

Wpływ odżywiania matki na rozwój płodu

The impact of maternal nutrition on fetal development

SŁAWOMIR MRZYGŁÓD

Konsultacyjna Poradnia Żywienia Katedry Higieny I Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Odżywianie matki jest głównym czynnikiem wewnątrzmacicznym, który może wpływać na rozwój płodu i może mieć konsekwencje w przyszłym życiu dziecka. Zjawisko to może wyjaśniać teorię o „płodowej genezie chorób wieku dorosłego.” Innymi słowy, odżywianie matki może mieć wpływ na metabolizm, fizjologię i ekspresję genomu płodu, które z kolei mogą predysponować do rozwoju metabolicznych, endokrynologicznych i sercowo-naczyniowych chorób w wieku dorosłym. Wiele badań pokazuje, że zarówno niedożywienie matki jak i spożywanie przez matkę nadmiernej ilości pokarmów w okresie ciąży może być szkodliwe dla rozwijającego się płodu. Dlatego też tak ważne jest promowanie właściwego odżywiania kobiet w czasie ciąży i przed ciążą, gdyż zapewni ono nie tylko optymalny rozwój płodu, ale także może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób wieku dorosłego.

Słowa kluczowe: żywienie matki, płód, rozwój płodu

Maternal nutrition is the main intrauterine factor which can change the expression of fetal development and may have consequences in the future. This phenomenon can explain the theory of “fetal origins of adult diseases.” In other words, maternal nutrition may have an impact on the metabolism, physiology and expression of fetal genome which, in turn, can predispose to development of metabolic, endocrine and cardiovascular diseases in adult life. Many studies show that maternal undernutrition and overnutrition in pregnancy may be harmful to fetal development. Therefore, is very important to promote optimal maternal nutrition during and before pregnancy. It will not only ensure optimal fetal development, but it can also reduce the risk of diseases in adulthood.

Key words: maternal nutrition, fetus, fetal development

© Probl Hig Epidemiol 2007, 88(4): 402-407

www.phie.pl

Nadesłano: 12.11.2007

Zakwalifikowano do druku: 27.12.2007

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Lek. med. Sławomir Mrzygłód

Katedra Higieny I Epidemiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

ul. S. Jaracza 63, 90-251 Łódź, tel. (+48-42) 678-16-88,

fax (+48-42) 678-67-66, e-mail: kathig@csk.umed.lodz.pl

Wprowadzenie

Odżywianie kobiety w okresie poprzedzającym ciążę oraz podczas ciąży ma bardzo duże znaczenie dla zapewnienia prawidłowego przebiegu ciąży, optymalnego rozwoju dziecka, dla jego zdrowia po urodzeniu, w pierwszych latach życia, a nawet w wieku dorosłym. Problem ten jest na tyle ważny i poparty wynikami wielu badań, że WHO zaleca popularyzowanie zasad zdrowego żywienia kobiet w ciągu całego ich życia, a szczególnie w okresie prekonceptyjnym i w ciąży. Świadczyć może o tym dokument opublikowany przez WHO w 2004 r. w którym czytamy: „Zdrowe odżywianie w pierwszych latach życia dziecka procentuje przez całe życie. Znaczenie ma już odżywianie matki w czasie ciąży, ponieważ rzutuje ono na rozwój płodu. Niedożywienie płodu zwiększa ryzyko rozwoju chorób cywilizacyjnych w późniejszym okresie życia człowieka” [1].

Odżywianie matki odgrywa główną rolę we wzroście i rozwoju płodu. Pomimo, że znaczny wysiłek ostatnich lat został położony na zdefiniowanie potrzeb żywieniowych zwierząt, optymalne żywienie podczas ciąży pozostawia znaczący problem dla wielu gatunków zwierząt. Pomimo zaawansowanej opieki prenatalnej matki i płodu, około 5% noworodków urodzonych w USA cierpi z powodu wewnątrzmacicznego opóźnienia wzrostu [2,3]. W trakcie ostatnich dziesięciu lat, niepodważalne badania epidemiologiczne powiązały *wewnątrzmaciczny niedorozwój płodu* z etiologią wielu przewlekłych chorób występujących w wieku dorosłym u ludzi i zwierząt [4,5]. Te intrygujące odkrycia zachęciły do bardziej szczegółowych badań na zwierzętach w celu identyfikacji podstaw biochemicznych do żywieniowego programowania rozwoju płodowego i jego długoterminowych konsekwencji dla zdrowia [6-9]. Artykuł ten stanowi przegląd ostatnich postępów na tym polu badań.

