

Probiotyki i prebiotyki w zapobieganiu i leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciąży

Probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of carbohydrate disorders in pregnancy

**Dominika Szajnowska,
Małgorzata Moszak**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Ciąża to stan, w którym dochodzi do wielu zmian metabolicznych w organizmie kobiety, w tym także w zakresie metabolizmu węglowodanów. W tym okresie często pojawia się fizjologiczna insulinooporność przejawiająca się zmniejszeniem wrażliwości tkanek na insulinę. W jej następstwie, u części kobiet rozwija się cukrzyca ciążowa (GDM, *gestational diabetes mellitus*). Hiperglikemia występująca w ciąży może powodować zaburzenia rozwoju i wzrastania płodu, a także zwiększać ryzyko powikłań okołoporodowych. Cukrzyca ciążowa jest determinowana wieloczynnikowo. W ostatnim czasie zwraca się uwagę na potencjalną rolę dysbiozy jelitowej w patomechanizmie zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ciąży. Donosi się, że u pacjentek z GDM dochodzi do zmian w mikrobiocie jelitowej, które przyczyniają się do zwiększenia przepuszczalności jelit i powstawania stanów zapalnych oraz zaburzeń metabolicznych. Z racji tego sugeruje się, iż probiotyki oraz prebiotyki mające zdolność do modulowania składu mikrobioty jelitowej mogą być skuteczne w zapobieganiu występowania lub łagodzenia przebiegu GDM. Celem niniejszej pracy był przegląd i omówienie badań oceniających wpływ suplementacji probiotyków i prebiotyków na zaburzenia metabolizmu węglowodanów w ciąży. Dostępne dane naukowe wskazują, iż suplementacja preparatami probiotycznymi pozytywnie wpływa na prewencję oraz poprawę wykładników metabolicznych GDM. Zaznaczyć należy jednak potrzebę dalszych badań w tym zakresie, głównie w celu opisanego dokładnego mechanizmu wpływu probiotyków na metabolizm kobiety ciężarnej oraz rekomendowanego protokołu probiotykoterapii.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, tom 12, nr 4, 145–155)

Słowa kluczowe: cukrzyca ciążowa, mikrobiota jelitowa, probiotyki, prebiotyki

ABSTRACT

Pregnancy is a condition in which many metabolic changes occur in the woman's organism, including carbohydrate metabolism changes. During this period, insulin resistance occurs physiologically due to reduction in the sensitivity of tissues to insulin. As a consequence, some women develop gestational diabetes mellitus (GDM). During pregnancy, hyperglycemia may

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Moszak
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości,
Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki
Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 82/84, 60-596 Poznań
e-mail: mmoszak@ump.edu.pl

Copyright © 2021 Via Medica
ISSN 2081-2450
e-ISSN 2081-531X

disturb the development and growth of the fetus and increase the risk of perinatal complications. Many factors determine GDM. Recently, attention has been paid to the potential role of intestinal dysbiosis in the pathomechanism of carbohydrate metabolism disorders in pregnancy. Changes in the gut microbiota have been reported in patients with GDM to contribute to increased gut permeability and the development of inflammation and metabolic disorders. Accordingly, it has been suggested that probiotics and prebiotics that can modulate the composition of the gut microbiota may effectively prevent or alleviate the course of GDM.

This study aimed to review and discuss the researches evaluating the effect of probiotics and prebiotics supplementation on carbohydrate metabolism disorders in pregnancy. The available scientific data indicate that supplementation with probiotic preparations has a positive effect on preventing and improving GDM metabolic indicators. However, the need for further research in this area should be emphasized, mainly to describe the exact mechanism of the influence of probiotics on the metabolism of a pregnant woman and the recommended probiotic therapy protocol.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2021, vol. 12, no 4, 145–155)

Keywords: gestational diabetes, gut microbiota, probiotics, prebiotics

WSTĘP

Ciąża to stan, w którym następuje szereg zmian metabolicznych w organizmie kobiety. Mają one zapewnić odpowiednie środowisko do rozwoju płodu. Na początku pierwszego trymestru zwiększa się przepływ osocza przez nerki oraz wielkość filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*). Obniżone zostaje natomiast stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. W obrębie układu oddechowego obserwuje się spadek czynnościowej pojemności zalegającej (FRC, *functional residual capacity*) i wzrost objętości oddechowej (TV, *tidal volume*). Aby sprostać rosnącym potrzebom zaopatrywania komórek w tlen i substancje odżywcze, objętość czerwonych krwinek (MCV, *mean corpuscular volume*) ulega zwiększeniu o około 30%, co może prowadzić do wystąpienia fizjologicznej anemii ciąży. Ciąża to również stan, gdy pacjentka narażona jest na rozwój zakrzepicy żył głębokich z powodu występującej nadkrzepliwości. O około 50% wzrasta objętość minutowa serca (CO, *cardiac output*), a nawet o 30% zwiększa się objętość wyrzutowa (SV, *stroke volume*). W obrębie układu

pokarmowego dochodzi do częstszego występowania objawów refluksu żołądkowo-przełykowego, obniżenia pH soku żołądkowego czy większego ryzyka zaparc, co spowodowane jest spowolnieniem pasażu jelitowego. Przy prawidłowo rozwijającej się ciąży obserwuje się wzrost zawartości tkanki tłuszczowej u ciężarnej, mogą pojawić się także zaburzenia przemian lipidów, takie jak hipertriglicydemia oraz hipercholesterolemia [1–3]. Wśród wielu zmian zachodzących w organizmie kobiety ciężarnej obserwuje się także zaburzenia homeostazy metabolizmu węglowodanów. Wynikają one ze zmian w gospodarce hormonalnej (wzrost progesteronu, estrogenów, prolaktyny, laktogenu łożyskowego, wzrost produkcji kortyzolu), a szczególnie zauważa się rolę laktogenu łożyskowego (HPL, *human placental lactogen*) i syntezy hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) w indukcji insulinooporności. W prawidłowo przebiegającej ciąży insulinooporność, łagodna hipoglikemia na czczo oraz wydłużona hiperglikemia poposiłkowa są zjawiskiem fizjologicznym, mającym na celu zoptymalizowanie dopływu glukozy do

