Adenilil siklazı inhibe ederek adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltır.

- Beyindeki leptin reseptörlerini yukarı doğru düzenleyerek leptin direncini iyileştirebilir.
- Tiroid uyarıcı hormon fonksiyonunu ve aktivitesini modüle ederek bazal metabolizma hızını artırabilir.
- Yağ asidi sentaz gibi lipojenik enzimleri aşağı yönlü düzenleyerek lipogenezi inhibe eder.
- Peroksizom proliferatör ile aktifleştirilen reseptör (PPAR) aktivasyonu üzerindeki etkiler yoluyla lipolizin baskılanmasına ve insülin direncinin iyileşmesine aracılık eder.
- Adiponektin düzeylerini arttırarak obezitede faydalı etkiler gösterebilir. Adiponektin gen aktivasyonu ve plazma sekresyonu, PPAR $\gamma$  ve sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c gibi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenir. Adipoz dokuda PPAR $\gamma$  delesyonu adiponektin seviyelerini düşürür. İnositol takviyesinin PPAR $\gamma$  ekspresyonunu aktive ettiği ve dolayısıyla lipolizi inhibe ettiği, adiponektin yukarı yönlü regülasyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir.
- Nükleer faktör-kappa B aktivasyonunu önleyerek adipoziteldeki inflamatuvar süreci hafifletir ve hücre içi oksidatif stresi azaltma yeteneğiyle etki eder.

### Nöral Tüp Defekti Üzerine Etkisi

İnositol hücrel hareketlilik fonksiyonları için önemli bir aracıdır. Nöral tüpün kapanması gibi embriyogenez süreçlerinde doğru hücrel hareketlilik vazgeçilmezdir (3). Normal gebelere kıyasla NTD olan gebelerde anlamlı derecede düşük miyoinositol konsantrasyonları rapor edilmiştir (4).

Yanlış nöral tüp kapanmasını önlemek için folat uygulaması günümüzde klinik uygulamada altın standarttır. Bununla birlikte, bazı NTD'ler (yaklaşık %30'u) folat alımına yanıt vermez (3). Yüksek dozda folik asit takviyesine karşın NTD'lerin tekrarlama,

bu vakaların bir kısmının folata dirençli olduğunu göstermektedir. Mutant farelerde inositol takviyesi folata dirençli NTD'yi önlemiştir (13). Miyoinositolün, özellikle folik asitle eşleştirildiğinde nöral tüp anormalliklerini önleyebileceği belirtilmektedir (2). Folata dirençli NTD'den etkilenen en az bir hamileliği olan 9 İtalyan kadın ile yapılan çalışmada standart folik asit tedavi protokolüne ek olarak konsepsiyondan en az iki ay önce başlanıp konsepsiyondan 60 gün sonrasına kadar devam edecek şekilde 1 g/gün miyoinositol ile tedavi sonrası NTD vakası görülmediği rapor edilmiştir (21).

### **Prematüre Doğumla İlişkili Sağlık Sorunları Üzerine Etkisi**

Maternal inositol takviyesi, erken doğum tehdidiyle ilişkili strese karşı fetüsün direncini artırabilir. Bazı prematüre bebekler yetersiz inositol havuzuyla dünyaya gelebilir. Enteral veya parenteral beslenmeye inositol eklenmesinin prematüre retinopatisi riskini azaltabileceği belirtilmektedir. Deneysel sonuçlara göre inositol takviyesi, akciğer olgunluğunun hızlandırılmasında antenatal glukokortikoidin etkinliğini de artırmaktadır (13). İnositol, solunum sıkıntısı sendromu olan veya risk altındaki prematüre bebeklerin tedavisinde faydalı bir bileşik olarak önerilmiştir (2).

Bir meta-analiz çalışmasında inositol suplemantasyonunun prematüre doğum oranlarını azaltabileceği bildirilmiştir (12). İnositol, yüzey aktif maddenin (sümfaktan) çeşitli bileşenlerinin olgunlaşmasını desteklediğinden fetal ve erken neonatal yaşamda kritik bir rol oynar. Solunum sıkıntısı sendromu olan bebeklerde inositol düzeylerindeki düşüş, hastalıklarının şiddetli olacağıının bir işareti olabilir. Prematüre bebeklere inositol suplemantasyonu yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizine göre inositol suplemantasyonu ile yenidoğan ölümleri önemli ölçüde azalmaktadır (düşük kanıt düzeyi). Evre 2 veya üstü prematüre retinopatisinde anlamlı düzeyde azalma göstermemiştir (orta kanıt düzeyi). Yine inositol suplemantasyonu bronkopulmoner displazi,

nekrozitan enterokolit veya sepsis oranlarında önemli bir azalmaya yol açmamaktadır. Bu meta-analize göre solunum sıkıntısı sendromu olan veya olmayan prematüre bebeklerin beslenme yönetiminin rutin bir parçası olarak inositol takviyesi başlatılmamalıdır (22).