Środowisko wewnątrzmaciczne jako główny czynnik wpływający na wewnątrzmaciczny rozwój płodu

Wielorakie genetyczne i środowiskowe czynniki wpływają na rozwój płodu [10]. Chociaż genom płodu wpływa zasadniczo na potencjał wzrostu w macicy, wzrasta ilość danych, które wskazują, że środowisko wewnątrzmaciczne jest głównym determinantem rozwoju płodu. Są także dowody na to, że środowisko wewnątrzmaciczne płodu może mieć większe znaczenie dla etiologii przewlekłych chorób wieku dorosłego niż jego garnitur genetyczny. Na przykład w ciążyach bliźniaczych dziecko z wewnątrzmacicznym opóźnieniem wzrostu ma większe prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 niż rodzeństwo z normalnym wzrostem płodowym [11]. Wśród wewnątrzmacicznych czynników środowiskowych, odżywianie odgrywa największą rolę w rozwoju łożyska i płodu [5].

Niedożywienie a wewnątrzmaciczny rozwój płodu

Matczyne niedożywienie podczas ciąży redukuje łożyskowy i płodowy wzrost zarówno u zwierząt jak i ludzi [5,11]. Kobiety mające przed ciążą niedowagę częściej rodzą dzieci z niską masą urodzeniową (poniżej 2500 g), a umieralność okołoporodowa jest u ich dzieci zjawiskiem częstszym niż u dzieci kobiet o prawidłowej masie ciała czy kobiet z nadwagą. Szczególnym ryzykiem małej masy urodzeniowej obarczone są dzieci matek zbyt szczupłych przed ciążą i jednocześnie przybyszających na wadze zbyt mało podczas ciąży [4,12]. Dostępne dowody sugerują, że wzrost płodu jest najbardziej podatny na niedobory żywieniowe w matczynej diecie (np. białko i mikroelementy) podczas okresu okołoimplantacyjnego i w okresie gwałtownego rozwoju łożyska [8,9]. Płodowe niedożywienie dość często występuje w świecie zwierząt. Dla przykładu, niedobory żywieniowe u owiec w zachodnich Stanach Zjednoczonych są często poniżej 50% niż zalecenia *National Research Council* [13]. Nie poddane suplementacji owce pastwiskowe tracą znacznie masę ciała podczas ciąży, a ich zdrowie, rozwój płodu i wyniki laktacji są znacznie narażone na szwank. U świń, nieproporcjonalne dostarczanie żywności podczas ciąży skutkuje 15-20% ilością prosiąt z niską masą urodzeniową (<1,1 kg), których poporodowe wskaźniki przeżycia i wzrostu są znacznie zmniejszone. Dlatego też, słabe wyniki niektórych zwierząt podczas poporodowego wzrostu i fazy końcowej mogą być konsekwencją słabego wzrostu w macicy.

Niedożywienie u kobiet ciężarnych może być przyczyną niskiego spożycia składników odżywczych

z powodu zarówno ograniczonego spożycia żywności jak i poważnych nudności czy wymiotów znanych jako wymioty ciężarnych. Przypadłość ta dotyczy około 1-2% ciężarnych i zwykle występuje około 16. tygodnia ciąży [14]. Kobiety mogą być także narażone na zwiększone ryzyko niedożywienia z powodu zbyt wczesnej lub zbyt późnej ciąży. W sytuacji, gdy nastoletnia matka sama jest w okresie wzrostu, konkuruje o pokarm z płodem. Także krótkie odstępy między ciążami skutkują uszczupleniem składników odżywczych już od samego początku trwania ciąży. Niska masa urodzeniowa i przedwczesne porody zdarzają się dwukrotnie częściej u młodocianych ciężarnych niż wśród kobiet dorosłych, a śmiertelność noworodków młodocianych matek jest prawie trzykrotnie wyższa niż w grupie kobiet dorosłych [15]. Ponadto, już sama niewydolność łożyska może skutkować ograniczonym transferem składników odżywczych od matki do płodu, prowadząc do niedożywienia i nieprawidłowego rozwoju wewnątrzmacicznego płodu [10]. Ostatecznie, z powodu zawodnictwa o składniki odżywcze, ciążę wielorakie będące wynikiem technik reprodukcji są często obarczone ryzykiem niedożywienia, a co za tym idzie ograniczeniem wzrostu płodów [5]. A zatem, zarówno warunki żywieniowe jak i różnego rodzaju zaburzenia fizjologii mogą wpływać na ograniczenie prawidłowego rozwoju płodu spowodowane brakiem składników odżywczych.