▶▶ W prawidłowo przebiegającej ciąży insulinooporność, łagodna hipoglikemia na czczo oraz wydłużona hiperglikemia poposiłkowa są zjawiskiem fizjologicznym ◀◀

rozwijającego się płodu [4]. Insulinooporność (IR, *insulin resistance*) to zaburzenie, w którym komórki wykazują zmniejszoną wrażliwość na działanie insuliny — hormonu obniżającego poziom glukozy we krwi. Następstwem spadku insulinooporności jest próba kompensacji poprzez wzmożoną sekrecję insuliny, jednak czasem jest ona niewystarczająca (szczególnie w drugiej połowie ciąży), by zapobiec rozwojowi cukrzycy ciążowej (GDM, *gestational diabetes mellitus*).

CUKRZYCA CIĄŻOWA — CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA

Według Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyróżniamy dwa typy cukrzycy ciążowej:

- cukrzycę przedciążową (PGDM, *pre-gestational diabetes mellitus*) — mówimy o niej, gdy cukrzyca (typu 1 lub typu 2) wykryta została u kobiety jeszcze w okresie przedkoncepcyjnym,
- hiperglikemię po raz pierwszy rozpoznaną w ciąży — do tego rodzaju zaliczamy cukrzycę ciążową oraz wykryte podczas trwania ciąży inne typy cukrzycy [5].

Zdecydowanie większą grupę stanowią kobiety, u których hiperglikemia rozwinęła się dopiero podczas ciąży [6].

Mimo że zmiany w metabolizmie węglowodanów w ciąży są zjawiskiem fizjologicznym, to z uwagi na powikłania zdrowotne wiążące się z niewyrównaną GDM wszystkie kobiety w ciąży powinny być objęte diagnostyką przesiewową, a w przypadku zdiagnozowania GDM powinny zostać bezwzględnie skierowane do specjalistycznego ośrodka, gdzie objęte zostaną fachową opieką. Hiperglikemia w ciąży prowadzi do wielu zaburzeń u płodu i w przyszłości u nowonarodzonego dziecka. Najczęstszym powikłaniem GDM jest makrosomia, czyli masa urodzeniowa noworodka przekraczająca 4000–4500 g. To natomiast często niesie za sobą komplikacje okołoporodowe [7]. U noworodków z makrosomią często

obserwuje się liczne zaburzenia metaboliczne, między innymi hipoglikemię, hiperbilirubinemię czy hipokalcemię. Zwiększa się również ryzyko wystąpienia zaburzeń oddychania, zaburzeń krążenia oraz poważnych chorób przewlekłych, takich jak otyłość lub cukrzyca typu 2 [7]. U kobiet także można stwierdzić liczne negatywne następstwa hiperglikemii w ciąży. Należą do nich między innymi częstsze występowanie schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze indukowane ciążą czy rzucawka. U takich pacjentek istnieje również większe ryzyko zakończenia ciąży porodem drogą cesarskiego cięcia [6]. Warto podkreślić, iż niezależnie od nasilenia przebiegu GDM, jest ona czynnikiem istotnie zwiększającym ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów po porodzie. Dlatego niezwykle istotne jest wczesne rozpoznanie GDM oraz szybkie rozpoczęcie leczenia. Takie działania pozwalają na zminimalizowanie wystąpienia powikłań. Z racji tego ważnym elementem opieki perinatalnej jest diagnostyka przesiewowa w kierunku GDM, która zgodnie z rekomendacjami powinna być przeprowadzona już po pierwszej wizycie potwierdzającej ciążę, a następnie powtórzona między 24–28 tygodniem ciąży. Na diagnostykę skriningową składają się: wywiad lekarski w kierunku rozpoznania czynników ryzyka GDM, ocena stężenia glukozy we krwi na czczo oraz doustny test obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*). Jej interpretację przedstawiono w tabeli 1.

Ważną kwestią jest zdiagnozowanie czy cukrzyca u ciężarnej występowała już wcześniej, lecz nie została wykryta czy też wystąpiła po raz pierwszy w trakcie trwania ciąży. Jest to istotne, ponieważ ryzyko powikłań wzrasta między innymi wraz z czasem trwania cukrzycy. Wyróżniamy:

- cukrzycę rozpoznaną w ciąży — kiedy wartości pomiarów stężenia glukozy we krwi osiągają wartości przedstawione w tabeli 2.