### **Beyin Gelişimine Etkisi**

Anne sütü ve özellikle de kolostrum yüksek miyoinositol içeriğine sahiptir. İnositol özellikle nöral dokularda bol miktarda bulunur. Fetal beyin, aktif inositol alımına kritik derecede bağımlıdır. Çünkü endojen inositol sentezi beyin kılcal perisitleriyle sınırlıdır (13). Küresel popülasyonlardaki insan sütü örneklerinin analiz edildiği bir çalışmada miyoinositolün beyin gelişimini destekleyen bir bileşen olduğu bildirilmiştir. Miyoinositol, insan uyarıcı nöronlarda ve kültürlenmiş sıçan nöronlarında sinaps bolluğunu ve nöronların sinapsları indükleyen transsinaptik etkileşimlere yanıt verme yeteneğini artırır. Çalışma bulguları miyoinositolün nöronal bağlantıyı desteklediğini göstermektedir. Bu, pediatrik beslenme ve yeterli emzirmeyi engelleyen koşulların bulunduğu, kaynakların yetersiz olduğu bölgelerde bebek formulalarının iyileştirilmesi açısından önemli bir veri kaynağıdır (14). Avrupa Birliği mevzuatına göre bebek formulaları her 100 kkal başına minimum 4 mg inositol içermelidir (2). Türk Gıda Kodeksi'ne göre inositol miktarı bebek formulalarının zorunlu beslenme bildiriminde yer alır ve 100 kkal'de en az 4 en çok 40 mg olmalıdır (23). Anne sütü inositol profili doğum sonrası gelişimin önemli bir süreci olan bebek korteksindeki sinaptogenezin zirvesini takip etmiştir (14).

İnositol taşıyıcısını kodlayan SMIT1 geni, prenatal dönemde merkezi sinir sistemi ve plasentada yüksek düzeyde eksprese edilir. Yenidoğan Smit1-/- fareleri, görünüşte normal bir gebelikten sonra apne nedeniyle doğumda ölmüştür. IMPA1 ve IMPA2, inositol 1-fosfatın inositol'e hidrolizini katalize eder. Farelerde Impa1'in delesyonu mandibula hipoplazisi, dismorfik göğüs kafesi, nöropati, intrauterin büyüme geriliği ve küçük baş-vücut oranı da dahil olmak üzere ciddi bir

perinatal fenotipe neden olmuştur. Fetüslerin çoğu doğum öncesi dönemde 14-18. günler arasında ölmüş ve hayatta kalan birkaçı da term doğumda ölmüştür. Impa1/- ile ilişkili fetal defektler, konsepsiyondan önce başlayan sürekli inositol takviyesiyle kısmen kurtarılmıştır (13).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Miyoinositol suplemantasyonunun doğurganlığın desteklenmesi, menstrüal siklus restorasyonu, gestasyonel diyabet insidansının azaltılması, NTD riskinin azaltılması ve yenidoğan sağlığının iyileştirilmesinde etkili olduğu birçok çalışmayla desteklenmektedir. Miyoinositol daha fazla fosfatidil inositolün kullanılabilir olmasını sağlayarak insülin duyarlılığını artırabilir. Gebelerde insülin duyarlılığını artıran etkileri ile sağladığı normoglisemik ortam fetal adipoziteyi olumlu yönde etkileyebilir. Miyoinositol gestasyonel diyabette kontraendike ve yan etkilerle ilişkili ilaçlara alternatif olarak güvenli bir tedaviyi temsil edebilir. Ancak geniş çapta uygulanabilirlik için büyük gebe örneklemeleri üzerinde yapılmış daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnositolün prematüre doğumla ilişkili sağlık sorunları üzerine etkisi henüz netlik kazanmamıştır. İleri derecede prematüre doğumdan sonra intravenöz inositolün dozaj gereksinimleri, yararları ve güvenlik profili konusunda çalışmalar devam etmektedir. İnositolün neonatal beyin gelişimine etkileri de halen araştırılmayı bekleyen bir alandır. Çalışmalarda vurgulanan olumlu etkileri göz önüne alındığında gebe kadınların diyetinde taze sebze-meyveler, tam tahıllar, kurubaklagiller ve sert kabuklu yemişler gibi yüksek inositol içeriğine sahip besinlerin yeterli miktarda bulunması ve besin çeşitliliği sağlanması teşvik edilmelidir.