Przekarmienie a wewnątrzmaciczny rozwój płodu

Znaczące problemy zdrowotne zwierząt jak i kobiet w wieku reprodukcyjnym mogą być spowodowane nadwagą lub otyłością, która często jest wynikiem przekarmienia. Przekarmienie może być wynikiem nadmiernej podaży energii i/lub białek. Rozległe badania pokazały, że matczyne przekarmienie ogranicza prawidłowy rozwój łożyska i płodu, i jest związana ze zwiększoną częstością poronień i śmiertelnością noworodków u szczurów, świń i owiec [15,16]. Wyniki ostatnich studiów epidemiologicznych wskazują, że 30-45% dorosłej populacji USA (podobnie w Polsce) wykazuje nadwagę lub otyłość [17]. Wiele kobiet z nadwagą lub otyłością niewątpliwie zachodzi w ciążę i kontynuuje nadmierną podaż żywności podczas ciąży [18]. Kobiety te zwykle przybierają na wadze podczas pierwszej ciąży i gromadzą więcej tłuszczu podczas kolejnych ciąż. Matczyzna otyłość lub nadwaga przed lub w trakcie ciąży mogą spowodować ograniczenia rozwoju płodu i wiązać się ze zwiększonymi wskaźnikami śmiertelności i chorobowości noworodków.

Problemy zdrowotne związane z wewnątrzmacicznym ograniczeniem rozwoju płodu

Wewnątrzmaciczne ograniczenie rozwoju płodu może być przyczyną okołoporodowych jak i neonatologicznych komplikacji. Dla przykładu, jest ono odpowiedzialne za około 50% martwo urodzonych noworodków. Noworodki, których masa nie przekracza 2,5 kg przy porodzie, mają śmiertelność szacowaną na 5 do 30 razy większą niż noworodki z prawidłową masą ciała, podczas gdy te z masą ciała mniejszą niż 1,5 kg mają wskaźniki śmiertelności większe od 70 do 100 razy [2]. Noworodki z ograniczonym rozwojem wewnątrzmacicznym, jeśli przeżyją, często mają zwiększone ryzyko rozwoju chorób neurologicznych, oddechowych, pokarmowych czy krążeniowych w okresie noworodkowym. Zarówno badania epidemiologiczne jak i eksperymentalne sugerują, że ograniczony rozwój wewnątrzmaciczny przyczynia się do większego ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych w wieku dorosłym. Dla przykładu, u osób, które w łonie matki były narażone na klęskę głodu w Holandii w latach 1944-1945 notowano częściej wyższe wskaźniki oporności na insulinę, częściej zapadały na choroby sercowo-naczyniowe, miały wyższe wskaźniki zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym [19]. Badanie kohortowe 15 000 szwedzkich kobiet i mężczyzn urodzonych w latach 1915-1929 dostarczyło najbardziej przekonujących dowodów na bliską korelację pomiędzy ograniczonym rozwojem płodu, a zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu choroby niedokrwiennej serca [20]. A zatem, środowisko wewnątrzmaciczne płodu może zmieniać ekspresję jego genomu i mieć długofalowe konsekwencje. Zjawisko to zostało nazwane „programowaniem płodowym”, które prowadzi do wcześniejszej teorii „płodowej etiologii chorób wieku dorosłego” [5]. Wynika stąd wniosek, że zmiany w żywieniu płodu i stan hormonalny mogą skutkować adaptacją rozwojową, która na stałe zmienia budowę, fizjologię i metabolizm potomstwa, predysponując jednostki do rozwoju chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych w okresie dorosłości.

Mechanizmy biochemiczne ograniczonego rozwoju wewnątrzmacicznego

Brak wiedzy na temat mechanizmów powstawania ograniczonego rozwoju wewnątrzmacicznego uniemożliwia rozwój efektywnych opcji terapeutycznych. Ponieważ zarówno badania oceniające rozwój jak i żywienie często zawierają elementy procedur inwazyjnych, ze względów praktycznych i etycznych występują przeszkody do ich przeprowadzania. Dlatego też, powszechnie do tego typu badań wykorzystuje się modele zwierzęce (np. myszy, szczury, świny i owce). Dostępne badania, w których omawiany

jest temat ewentualnych mechanizmów biochemicznych sugerują, że kluczową rolę w rozwoju płodu odgrywa aminokwas arginina [21].