►► Hiperglikemia w ciąży prowadzi do wielu zaburzeń u płodu i w przyszłości u nowonarodzonego dziecka ◀◀

Tabela 1. Diagnostyka przesiewowa w kierunku GDM przeprowadzona po pierwszej wizycie potwierdzającej ciążę

Wskaźnik	Interpretacja
< 92 mg/dl + brak czynników ryzyka GDM	Zakwalifikuj do ponownego badania przesiewowego w kierunku GDM między 24.–28. tygodniem ciąży
< 92 mg/dl + minimum 1 czynnik ryzyka rozwoju GDM	Niezwłocznie zleć wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą
93–125 mg/dl	Niezwłocznie zleć wykonanie doustnego testu obciążenia glukozą
> 126 mg/dl	Niezwłocznie zleć powtórzenie badania pomiaru stężenia glukozy we krwi na czczo

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa

Tabela 2. Wartości glikemii pozwalające na zdiagnozowanie cukrzycy rozpoznanej w ciąży

Na czczo	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)
W 2 h 75 g OGTT	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l)
Glikemia przygodna	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) + objawy hiperglikemii

OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą

Tabela 3. Wartości glikemii pozwalające na rozpoznanie GDM

Na czczo	92–125 mg/dl (5,1–6,9 mmol/l)
W 1 h 75 g OGTT	≥ 180 mg/dl (≥ 10 mmol/l)
W 2 h 75 g OGTT	153–199 mg/dl (8,5–11,0 mmol/l)

GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą

• cukrzycę ciążową — kiedy wartości pomiarów stężenia glukozy we krwi osiągną wartości przedstawione w tabeli 3. Pomocnym badaniem może okazać się także oznaczenie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Jeśli w I trymestrze ciąży rozpoznana zostanie hiperglikemia, procent HbA1c pozwoli na określenie, czy zaburzenie występowało już przed zajściem w ciążę, czy pojawiło się dopiero podczas jej trwania.

W przypadku gdy kobieta z cukrzycą dopiero planuje ciążę, niezwykle ważne jest poinformowanie jej przez lekarza o ewentu-

alnych komplikacjach, które mogą wystąpić w związku z chorobą. Pacjentki powinny zostać objęte szczególną opieką nawet do 6 miesięcy przed planowaną koncepcją. W okresie planowania ciąży i podczas jej trwania należy bezwzględnie dbać o uzyskiwanie prawidłowych wartości glikemii. Wartości te zostały przedstawione w tabeli 4. Podstawą leczenia hiperglikemii w ciąży jest dieta oraz aktywność fizyczna. Istotne jest również kontrolowanie przyrostu masy ciała kobiety. Na treningi (o lekkiej/umiarkowanej intensywności) powinno się przeznaczać minimum 150 minut tygodniowo.

Tabela 4. Prawidłowe wartości glikemii w ciąży

Na czczo oraz przed posiłkami	70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l)
1h po posiłku	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)
Między godziną 2.00 a 4.00	> 70–90 mg/dl (> 3,9–5,0 mmol/l)

Optymalne dla kobiet w ciąży będą między innymi: pływanie, spacerowanie, joga czy lekkie ćwiczenia aerobowe, jednak kwestię aktywności ruchowej warto skonsultować wcześniej z lekarzem prowadzącym.

Jeśli leczenie poprzez zmianę stylu życia okaże się niewystarczające, należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. W tym przypadku zalecana jest insulinoterapia. W leczeniu hiperglikemii w ciąży nie stosuje się obecnie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Jeżeli kobieta przed zajściem w ciążę stosowała leki z tej grupy, na czas ciąży zaleca się ich odstawienie i rozpoczęcie insulinoterapii [8].

Według aktualnych danych szacuje się, że z GDM zmagają się od 3% do 12% kobiet w Polsce i jest to najczęstsze zaburzenie metaboliczne związane z okresem koncepcyjnym [9]. Czynnikiem ryzyka wystąpienia GDM jest wiele i zaliczyć do nich można: wiek kobiety, występowanie nadwagi, otyłości lub nadciśnienia tętniczego, rzadkie podejmowanie aktywności fizycznej oraz przypadki cukrzycy w rodzinie [7]. W ostatnim czasie zwraca się również uwagę na potencjalny udział zaburzeń mikrobioty jelitowej w indukowaniu GDM.

ZABURZENIA MIKROBIOTY JELITOWEJ W CUKRZYCY CIĄŻOWEJ

Mikrobiotę jelitową tworzy zespół mikroorganizmów, które zasiedlają przewód pokarmowy. Składa się na nią około 1000 gatunków drobnoustrojów, których ilość genów szacuje się na blisko 3 miliony [10]. Dysbioza to stan, kiedy skład, proporcje lub aktywność mikrobioty jelitowej zostają zaburzone.

Rosnąca ilość danych naukowych dowiodła, iż zaburzenia obserwowane w mikrobiocie jelitowej są jednym z ważnych czynników implikujących rozwój chorób, takich jak: cukrzyca, otyłość, nieswoiste choroby zapalne jelit, miażdżyca czy choroby neurodegeneracyjne. Skład mikrobioty jelitowej w ciągu całego życia człowieka ulega zmianom pod wpływem czynników, takich jak: sposób odżywiania, stosowana farmakoterapia, antybiotykoterapia, przebyte infekcje, poziom higieny osobistej i podatność na stres [11]. Na mikrobiom wpływa również ciąża i jej przebieg.

Wiele z badań wskazuje na występowanie różnic w składzie mikrobioty jelitowej u kobiet z GDM w porównaniu z kobietami, u których ciąża przebiega bez komplikacji. Zauważa się głównie zubożenie różnorodności gatunków bakterii oraz przesunięcia w zakresie liczebności określonych taksonów bakteryjnych, co ostatecznie przekłada się na aktywność metaboliczną mikrobioty [12]. Donosi się między innymi o zmienionej liczebności bakterii z rodziny *Ruminococcaceae* — drobnoustrojów biorących udział w metabolizmie energetycznym, sygnalizacji insulinowej i indukcji stanu zapalnego [11]. Wzrost względnej liczebności *Ruminococcaceae* koreluje z poziomem glukozy na czczo oraz wykładnikami IR wobec czego jest ważnym predykatorem GDM [13]. W badaniu z udziałem ponad 500 chińskich kobiet ciężarnych wykazano ponadto, że u kobiet z GDM spada liczebność bakterii z rodzaju *Faecalibacterium*, przez co redukcja ulega wytwarzanie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (np. maślanu) i w kon-