**Yazarlık katkısı** ▪ **Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: AK, MGK; İlgili literatürün taranması: AK; Makale taslağının oluşturulması: AK; İçerik için eleştirel gözden geçirme: MGK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: AK, MGK. ▪ **Study design:** AK, MGK; **Literature review:** AK; **Draft**

**preparation:** AK; **Critical review for content:** MGK; **Final approval of the version to be published:** AK, MGK.

**Çıkar çatışması** ▪ **Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ **The authors declare that they have no conflict of interest.**

## KAYNAKLAR

1. Xintong L, Dongmei X, Li Z, Ruimin C, Yide H, Lingling C, et al. Correlation of body composition in early pregnancy on gestational diabetes mellitus under different body weights before pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;28(13):1-18.
2. Bakshi S, Paswan VK, Yadav SP, Bhinchhar BK, Kharkwal S, Rose H, et al. A comprehensive review on infant formula: nutritional and functional constituents, recent trends in processing and its impact on infants' gut microbiota. *Front Nutr*. 2023;10:1-27.
3. Gambioli R, Forte G, Buzzaccarini G, Unfer V, Laganà AS. Myo-Inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):1-19.
4. Wang X, Yue H, Li S, Guo J, Guan Z, Qin J, et al. The effects of inositol metabolism in pregnant women on offspring in the North and South of China. *Med Sci Monit*. 2020;26:1-12.
5. Pillai RA, Islam MO, Selvam P, Sharma N, Chu AHY, Watkins OC, et al. Placental inositol reduced in gestational diabetes as glucose alters inositol transporters and IMPA1 enzyme expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e875-e890.
6. Greff D, Vánca S, Váradi A, Szinte J, Park S, Hegyi P, et al. Myoinositols prevent gestational diabetes mellitus and related complications: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2023;15(19):1-16.
7. Mahan KL, Raymond JL. *Krause's Food & The Nutrition Care Process*. Fourteenth Edition. Canada: Elsevier Inc; 2017. 852 p.
8. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(8):931-936.
9. Sobhanifar A, Arefhosseini S, Tutunchi H, Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M. Effects of inositols on adipokines: A systematic review of current knowledge and potential mechanisms. *J Funct Foods*. 2024;114:1-10.
10. Asimakopoulos G, Pergialiotis V, Anastasiou E, Antsaklis P, Theodora M, Vogiatzi E, et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1-10.

11. Chu AHY, Tint MT, Chang HF, Wong G, Yuan WL, Tull D, et al. High placental inositol content associated with suppressed pro-adipogenic effects of maternal glycaemia in offspring: the GUSTO cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1): 247–257.
12. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2), CD011507.
13. American Academy of Pediatrics. Inositol during prenatal transition. Available at: <https://publications.aap.org/neoreviews/article-abstract/16/2/e84/91632/Inositol-During-Perinatal-Transition?redirectedFrom=fulltext> Accessed April 28, 2024.
14. Paquette AF, Carbone BE, Vogel S, Israel E, Maria SD, Patil NP, et al. The human milk component myo-inositol promotes neuronal connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(30):1-8.
15. Seyedoshohadaei F, Abbasi S, Rezaie M, Allahvaisi A, JafarRezaie M, Soufizadeh N, et al. Myo-inositol effect on pregnancy outcomes in infertile women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A double-blind RCT. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(8):643–650.
16. Guarnotta V, Cuva G, Imbergamo MP, Giordano C. Myoinositol supplementation in the treatment of gestational diabetes mellitus: effects on glycaemic control and maternal-foetal outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1): 1-8.
17. Wawrzekiewicz-Jałowicka A, Kowalczyk K, Trybek P, Jarosz T, Radosz P, Setlak M, et al. In search of new therapeutics-molecular aspects of the PCOS pathophysiology: genetics, hormones, metabolism and beyond. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):1-24.
18. Cabrera-Cruz H, Oróstica L, Plaza-Parrochia F, Torres-Pinto I, Romero C, Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(2):E237–E248.
19. D’Anna R, Corrado F, Loddo S, Gullo G, Giunta L, Di Benedetto A. Myoinositol plus  $\alpha$ -lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-5.
20. Lyons-Reid J, Derraik JGB, Kenealy T, Albert BB, Ramos Nieves JM, Monnard CR, et al. Impact of preconception and antenatal supplementation with myo-inositol, probiotics, and micronutrients on offspring BMI and weight gain over the first 2 years. *BMC Med*. 2024;22(39):1-13.
21. Cavalli P, Tonni G, Grosso E, Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91:962–965.
22. Howlett A, Ohlsson A, Plakkal N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7), CD000366.
23. T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği. Bebek Formülleri ve Devam Formülleri Tebliği, Tebliğ No (2019/14). Resmi Gazete:02.07.2019-30819. Erişim: <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2019/07/20190702-5.htm> Erişim tarihi: 04 Temmuz 2024