Decydująca rola tlenu azotu i poliamin dla rozwoju płodu i łożyska

Arginina jest wspólnym substratem dla syntezy tlenu azotu i poliamin [21]. Tlenek azotu jest głównym czynnikiem rozkurczającym mięśniówkę gładką naczyń krwionośnych i odgrywa ważną rolę w regulacji przepływu krwi pomiędzy płodem i łożyskiem, dlatego też ma znaczenie dla prawidłowego transferu składników żywieniowych i tlenu od matki do płodu [22]. Poliamidy z kolei odgrywają rolę regulatorów syntezy DNA i białek, dlatego też, odpowiadają za proliferację i różnicowanie komórek [21,23]. Tak więc, tlenek azotu i poliaminy są kluczowymi regulatorami angiogenezy i embriogenezy [24] czyli rozwoju płodu i łożyska. Tę zasadniczą rolę tlenu azotu i poliamin można zaprezentować podając przykłady przeprowadzonych badań. W jednym z badań, ograniczenie syntezy tlenu azotu u szczurów czy niedobór tlenu azotu u myszy skutkowało ograniczeniem wewnątrzmacicznego rozwoju płodów [25]. W innym, zahamowanie syntezy poliamin zapobiegało embriogenezie u myszy, a zahamowanie syntezy łożyskowych poliamin redukowało rozmiar łożyska i osłabiało rozwój płodu [23]. Jeszcze inne badanie udowodniło, że ograniczony rozwój wewnątrzmaciczny płodu u ludzi jest związany z obniżoną ilością całkowitej syntezy tlenu azotu a przy obniżonym transporcie argininy obniżonej syntezie tlenu azotu w komórkach *endothelium* żył pępkowych. Ostatecznie, niedobory argininy u matki powodują ograniczenie rozwoju płodu, a także wzrost śmiertelności okołoporodowej u szczurów, podczas gdy dieta suplementowana arginina wycofuje ograniczenia wzrostu płodów u szczurów z ograniczeniem rozwoju spowodowanym niedotlenieniem i inhibitorami syntezy tlenu azotu [26].

Wpływ witamin i minerałów na rozwój płodu

Jedną z najważniejszych dla prawidłowego rozwoju płodu witamin jest folacyna – kwas foliowy. Bierze ona udział w wytwarzaniu kwasów nukleinowych, który to proces nasila się w okresie ciąży, stąd zapotrzebowanie na tą witaminę wzrasta dwukrotnie. Trzeba także pamiętać, że kwas foliowy odgrywa również dużą rolę w wytwarzaniu krwi – zarówno matki, jak i płodu. Jego niedobór w okresie poprzedzającym zapłodnienie i w pierwszych tygodniach ciąży sprzyja powstawaniu wrodzonych wad układu nerwowego u płodu [27].

Z kolei niedobór witaminy A może być przyczyną upośledzenia wzrostu wewnątrzmacicznego, ale dużo bardziej niebezpieczne może być jej przedawkowanie gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia wad rozwojowych u noworodka [4].

Także niedobór żelaza może być przyczyną niskiej masy urodzeniowej noworodka i porodu przedwczesnego. Wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych w krajach europejskich wykazują, że wśród miesiączkujących kobiet niedobory żelaza występują u 10-30%, a niedokrwistość z niedoboru żelaza u 1,5-14%. Rozpowszechnienie niedokrwistości z niedoboru żelaza u kobiet ciężarnych sięga 6-30%. Jeszcze wyższe wskaźniki niedoborów dotyczą krajów, gdzie uzupełnianie niedoborów podczas ciąży nie jest rozpowszechnione [12, 28].

Niedobory cynku odpowiadają często za przyczynę niepłodności, poronień, malformacji, a także za ograniczenie wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, porody wcześniacze i porody po czasie, śmiertelność okołoporodową a także zmiany dotyczące łożyska. Grupą najbardziej narażoną na niedobory cynku, są nie tylko osoby z niedostateczną podażą żywności (szczególnie białka), ale także osoby z zaburzeniami w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego jak ma to miejsce w chorobie trzewnej, osoby z zespołem jelita nadwrażliwego, u osób z cukrzycą, leczonych lekami moczopędnymi czy nadużywających alkoholu. Prawidłowe spożycie cynku lub jego uzupełnianie odgrywa dużą rolę w zapobieganiu niskiej masie urodzeniowej dziecka i porodowi przedwczesnemu [29].