► Według aktualnych danych szacuje się, że z GDM zmagają się od 3% do 12% kobiet w Polsce i jest to najczęstsze zaburzenie metaboliczne związane z okresem koncepcyjnym ◀◀

► Wykazano, że istnieje zależność między zubożeniem ilości bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe a rozwojem IR i GDM ◀◀

sekwencji upośledzona zostaje sygnalizacja insuliny [14]. Już wcześniej wykazano, że istnieje zależność między zubożeniem ilości bakterii wytwarzających krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short-chain fatty acids*) a rozwojem IR i GDM [15]. Niedobór SCFA przyczynia się ponadto do utraty ścisłych połączeń oraz zwiększenia przepuszczalności enterocytów. W takiej sytuacji dochodzi do nasilenia wchłaniania endotoksyn bakteryjnych, między innymi lipopolisacharydu (LPS, *lipopolysaccharide*), co prowadzi do wytwarzania czynników prozapalnych, a to z kolei następnym czynnikiem predysponującym do rozwoju IR i GDM [15, 16]. Spadek produkcji SCFA w przebiegu GDM może być powiązany także z redukcją ilości bakterii *Coprococcus* (wytwarzających maślan) oraz bakterii *Streptococcus* (wytwarzającej mleczan) [17]. Weześniejsze publikacje opisują również związek pomiędzy zmianami poziomu bakterii *Blautia*, *Butyricoccus*, *Clostridium*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* i *Lach* (zmniejszona liczebność) oraz *Collinsella* i *Rikenellaceae* (wzrost liczebności) a występowaniem zaburzeń metabolizmu węglowodanów u kobiet w ciąży [18]. Obserwuje się, że ilość bakterii z rodziny *Faecalibacterium* ujemnie koreluje z poziomem glukozy na czczo, liczebność bakterii *Collinsella* bezpośrednio wiąże się z wartościami insuliny we krwi i wskaźnikiem IR (HOMA-IR, *homeostatic model assesment of insulin resistance*), natomiast ilość bakterii *Blautia* jest odwrotnie skorelowana z poziomem insuliny we krwi oraz wartościami HOMA-IR oraz hemoglobiny glikowanej (HbA1c) [18, 19]. Co istotne, dane naukowe pokazują, iż stan dysbiozy w przebiegu GDM można modyfikować poprzez dietę. W badaniu Ferrocino i wsp. [18] wykazano, że interwencja żywieniowa oparta na klasycznych zaleceniach diety o kontrolowanej zawartości węglowodanów prowadzi do zwiększenia różnorodności

mikrobioty jelitowej, redukcji liczebności *Bacteroidetes* i *Actinobacteria* oraz wzrostu ilości bakterii z rodziny *Firmicutes*. Większy stosunek bakterii z rodziny *Bacteroides* do *Firmicutes* koreluje z podwyższonymi poziomami glukozy w osoczu [20].

Zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej występujące w przebiegu GDM mogą implikować zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w późniejszym okresie [21].

PROBIOTYKI W PREWENCJI I LECZENIU ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ W CIĄŻY

Światowa Organizacja Zdrowia definiuje probiotyki jako żywe mikroorganizmy, które podawane w odpowiednich ilościach przynoszą zdrowotne korzyści dla organizmu gospodarza. Według doniesień, substancje te wykazują modulujący wpływ na mikrobiotę jelitową oraz reakcje zapalne, a także poprzez odwracanie stanu dysbiozy pozytywnie oddziałują na wiele szlaków metabolicznych, w tym przemianę glukozy [22]. W ostatnich latach opublikowano kilka metaanaliz podsumowujących wpływ probiotyków na GDM. W jednej z nich, opublikowanej w 2017 roku, przeanalizowano cztery badania kliniczne z randomizacją (RCT, *randomized control trial*), w których łącznie udział wzięło 288 ciężarnych kobiet z GDM i wysunięto wniosek, iż suplementacja probiotykami nie wpływa na poziom glukozy na czczo, natomiast zmniejsza IR [23]. Podobnie w metaanalizie Zhen-ga i wsp. [24] wykazano ujemną korelację między podażą probiotyków a poziomem insuliny na czczo oraz HOMA-IR u kobiet z GDM. Nie zaobserwowano jednak korzystnych zmian w stężeniu glukozy na czczo oraz wartości wskaźnika wrażliwości na insulinę (QUICKI, *quantitative insulin sensitivity check index*). Także w metaanalizie opublikowanej w 2020 roku (9 RCT, n = 695 kobiet z GDM) potwierdzono pozytywny wpływ suplementacji probiotyka-

mi na wykładniki IR takie jak: HOMA-IR, wskaźnik funkcji komórek β wysp trzustki (HOMA- β ; *homeostasis model assessment of β -cell function*) oraz QUICKI [25]. Z kolei w Peng i wsp. [26] w swoim przeglądzie badań (12 RCT, $n = 1196$ pacjentki z GDM) obok istotnego wpływu probiotykoterapii na HOMA-IR, HOMA- β wykazali również jej działanie hipoglikemizujące. Na statystycznie istotną redukcję poziomu glukozy we krwi u kobiet z GDM pod wpływem podaży preparatów probiotycznych wskazuje również jedna z najnowszych metaanaliz, przeprowadzona przez Hasain i wsp. [27]. Podsumowując, w większości publikacji zaobserwowano spadek poziomu insuliny we krwi na czczo oraz poprawę wskaźnika HOMA-IR. Natomiast obserwacje dotyczące poziomu glukozy we krwi na czczo, HOMA- β czy wskaźnika QUICKI nie są doprecyzowane.