Wyniki wielu badań sugerują, że odpowiednio duże spożycie magnezu we wczesnym okresie ciąży wiąże się z większą masą urodzeniową dziecka. Uzupełnianie niedoborów tego pierwiastka podczas ciąży może więc przyczynić się do zmniejszenia występowania niskiej masy urodzeniowej.

Metabolizm lipidów w ciąży i ich wpływ na rozwój płodu

We wczesnej ciąży dochodzi do zwiększonego gromadzenia tłuszczu w organizmie kobiety, co jest spowodowane zarówno nadmiernym spożyciem jak i zwiększoną lipogenezą. W późniejszym okresie ciąży dochodzi do przyspieszonego uwalniania zapasów tłuszczu, które odgrywają kluczową rolę w rozwoju płodu. Oprócz wykorzystania kwasów tłuszczowych transportowanych przez łożysko, płód wytwarza je także z dwóch innych produktów: gliceroli i ciał ketonowych. Chociaż glicerol przechodzi przez łożysko w niewielkich ilościach, jest to preferowany substrat do matczynej glukoneogenezy, a matczyne glukoza jest ilościowo głównym składnikiem przecho-

dzącym przez łożysko. Podniesienie poziomu ektogenezy podczas okresu braku pożywienia i łatwym transporcie ketonów do płodu pozwala matczynym ciałom ketonowym dotrzeć do płodu, gdzie mogą być wykorzystane jako substrat do przemian metabolicznych równie dobrze jak substrat lipogenezy. Pomimo, że matczyne cholesterol jest ważnym źródłem cholesterolu dla płodu we wczesnym okresie ciąży, jego znaczenie spada do minimum w późniejszym okresie, kiedy to tkanki płodu uzyskują możliwość syntezy własnego cholesterolu. Matczyne hipertrójglicydemia jest charakterystyczną cechą podczas ciąży i koresponduje z gromadzeniem trójglicerydów nie tylko we frakcji LDL lipoprotein ale także we frakcji HDL. Chociaż trójglicerydy nie przechodzą przez barierę łożyska, obecne w łożysku receptory lipoprotein wraz z lipazą lipoprotein, fosfolipazą A2 i wewnątrzkomórkowymi aktywatorami lipazy pozwalają na uwolnienie do płodu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych transportowanych jako trójglicerydy w matczyne lipoproteinach. Normalny rozwój płodu wymaga dostępności zarówno niezbędnych kwasów tłuszczowych jak i długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, a stan odżywienia matki podczas ciąży jest związany z rozwojem płodu. Jednakże, nadmierna podaż pewnych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych może spowodować zarówno zmniejszenie ilości kwasu arachidonowego jak i lipidów biorących udział w peroksydacji, w konsekwencji doprowadzając do zmniejszenia przestrzeni antyoksydacyjnej [30].

W badaniach przeprowadzonych u wcześniaków karmionych sztucznie wykazano, że niedobór kwasów omega-3 przyczynia się do pojawienia się u tych dzieci zaburzeń rozwoju siatkówki, zaburzeń w ostrości widzenia i widzenia stereoskopowego. Dlatego ważne wydaje się odpowiednie spożycie kwasów omega-3 podczas ciąży. Wykazano, że wzbogacenie pożywienia długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 podczas ciąży i karmienia piersią sprzyja lepszemu rozwojowi intelektualnemu dzieci. Na niedobory kwasów omega-3 podczas ciąży narażone są szczególnie wieloródki, u których odstęp czasu pomiędzy kolejnymi ciążami był krótki. Podczas ciąży bowiem, z powodu zwiększonego zapotrzebowania, wyczerpują się rezerwy kwasów omega-3. Jeśli więc odstęp między kolejnymi ciążami jest zbyt krótki, czas na odbudowę rezerw jest niewystarczający. Niedobory kwasów omega-3 utrzymują się jeszcze przez 6 miesięcy po porodzie. Na niedobory kwasów omega-3 narażone są również ciężarne wegetarianki, a zwłaszcza weganki. Ich pożywienie charakteryzuje się na ogół niewystarczającą zawartością kwasów omega-3 przy względnie dużej zawartości pochodzących z pokarmów roślinnych kwasów z ro-