Niejednoznaczność wyników przywoływanych metaanaliz może wynikać z faktu, iż analizowane w nich badania różniły się pod względem czasu podaży probiotyków, ich składu oraz dawkowania (tab. 5).

W RCT opublikowanym w 2017 roku wzięły udział 423 kobiety będące w 14.–16. tygodniu ciąży. U pacjentek została zastosowana suplementacja *Lactobacillus rhamnosus* w dawce 6×10^9 CFU. Po interwencji zaobserwowano zmiany składu mikrobioty jelitowej, obniżenie poziomu glukozy we krwi, poprawę wrażliwości na insulinę oraz zmniejszenie stanu zapalnego, co przełożyło się na prewencję występowania nieprawidłowości w metabolizmie glukozy. Niezwykle istotny jest fakt, że nie odnotowano szkodliwego wpływu na wykładniki okolicy porodowe, co potwierdza, że *L. rhamnosus* jest bezpieczny do stosowania we wczesnych etapach ciąży [22]. W innym badaniu opublikowanym w 2020 roku sprawdzano wpływ 4-tygodniowej podaży jogurtu suplementowanego probiotykami na metabolizm węglowodanów u kobiet ciężarnych z BMI ≥ 25 kg/m².

Interwencję rozpoczęto od 24. tygodnia ciąży. Po czterech tygodniach odnotowano niższe poziomy glukozy na czczo oraz w 2. godzinie OGTT w grupie kobiet spożywających suplementowany jogurt w porównaniu z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej [28]. W badaniu Dolatkah i wsp. [29] oceniono wpływ suplementacji probiotyków: *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* i *L. delbrueckii bulgaricus* u 64 pacjentek z GDM. Suplementacja została wdrożona między 24. a 28. tygodniem ciąży. Po interwencji zauważono, że poziom cukru we krwi na czczo (FBS, *fasting blood sugar*) oraz wskaźnik HOMA-IR uległ zmniejszeniu w grupie kobiet przyjmujących probiotyki. Ponadto, w badaniu zaobserwowano poprawę wykładników stresu oksydacyjnego i czynników zapalnych oraz zasugerowano, że interwencja z zastosowaniem probiotyków poprzez korzystny wpływ na funkcję bariery jelitowej oraz ogólnoustrojowy i miejscowy stan zapalny odwraca zaburzony metabolizm węglowodanów w GDM [30]. Już wcześniej dowiedziono, iż rozwój GDM może być indukowany stanem zapalnym, stresem oksydacyjnym oraz wspomaganym powstawaniem reaktywnych form tlenu [31]. Pozytywny wpływ na stan zapalny oraz stres oksydacyjny zauważono także w badaniu przeprowadzonym przez Babadi i wsp. [32]. Opisano wówczas, że 6-tygodniowa suplementacja kapsułkami zawierającymi *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* oraz *L. fermentum* reguluje ekspresję genów związanych z insuliną i stanem zapalnym, kontrolę glikemii, markery stanu zapalnego oraz stres oksydacyjny przez co może stanowić obiecujący element terapii dla kobiet z GDM. Podobne wnioski wynikają z badania przeprowadzonego w grupie 60 pacjentek z GDM suplementowanych preparatem *L. acidophilus*, *L. casei* oraz *B. bifidum*, w którym zauważono, że 6-tygodniowa podaż probiotyku powoduje redukcję parametrów, tj. stężenie insuliny i glukozy na czczo, wskaźnik HOMA-IR oraz HOMA- β [33].

Tabela 5. Wpływ suplementacji probiotyków na GDM

Badanie	Badana populacja	Rodzaj badania	Interwencja	Wpływ na metabolizm węglowodanów	Wpływ na inne wskaźniki metaboliczne
Dolatkhah N. i wsp.; 2015 [29] Hajifaraji M. i wsp.; 2018 [30]	Kobiety ciężarne z GDM n = 64	RCT	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii bulgaricus</i> (4 biocap > 4 × 10 ⁹ CFU) Czas trwania: 8 tygodni	↓ poziomu glukozy na czczo, ↓ HOMA-IR	↓ hs-CRP, ↓ TNF-α, poprawa wskaźników stanu zapalnego: peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej oraz dialdehydu malonowego
Karamali M. i wsp.; 2016 [33]	Kobiety ciężarne z GDM n = 60	RCT	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2 × 10 ⁹ CFU/g), <i>Lactobacillus casei</i> (2 × 10 ⁹ CFU/g) i <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2 × 10 ⁹ CFU/g) Czas trwania: 6 tygodni	↓ glukozy i insuliny na czczo, ↓ HOMA-IR i HOMA-β, ↑ QUICKI	↓ poziomu trójglicerydów i cholesterolu frakcji VLDL w surowicy
Wickens K. i wsp.; 2017 [22]	Kobiety ciężarne n = 423	RCT	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (6 × 10 ⁹ CFU) Czas trwania: od 14. do 16. tygodnia ciąży	↓ poziomu glukozy w OGTT	
Babadi M. i wsp.; 2018 [32]	Kobiety ciężarne z GDM n = 48	RCT	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus fermentum</i> (2 × 10 ⁹ CFU/g) Czas trwania: 6 tygodni	↑ QUICKI, ↓ poziomu glukozy i insuliny na czczo, ↓ HOMA-IR	
Asgharian H. i wsp.; 2020 [28]	Kobiety ciężarne n = 130	RCT	5 × 10 ⁸ CFU/g <i>Lactobacillus acidophilus</i> i <i>Bifidobacterium lactis</i> Czas trwania: od 24. tygodnia ciąży do porodu	↓ poziomu glukozy w 2. godzinie OGTT	