dziny omega-6. Zaburzony stosunek kwasów omega-6 do omega-3 w pożywieniu, pogłębia względny niedobór kwasów omega-3 z powodu konkurowania o te same enzymy metabolizujące obie grupy kwasów tłuszczowych. Niedobór kwasów omega-3 może się także nasilić u osób spożywających duże ilości izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych. Dzieje się tak dlatego, że izomery trans, podobnie jak kwasy omega-6, konkurują o te same enzymy biorące udział w dalszym metabolizmie, powodując względny niedobór kwasów omega-3 [12].

Gospodarka węglowodanowa matki a rozwój płodu

Upośledzona tolerancja węglowodanów u kobiety prowadzi do wielu nieprawidłowości w metabolizmie jej potomstwa. Następstwa mogą być wczesne i dotyczyć rozwoju w okresie płodowym lub odległe, widoczne dopiero w życiu pozajonowym. Stymulowane wydzielanie insuliny zostało przebadane w odpowiedzi na bodziec glukozy, najsilniejszy stymulator wydzielania insuliny. Gwałtowny wzrost poziomu glikemii w pewnych granicach u ludzi pobudza gwałtowne początkowe wydzielanie pierwszej fazy insuliny (1-3 min.). Wielkość wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec glukozy wzrasta równolegle do wielkości glikemii aż do maksymalnego efektu, tj. do około 150 mg% powyżej podstawowego poziomu glikemii. Druga faza wydzielania insuliny pojawia się i utrzymuje tak długo, jak długo występuje hiperglikemia i zwykle trwa od 10 do 60 min. po pojedynczej podaży glukozy [31]. Utrzymująca się hiperglikemia utrzymuje się powyżej dwóch godzin, synteza insuliny znacznie maleje, a jej poziom jest niedostateczny do utrzymania normoglikemii. Ponieważ glukoza pobudza komórki B i D, podczas gdy aminokwasy pobudzają komórki A z następową sekrecją glukagonu, wielkość insuliny oraz innych hormonów uwal-

nianych podczas posiłków zależy od stosunku spożywanych węglowodanów do białek. Posiłki bogate w węglowodany pobudzają przede wszystkim uwalnianie insuliny. Posiłki bogate w białka bardziej pobudzają wydzielanie glukagonu [32].

Prawidłowa ciąża charakteryzuje się dwoma głównymi zmianami w fizjologii insuliny:

1. zmniejszeniem zdolności insuliny do zużycia glukozy
2. zwiększeniem sekrecji insuliny przez komórki B.

Podczas trwania ciąży od jej początku do chwili porodu zdolność insuliny do pobudzania zużycia glukozy spada o 50-70%, a odpowiedź wydzielnicza insuliny na pokarmy zawierające glukozę wzrasta 2-, a nawet 3-krotnie [31].

Nie wiadomo nadal w jakim stopniu poziom insuliny wpływa na rozwój ciąży i na stan płodu w momencie urodzenia. Piśmiennictwo szeroko traktuje na temat hipertrofii płodowej u kobiet chorych na cukrzycę. Autor nie znalazł natomiast w piśmiennictwie prac omawiających zależność wzrostu płodu od wartości insulinemii dobowej w ciąży niepowikłanej cukrzycą.

Wnioski

Rozwój płodu jest bardzo wrażliwy na stan odżywienia matki w okresie okołoimplantacyjnym i w okresie szybkiego wzrostu łożyska (pierwszy trymestr ciąży). Matczyne niedożywienie lub nadmierne odżywienie podczas ciąży mogą zaburzyć rozwój płodu. Podsumowując, nowa wiedza na temat mechanizmów regulujących rozwój płodu będzie niezbędna przy ustalaniu nowych strategii mających na celu profilaktykę ograniczonego rozwoju płodu. Zrozumienie wielopłaszczyznowej roli składników odżywczych i ich wpływ na ekspresję genomu będzie miało szerokie zastosowanie w prewencji wielu chorób.