CFU (*colony-forming unit*) — jednostka tworząca kolonię; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa; hs-CRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) — białko C-reaktywne wysokiej czułości; HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test obciążenia glukozą; QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) — wskaźnik wrażliwości na insulinę; RCT (*randomized control trial*) — badanie kliniczne z randomizacją; TNF-α (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworu alfa; VLDL (*very low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości

Podsumowując, stosowanie probiotyków stanowi bezpieczny oraz skuteczny element prewencji i terapeutyczny GDM. Podaż preparatów probiotycznych zmniejsza poziom insulinooporności, której występowanie implikuje rozwój GDM. Mimo to potrzebne są dalsze badania, aby określić dokładny mechanizm wpływu probiotyków na organizm ciężarnej kobiety. Warto w nich uwzględnić również odpowiedź na pytanie, czy efekty probiotykoterapii są zależne od sposobu żywienia, obecnego składu mikrobioty je-

litowej, aktywności fizycznej lub momentu włączenia suplementacji.

PREBIOTYKI I SYNBIOTYKI W PREWENCJI I LECZENIU ZABURZEŃ GOSPODARKI WĘGLOWODANOWEJ W CIAŻY

Prebiotyki to składniki żywności, które nie podlegają procesom trawiennym w przewodzie pokarmowym człowieka, natomiast pobudzają rozwój lub aktywność metaboliczną określonych bakterii w jelicie grubym [34]. Liczba artykułów dotyczących wpływu

Tabela 6. Wpływ prebiotyków i synbiotyków na GDM

Badanie	Badana populacja	Rodzaj badania	Interwencja	Wpływ na metabolizm węglowodanów	Inne wnioski
Fei Bb. i wsp.; 2014 [35]	Kobiety ciężarne z GDM n = 97	RCT	SBOS Czas trwania: 8 tygodni	↓ Insuliny na czczo, ↓ HOMA-IR	↑ aktywności katalazy, dysmutazy nadtlenkowej oraz peroksydazy glutationowej
Taghizadeh M. i wsp.; 2014 [38]	Kobiety ciężarne n = 52	RCT	<i>L. sporogenes</i> (18×10^7 CFU/g), 0,72 g inuliny Czas trwania: 9 tygodni	↓ Insuliny na czczo, ↓ HOMA-IR, HOMA-β, ↑ QUICKI	
Ahmadi S. i wsp.; 2016 [36]	Kobiety ciężarne z GDM n = 70	RCT	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> (2×10^9 CFU/g każda) oraz 0,8 g inuliny Czas trwania: 6 tygodni	↓ Insuliny na czczo, ↓ HOMA-IR, HOMA-β, ↑ QUICKI	↓ LDL oraz trójglicerydów
Nabhani Z. i wsp.; 2018 [37]	Kobiety ciężarne z GDM n = 90	RCT	<i>L. acidophilus</i> (5×10^{10} CFU/g), <i>L. plantarum</i> ($1,5 \times 10^{10}$ CFU/g), <i>L. fermentum</i> (7×10^9 CFU/g), <i>L. gasseri</i> (2×10^{10} CFU/g), fruktooligosacharyd (38,5 mg) Czas trwania: 6 tygodni	Brak istotnych różnic w pomiarach glukozy na czczo i innych wskaźnikach metabolizmu insuliny	↑ HDL-C oraz TAC, ↓ skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi

CFU (*colony-forming unit*) — jednostka tworząca kolonię; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciążowa; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; HOMA-IR (*homeostatic model assesment of insulin resistance*) — wskaźnik insulinooporności; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) — wskaźnik wrażliwości na insulinę; RCT (*randomized control trial*) — badanie kliniczne z randomizacją; SBOS (*soybean oligosaccharides*) — oligosacharydy soi; TAC (*total antioxidant capacity*) — całkowita pojemność antyoksydacyjna

prebiotyków na leczenie oraz prewencję GDM jest ograniczona. Jedno z badań przeprowadzone w grupie pacjentek z cukrzycą ciążową (n = 97) wykazało, iż podaż oligosacharydów soi (SBOS) poprzez modulację aktywności enzymów antyoksydacyjnych, obniżenie poziomu glukozy na czczo oraz poprawę wskaźnika HOMA-IR pozytywnie wpływa na przebieg GDM [35]. Dostępnych jest natomiast kilka publikacji opisujących efektywność synbiotyków, czyli preparatów stanowiących połączenie pro- i prebiotyku w prewencji i terapii GDM (tab. 6). Ahmadi i wsp. [36] oceniali wpływ kapsułek zawierających: *L. acidophilus*, *L. casei* i *B. bifidum* (2×10^9 CFU/g każda) oraz 0,8 g inuliny na markery metabolizmu insuliny oraz profil li-

pidowy w GDM. Po 6-tygodniowej interwencji zauważono znaczne obniżenie poziomu insuliny w surowicy krwi, obniżenie wskaźników HOMA-IR oraz HOMA-β, a także wzrost wskaźnika QUICKI. Nie zaobserwowano jednak zmian poziomu glukozy we krwi na czczo. Z kolei Nabhani i wsp. [37] badali wpływ synbiotyków na insulinooporność, insulinooporność, a także profil lipidowy oraz czynniki antyoksydacyjne. Preparat synbiotyczny użyty w badaniu zawierał mieszaninę *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. gasseri* ($1,5\text{--}7,0 \times 10^9\text{--}10$ CFU/g) i fruktooligosacharydu (38,5 mg). Po suplementacji trwającej 6 tygodni nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomie glukozy we krwi na czczo oraz wskaźnikach metabo-

lizmu insuliny. Zauważono z kolei zwiększenie całkowitej pojemności antyoksydacyjnej (TAC, *total antioxidant capacity*), co może przyczyniać się do zmniejszenia stresu oksydacyjnego, istotnego predyktora GDM. Na możliwości wykorzystania synbiotyków w prewencji GDM zwróciła z kolei uwagę praca opublikowana w 2014 roku, w której kobietom w ciąży podawano 18×10^7 CFU/g *L. sporogenes* i 0,72 g inuliny. Po 9-tygodniowej suplementacji odnotowano obniżenie poziomu insuliny we krwi, redukcję HOMA-IR, HOMA- β oraz wzrost QUICKI [38]. Podsumowując, mimo ograniczonej ilości danych naukowych na temat wpływu podaży pre- i synbiotyków u kobiet w ciąży obserwuje się ich potencjał terapeutyczny i prewencyjny w odniesieniu do GDM. Potrzebne są jednak dalsze badania, aby określić bezpieczeństwo stosowania tych substancji, a także określić preferencyjne dawki, czas rozpoczęcia i trwania suplementacji.

PODSUMOWANIE

Cukrzyca ciążowa stanowi jedną z najczęstszych chorób diagnozowanych u kobiet w ciąży, istotnie zwiększającą ryzyko wystąpienia powikłań okołopołożniczych oraz noworodkowych. Donosi się, iż GDM może być indukowana poprzez zmiany w składzie, proporcjach i aktywności mikrobioty jelitowej, które przyczyniają się między innymi do wzrostu przepuszczalności bariery jelitowej, sprzyjając powstawaniu stanów zapalnych oraz zaburzeń metabolicznych, w tym zaburzeń przemian węglowodanów. Dostępne publikacje wykazują pozytywny wpływ suplementacji probiotyków, prebiotyków oraz synbiotyków na zapobieganie, a nawet łagodzenie przebiegu GDM. Istnieje jednak potrzeba prowadzenia dalszych badań w tym zakresie, aby określić bezpieczeństwo ich stosowania, preferencyjny skład preparatów pro- i prebiotycznych oraz najefektywniejszy sposób i czas ich suplementacji.

PIŚMIENNICTWO

- Morton A, Teasdale S. Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022; 96(1): 3–11, doi: [10.1111/cen.14624](https://doi.org/10.1111/cen.14624), indexed in Pubmed: [34724247](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34724247/).
- Mohan N, Banerjee A. Metabolic emergencies in pregnancy. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21(5): e438–e440, doi: [10.7861/clinmed.2021-0496](https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0496), indexed in Pubmed: [34507926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34507926/).
- Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS. Physiology, Maternal Changes. StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539766/> (17.01.2022).
- Trapali M. Pregnancy and carbohydrate metabolism. *JOJ Nurse Health Care*. 2020; 11(5): 555825, doi: [10.19080/JOJNHC.2020.11.555825](https://doi.org/10.19080/JOJNHC.2020.11.555825).
- Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, et al. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekolog Perinatol Prakt*. 2017; 2(5): 215–29.
- Grzelak T, Janicka B, Kramkowska M, et al. Cukrzyca ciążowa – skutki niewyrównania i podstawy regulacji glikemii. *Nowiny Lekarskie*. 2013; 82(8): 163–169.
- Cypryk K. Cukrzyca ciążowa — rozpoznawanie i leczenie. *Ginekolog Perinatol Prakt*. 2016; 1(2): 41–44.
- Otto-Buczowska E. Zaburzenia metabolizmu glukozy w czasie ciąży — mechanizmy, diagnostyka i leczenie, co nowego? *Forum Med Rodz*. 2017; 11(3): 101–106.
- Rembieska-Jarosińska E, Kowalska M. Cukrzyca ciążowa – epidemiologia i możliwości kontroli czynników ryzyka. *Hygeia Public Health*. 2019; 54(1): 1–5.
- Szajewska H. Probiotyki – aktualny stan wiedzy i zalecenia dla praktyki klinicznej. *Med. Prakt.* , 2017; 7-8. : 19–37.
- Skrzydło-Radomańska B, Wroniecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Varia Medica*. 2019; 3(1): 18–26.
- Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus. *Gut*. 2018; 67(9): 1614–1625, doi: [10.1136/gutjnl-2018-315988](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315988), indexed in Pubmed: [29760169](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760169/).
- Ponzo V, Fedele D, Goitre I, et al. Diet-Gut microbiota interactions and gestational diabetes mellitus (GDM). *Nutrients*. 2019; 11(2), doi: [10.3390/nu11020330](https://doi.org/10.3390/nu11020330), indexed in Pubmed: [30717458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717458/).
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332–1345, doi: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041), indexed in Pubmed: [27259147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259147/).
- Ye G, Zhang L, Wang M, et al. The Gut Microbiota in Women Suffering from Gestational Diabetes Mellitus with the Failure of Glycemic Control by Lifestyle Modification. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 6081248, doi: [10.1155/2019/6081248](https://doi.org/10.1155/2019/6081248), indexed in Pubmed: [31772944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31772944/).
- Kuang YS, Lu JH, Li SH, et al. Connections between the human gut microbiome and gestational diabetes mellitus. *Gigascience*. 2017; 6(8): 1–12, doi: [10.1093/gigascience/gix058](https://doi.org/10.1093/gigascience/gix058), indexed in Pubmed: [28873967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873967/).