Piśmiennictwo / References

1. ***Food and Health in Europe: A New basis for action. WHO, 2004.
2. Marsal K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002, 14: 127-135.
3. Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol* 2005, 569: 1-12.
4. Szamotulska K, Szostak-Węgierek D. Mała masa urodzeniowa a zespół X w wieku dorosłym („hipoteza Barquera”). *Diabetologia Polska* 1999, 6: 56-61.
5. Barker DJP, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod* 1997, 2: 105-112.
6. Scheaffer AN, Caton JS, Redmer DA, Reynolds LP. The effect of dietary restriction, pregnancy, and fetal type in different ewe types on fetal weight, maternal body weight, and visceral organ mass in ewes. *J Anim Sci* 2004, 82(6): 1826-38.
7. Sugden MC, Holness MJ. Gender-specific programming of insulin secretion and action. *J Endocrinol* 2002, 175: 757-767.
8. Wu G, Pond WG, Flynn SP, Ott TL, Bazer FW. Maternal dietary protein deficiency decreases nitric oxide synthase and ornithine decarboxylase activities in placenta and endometrium of pigs during early gestation. *J Nutr* 1998, 128: 2395-2402.
9. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004, 20: 63-68.
10. Bell AW, Ehrhardt RA. Regulation of placental nutrient transport and implications for fetal growth. *Nutr Res Rev* 2002, 15: 211-230.

11. Phillips DW, Barker DJP, Hales CN, First S, Osmond C. Thinness at birth and insulin resistance. *Diabetologia* 1994, 37: 150-154.
12. Szostak-Węgierek D, Cichocka A. *Żywnienie kobiet w ciąży*. PZWL Warszawa 2005.
13. Thomas VM, Kott RW. A review of Montana winter range ewe nutrition research. *Sheep Goat Res J* 1995, 11: 17-24.
14. Snell LH, Haughey BP, Buck G, Marecki MA. Metabolic crisis: hyperemesis gravidarum. *J Perinat Neonat Nurs* 1998, 12: 26-37.
15. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr* 2003, 133: 1732S-1736S.
16. Wallace JM, Bourke DA, Aitken RP, Milne JS, Hay WW. Placental glucose transport in growth-restricted pregnancies induced by overnourished adolescent sheep. *J Physiol* 2003, 547: 85-94.
17. Ziemiański Ś. *Podstawy prawidłowego żywienia człowieka*. Instytut Danone Warszawa 1998.
18. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002, 14: 601-606.
19. Lumey LH. Reproductive outcome in women prenatally exposed to undernutrition: a review of findings from the Dutch famine birth cohort. *Proc Nutr Soc* 1998, 57: 129-135.
20. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova L, Mohsen R, Berglund L, Lithell UB, McKeigue PM. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15000 Swedish men and women born 1915-29. *Br Med J* 1998, 317: 241-245.
21. Ishida M, Hiramatsu Y, Masuyama H, Mizutani Y, Kudo T. Inhibition of placental ornithine decarboxylase by DL-[alpha]-difluoro-methyl ornithine causes fetal growth restriction in rat. *Life Sci* 2002, 70: 1395-1405.
22. Bird IM, Zhang LB, Magness RR. Possible mechanisms underlying pregnancy-induced changes in uterine artery endothelial function. *Am J Physiol* 2003, 284: R245-R258.
23. Ishida M, Hiramatsu Y, Masuyama H, Mizutani Y, Kudo T. Inhibition of placental ornithine decarboxylase by DL-[alpha]-difluoro-methyl ornithine causes fetal growth restriction in rat. *Life Sci* 2002, 70: 1395-1405.
24. Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. *Biol Reprod* 2001, 64: 1033-1040.
25. Hefler LA, Reyes CA, O'Brien WE, Gregg AR. Perinatal development of endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Biol Reprod* 2001, 64: 666-673.
26. Hata T, Hashimoto M, Manabe A, Aoki S, Lida K, Masumura S, Miyazaki K. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. *Human Reprod* 1998, 13: 1070-1073.
27. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *NEJM* 1992, 327, 1832-5.
28. ***Institute of Medicine, National Academy of Science: *Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for Prevention, Detection, and Management among US Children and Woman in Childbearing Age*. Washington, DC, National Academy Press, 1993.
29. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Mar 15, 678:178-92. Review.
30. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002 Oct 19(1): 43-55. Review.
31. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese woman with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am-J-Obstet-Gynecol.* 1990 Apr 162(4): 1008-14
32. Bell GI, Kayano T, Buse JB. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes-Care.* 1990 Mar 13(3): 198-208