17. Zheng W, Xu Q, Huang W, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with reduced dynamics of gut microbiota during the first half of pregnancy. *mSystems*. 2020; 5(2), doi: [10.1128/mSystems.00109-20](https://doi.org/10.1128/mSystems.00109-20), indexed in Pubmed: [32209715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209715/).
18. Ferrocino I, Ponzio V, Gambino R, et al. Changes in the gut microbiota composition during pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). *Sci Rep*. 2018; 8(1): 12216, doi: [10.1038/s41598-018-30735-9](https://doi.org/10.1038/s41598-018-30735-9), indexed in Pubmed: [30111822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30111822/).
19. Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2016; 5(1): 1–9, doi: [10.1530/EC-15-0094](https://doi.org/10.1530/EC-15-0094), indexed in Pubmed: [26555712](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555712/).
20. Suez J, Shapiro H, Elinav E. Role of the microbiome in the normal and aberrant glycemic response. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 6: 59–73, doi: [10.1016/j.clnex.2016.01.001](https://doi.org/10.1016/j.clnex.2016.01.001).
21. Crusell MK, Hansen TH, Nielsen T, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018; 6(1): 89, doi: [10.1186/s40168-018-0472-x](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0472-x), indexed in Pubmed: [29764499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764499/).
22. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017; 117(6): 804–813, doi: [10.1017/S0007114517000289](https://doi.org/10.1017/S0007114517000289), indexed in Pubmed: [28367765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367765/).
23. Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2017; 9(5), doi: [10.3390/nu9050461](https://doi.org/10.3390/nu9050461), indexed in Pubmed: [28475161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475161/).
24. Zheng J, Feng Q, Zheng S, et al. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0197771, doi: [10.1371/journal.pone.0197771](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197771), indexed in Pubmed: [29782556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782556/).
25. Okesene-Gafa KAm, Moore AE, Jordan V, et al. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 6: CD012970, doi: [10.1002/14651858.CD012970.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012970.pub2), indexed in Pubmed: [32575163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32575163/).
26. Peng TR, Wu TW, Chao YC. Effect of Probiotics on the Glucose Levels of Pregnant Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2018; 54(5): 77, doi: [10.3390/medicina54050077](https://doi.org/10.3390/medicina54050077), indexed in Pubmed: [30388861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388861/).
27. Hasain Z, Che Roos NA, Rahmat F, et al. Diet and pre-intervention washout modifies the effects of probiotics on gestational diabetes mellitus: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3045, doi: [10.3390/nu13093045](https://doi.org/10.3390/nu13093045), indexed in Pubmed: [34578921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578921/).
28. Asgharian H, Homayouni-Rad A, Mirghafourvand M, et al. Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020; 59(1): 205–215, doi: [10.1007/s00394-019-01900-1](https://doi.org/10.1007/s00394-019-01900-1), indexed in Pubmed: [31069459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069459/).
29. Dolatkah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, et al. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr*. 2015; 33: 25, doi: [10.1186/s41043-015-0034-9](https://doi.org/10.1186/s41043-015-0034-9), indexed in Pubmed: [26825666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26825666/).
30. Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, et al. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018; 27(3): 581–591, doi: [10.6133/apjcn.082017.03](https://doi.org/10.6133/apjcn.082017.03), indexed in Pubmed: [29737805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29737805/).
31. Piuri G, Basello K, Rossi G, et al. Methylglyoxal, glycated albumin, PAF, and tnf- α : possible inflammatory and metabolic biomarkers for management of gestational diabetes. *Nutrients*. 2020; 12(2), doi: [10.3390/nu12020479](https://doi.org/10.3390/nu12020479), indexed in Pubmed: [32074941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074941/).
32. Babadi M, Khorshidi A, Aghadavood E, et al. The effects of probiotic supplementation on genetic and metabolic profiles in patients with gestational diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019; 11(4): 1227–1235, doi: [10.1007/s12602-018-9490-z](https://doi.org/10.1007/s12602-018-9490-z), indexed in Pubmed: [30535534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30535534/).
33. Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2016; 42(4): 234–241, doi: [10.1016/j.diabet.2016.04.009](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.009), indexed in Pubmed: [27209439](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27209439/).
34. Skrzydło-Radomańska B, Wronecki J. Czy mikrobiotę jelitową można skutecznie modyfikować? *Varia Medica*. 2019; 3(1): 18–26.
35. Fei Bb, Ling Li, Hua C, et al. Effects of soybean oligosaccharides on antioxidant enzyme activities and insulin resistance in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Food Chem*. 2014; 158: 429–432, doi: [10.1016/j.foodchem.2014.02.106](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.02.106), indexed in Pubmed: [24731365](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731365/).
36. Ahmadi S, Jamilian M, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. The effects of synbiotic supplementation on markers of insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr*. 2016; 116(8): 1394–1401, doi: [10.1017/S0007114516003457](https://doi.org/10.1017/S0007114516003457), indexed in Pubmed: [27681077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681077/).
37. Nabhani Z, Hezaveh SJ, Razmpoosh E, et al. The effects of synbiotic supplementation on insulin resistance/sensitivity, lipid profile and total antioxidant capacity in women with gestational diabetes mellitus: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 138: 149–157, doi: [10.1016/j.diabres.2018.02.008](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.008), indexed in Pubmed: [29432772](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432772/).
38. Taghizadeh M, Asemi Z. Effects of synbiotic food consumption on glycemic status and serum hs-CRP in pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Hormones (Athens)*. 2014; 13(3): 398–406, doi: [10.14310/horm.2002.1489](https://doi.org/10.14310/horm.2002.1489), indexed in Pubmed: [25079465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25079465/).